

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Калашникова Анастасия Константиновна

**Клинические, лабораторные и радиологические факторы прогноза
течения и исхода демиелинизирующих оптических невритов**

3.1.24. Неврология

3.1.5. Офтальмология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Парфенов Владимир Анатольевич

доктор медицинских наук

Шеремет Наталия Леонидовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Современные представления о нейрофизиологии сетчатки и зрительного нерва.....	15
1.2. Демиелинизирующие оптические невриты: классификация, критерии диагностики.....	16
1.3. Рассеянный склероз	20
1.3.1. Эпидемиология и классификация рассеянного склероза.....	20
1.3.2. Этиология и основы патогенеза рассеянного склероза.....	22
1.3.3. Диагностика рассеянного склероза	24
1.3.4. Оптический неврит при рассеянном склерозе	26
1.4. Заболевание, ассоциированное с антителами к миелин- олигодендроцитарному гликопротеину	28
1.4.1. Эпидемиология заболевания, ассоциированного с антителами к миелин- олигодендроцитарному гликопротеину	28
1.4.2. Основы патогенеза заболевания, ассоциированного с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину.....	29
1.4.3. Диагностика заболевания, ассоциированного с антителами к миелин- олигодендроцитарному гликопротеину	29
1.4.4. Оптический неврит при заболевании, ассоциированном с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину.....	32
1.5. Заболевания спектра оптического нейромиелинита.....	33
1.5.1. Эпидемиология заболеваний спектра оптического нейромиелинита.....	34
1.5.2. Основы патогенеза заболеваний спектра оптического нейромиелинита.....	35
1.5.3. Диагностика заболеваний спектра оптического нейромиелинита.....	36
1.5.4. Оптический неврит при заболеваниях спектра оптиконеуромиелинита	37
1.6. Роль оптической когерентной томографии в диагностике неврита зрительного нерва.....	38

1.7. МРТ в диагностике демиелинизирующих оптических невритов. Значение прицельного исследования зрительного пути.....	40
1.7.1. МРТ-особенности поражения зрительного пути при различных демиелинизирующих оптических невритов.....	41
1.7.2. МРТ-особенности поражения головного мозга	42
1.7.3. МРТ-особенности поражения спинного мозга	43
1.8. Заключение	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	45
2.1. Дизайн исследования	45
2.2. Методы обследования пациентов.....	46
2.2.1. Клинические методы обследования	46
2.2.2. Инструментальные методы обследования.....	49
2.2.3. Лабораторные методы обследования.....	51
2.3. Статическая обработка результатов исследования	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
3.1. Клиническая характеристика пациентов	53
3.2. Клиническая картина заболеваний.....	54
3.3. Характеристика течения заболеваний.....	58
3.4. Анализ лабораторных данных	67
3.5. Лечение.....	68
3.6. Инструментальное обследование. Оптическая когерентная томография. Магнитно-резонансная томография.	70
3.6.1. Результаты оптической когерентной томографии.....	70
3.6.2. Результаты магнитно-резонансной томографии.....	81
3.7. Исходы заболеваний. Факторы прогноза течения и исхода	87
3.8. Факторы прогноза течения и исхода.....	98
3.9. Клинические наблюдения	105
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122

ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы остаются одной из наиболее сложных проблем современной медицины, поскольку их гетерогенность и перекрывающиеся клинические синдромы существенно затрудняют раннюю диагностику и прогнозирование течения [167, 192]. Одним из таких синдромов является оптический неврит (ОН) [133]. Изучение данного клинического проявления демиелинизирующих заболеваний является развивающейся областью науки [5, 122, 270, 127, 198, 29].

Наиболее известным демиелинизирующим заболеванием является рассеянный склероз (РС) [275]. Ранее демиелинизирующие синдромы ЦНС, которые не соответствовали критериям РС, считались его атипичными вариантами [27,22]. В течение последних 15 лет идентифицировано два новых глиальных антитела – AQP4-IgG (иммуноглобулины G (IgG) к аквапорину-4, от англ. Aquaporin-4, AQP4) и MOG-IgG (Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, от англ., Myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) [18]. Таким образом, выделены две новые нозологические формы аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний ЦНС – заболевания, ассоциированного с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ-антитела ассоциированное заболевание – МОГАЗ) и заболевания спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) [18].

Демиелинизирующий ОН может быть как первым проявлением ЗСОНМ, МОГАЗ и РС, так и возникать в процессе их течения [103]. Заболевание дебютирует оптическим невритом у 15-30 % пациентов с РС, у 40-60% пациентов с ЗСОНМ, у 50-60% пациентов с МОГАЗ [65, 263, 186, 168]. До 70–80 % пациентов с ЗСОНМ и 85–95 % пациентов с МОГАЗ не имеют других клинических проявлений по крайней мере в течение первых 12 месяцев [127, 182]. Достижения в области нейроиммунологии, нейрорадиологии и визуализации глаза значительно повысили

точность диагностики ОН в рамках этих заболеваний [22]. Ранняя и точная дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний необходима, так как подходы к их лечению неодинаковы: препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), могут спровоцировать рецидив у пациентов с ЗСОНМ, а при МОГАЗ требуется особенно осторожное и постепенное снижение кортикостероидов [16,17].

Оценка структурно-функциональных изменений сетчатки и зрительного нерва (ЗН) с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с ОН имеет важное значение для определения лечебно-диагностической тактики [229]. ОКТ — неинвазивный, широко используемый диагностический инструмент для выявления оптической нейропатии и мониторинга ее течения [230, 97]. Суть метода заключается в объективизации структурных изменений диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки [20]. Наряду с ОКТ, нейровизуализация ЗН и орбит с помощью МРТ является активно развивающейся областью диагностики ОН и показывает себя как надежный инструмент в ранней, быстрой и достоверной дифференциации демиелинизирующих ОН [139].

Разработка методов дифференциальной диагностики ОН при демиелинизирующих заболеваниях, способов прогнозирования их течения и исходов представляет актуальную задачу, обусловленную необходимостью своевременного назначения наиболее эффективной терапии и снижения уровня инвалидизации молодых пациентов [214].

Степень разработанности темы исследования

Выявление AQP4-IgG и MOG-IgG позволило выделить в самостоятельные нозологические единицы ЗСОНМ в 2015 г. и МОГАЗ в 2018 г. [276, 258, 171]. В 2022 г. в России впервые было опубликован Консенсус по ведению пациентов с ЗСОНМ [12]. Документ содержит основные определения и термины при ЗСОНМ,

классификацию ЗСОНМ в зависимости от статуса по AQP4-IgG, типа течения и варианта активности заболевания, принципы лечения обострений ЗСОНМ, алгоритм терапии, направленной на предупреждение обострений ЗСОНМ с AQP4-IgG [8]. В 2018 г. предложен термин «MOG-IgG ассоциированное заболевание» и критерии его диагностики, которые были уточнены в 2023 г. [104]. Однако в настоящий момент в России отсутствуют клинические рекомендации по МОГАЗ.

В 2022 г. была предложена новая классификация ОН [103]. За последнее десятилетие проблема ОН в рамках РС хорошо изучена, но неврит ЗН в структуре других демиелинизирующих заболеваний до настоящего момента не был предметом систематического изучения. Существует лишь небольшое количество работ, посвященных ОН при ЗСОНМ и МОГАЗ [103,22, 78, 36].

В зарубежной практике накоплен большой массив научных исследований, посвященных структурным изменениям сетчатки и ЗН при демиелинизирующих заболеваниях, которые доказали информативность и высокую чувствительность ОКТ в качестве инструмента для диагностики и мониторинга данных заболеваний [223, 159, 194, 259]. Изменения толщины слоев сетчатки, выявленные с помощью ОКТ, долгое время использовались в качестве структурных биомаркеров прогрессирования РС [193]. В одном из российских исследований проводилась оценка динамики состояния внутренних слоев сетчатки у пациентов с РС, и особое внимание было уделено изучению изменений нейронов в макулярной зоне сетчатки [10]. Тем не менее остаются недостаточно изученными структурные изменения сетчатки при ЗСОНМ и МОГАЗ. Также в настоящий момент недостаточно исследованы МРТ-особенности поражения структур зрительного пути (ЗП) при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС. В отечественной практике не проводились проспективные когортные исследования с оценкой отдаленных исходов демиелинизирующих ОН.

Таким образом, клинические, лабораторные и радиологические особенности ОН при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС остаются изученными в ограниченной степени. В этой связи актуальной задачей остаётся идентификация прогностических факторов исходов оптического неврита в рамках данных заболеваний.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Установить клинические, лабораторные и радиологические факторы прогноза, течения и исхода демиелинизирующих оптических невритов.

Задачи исследования:

1. Установить клинические особенности демиелинизирующих ОН при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС.
2. Охарактеризовать структурно-функциональные изменения ЗН и сетчатки у пациентов с демиелинизирующим ОН при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС.
3. Дать нейровизуализационную характеристику поражения структур зрительного пути при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС.
4. Выявить факторы риска рецидивирующего течения ОН при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС.
5. Определить факторы благоприятного и неблагоприятного исхода демиелинизирующих ОН при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС.

Научная новизна

Проведен сравнительный анализ клинических особенностей демиелинизирующих ОН при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС. Продемонстрировано, что демиелинизирующие заболевания в значительной доле случаев могут манифестировать и проявляться в процессе течения изолированным ОН без другой очаговой неврологической симптоматики. Показана целесообразность классификации ОН на типичный (наиболее распространенный при РС) и атипичный (в большей степени ассоциированный с ЗСОНМ и МОГАЗ).

Впервые проведён всесторонний сравнительный анализ структурных изменений сетчатки по данным ОКТ и функциональных исходов ОН в виде конечной остроты зрения (ОЗ) при трёх демиелинизирующих заболеваниях.

Установлено, что наиболее выраженная атрофия внутренних слоёв сетчатки и наибольшая степень зрительного дефицита наблюдаются при ЗСОНМ. Обнаружена устойчивая связь между толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (кГКС) и ОЗ в отдалённом периоде. Показано, что снижение толщины СНВС и кГКС нарастает пропорционально числу эпизодов ОН у пациентов с ЗСОНМ и МОГАЗ.

Дополнены МРТ-особенности поражения ЗП при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС. Показана необходимость МРТ-протокола ЗП. Установлено, что атрофия ЗН при МРТ наиболее часто встречаются при ЗСОНМ. Продemonстрировано, что изменение периневральное накопление КВ и утолщение ЗН высокоспецифично для МОГАЗ, а короткий очаг изменения сигнальных характеристик наиболее типичен для РС.

Впервые в отечественной практике определены предикторы исхода демиелинизирующих ОН при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС. В качестве факторов риска неблагоприятного исхода оптического неврита установлены двусторонний оптический неврит в дебюте заболевания и его атипичное течение. Благоприятный зрительный исход ОН ассоциирован с более высокой ОЗ в остром периоде ОН. Напротив, двустороннее изменение сигнала со стороны ЗН при МРТ снижает вероятность высоких показателей ОЗ в отдалённом периоде ОН. В качестве факторов риска рецидивирующего течения ОН установлены женский пол и утолщение ЗН при МРТ. Большая длительность течения ОН уменьшает риск рецидива ОН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены характерные клинические особенности ОН при ЗСОНМ, МОГАЗ и РС, позволяющие выделить специфические маркеры этих заболеваний. Продemonстрирована необходимость оценки клинических признаков атипичности ОН у всех пациентов с ОН. Обоснована необходимость определения AQP4-IgG и

MOG-IgG при наличии атипичного или ремитирующего течения ОН. Показано значение ОКТ в диагностике демиелинизирующих ОН, выполнение которой высокоинформативно в отдаленном периоде ОН – как минимум через 6 месяцев после дебюта [18]. Выявлены ОКТ-различия в степени выраженности структурных изменений сетчатки в отдаленном периоде ОН, что может быть использовано в качестве дополнительного инструмента дифференциальной диагностики нозологической формы ОН. Показано, что более выраженное истончение СНВС и кГКС характерно для ЗСОНМ и МОГАЗ и сопряжено с меньшей конечной ОЗ.

Обоснована необходимость выполнения МРТ-протокола зрительных путей в дополнение к стандартному обследованию головного мозга. Уточнены и дополнены МРТ-паттерны поражения зрительного пути при ЗСОНМ и МОГАЗ: атрофия зрительного нерва является характерным признаком ЗСОНМ, тогда как утолщение зрительного нерва и периневральное накопление контрастного вещества по типу «трамвайных путей» высокоспецифичны для МОГАЗ.

Определены прогностические факторы рецидивирующего течения и неблагоприятного исхода демиелинизирующих ОН, что имеет непосредственное практическое значение для ранней стратификации риска и выбора тактики ведения пациентов. Двусторонний ОН в дебюте заболевания и атипичное течение ОН являются факторами риска неблагоприятного зрительного исхода. Пациенты женского пола и пациенты с наличием утолщения ЗН при МРТ имеют высокий риск возникновения рецидива ОН.

Методология и методы исследования

Исследование имело когортный обсервационный дизайн, включало проспективную и ретроспективную части. В исследование были включены 52 пациента, из них 11 с ЗСОНМ, ассоциированными с антителами к аквапорину-4, 23 с МОГАЗ и 18 с ремиттирующим РС. При включении пациента в исследование (не ранее чем через 6 месяцев после последнего обострения ОН) проводился

офтальмологический осмотр, оценивался неврологический статус, выполнялось ОКТ сетчатки и зрительного нерва. Ретроспективно анализировали клинικο-лабораторную картину и результаты нейровизуализирующих исследований. Оценивали частоту наступления и факторы риска исходов. В качестве неблагоприятного исхода принимали конечную ОЗ $\leq 0,5$ и балл EDSS неврологических функций ≥ 3 на момент последнего наблюдения. Благоприятным исходом считали конечную ОЗ $\geq 0,9$. При анализе выживаемости в качестве конечной точки принимали наступление рецидива ОН или внеоптического рецидива.

Положения, выносимые на защиту

1. Оптический неврит часто может быть единственным клиническим проявлением заболеваний спектра оптиконейромиелита, заболевания, ассоциированного с антителами к МОГ и рассеянного склероза. Атипичный оптический неврит является характерным клиническим проявлением заболеваний спектра оптиконейромиелита и МОГ-ассоциированного заболевания, тогда как для рассеянного склероза более характерен типичный оптический неврит.

2. Истончение слоя нервных волокон сетчатки и степень снижения остроты зрения в отдаленном периоде оптического неврита более выражены при заболевании спектра оптиконейромиелита, чем при заболевании, ассоциированном с антителами к МОГ, и рассеянном склерозе.

3. При магнитно-резонансной томографии у пациентов с заболеваниями спектра оптиконейромиелита наиболее часто наблюдаются атрофия зрительных нервов; при заболевании, ассоциированном с антителами к МОГ – периневральное накопление контрастного вещества и утолщение зрительного нерва.

4. Факторами риска неблагоприятного зрительного исхода являются двусторонний оптический неврит в дебюте заболевания, атипичное течение и двусторонние изменения сигнала зрительных нервов при магнитно-резонансной

томографии. Вероятность благоприятного зрительного исхода выше при менее выраженном снижении остроты зрения в остром периоде оптического неврита и ниже при двустороннем изменении сигнала в зрительных нервах при магнитно-резонансной томографии. Факторами риска рецидивирующего течения оптического неврита являются женский пол и утолщение зрительного нерва при магнитно-резонансной томографии. Риск возникновения обострения оптического неврита снижается в отдаленном периоде заболевания.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология и 3.1.5. Офтальмология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, а именно пунктам № 4, 19 и 20 паспорта научной специальности 3.1.24. Неврология, пункту №1 паспорта научной специальности 3.1.5. Офтальмология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов исследования обеспечена достаточным объемом и репрезентативностью выборки, использованием современных методов обследования участников исследования и статистической обработкой массива данных в лицензионной программе IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Материалы и методы исследования адекватны поставленным задачам.

Материалы диссертации доложены на XXII Научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии. Поражение зрительного анализатора: от сетчатки до зрительной коры» (г. Москва, Россия, 27 января 2023 года). Апробация результатов диссертационного исследования состоялась 26 ноября 2025 года на заседании

кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, сформулированы его цель и задачи, а также выполнены этапы диссертационной работы (библиографический поиск, ведение пациентов, сбор и интерпретация клинического материала, статистический анализ результатов исследования). Автор принимал непосредственное участие в определении тактики обследования пациентов. Автором сформулированы основные выводы исследования и разработаны практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 2 патента, 5 иных публикаций по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования и следующие из них практические рекомендации используются в работе отделений Клиники нервных болезней им. А.Я.

Кожевникова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и отделений ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», в учебном процессе на кафедре нервных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и на кафедре офтальмологии ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова».

Структура и объем и диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение полученных результатов», выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений и списка литературы. Список литературы содержит 278 источников, из которых 30 отечественных и 248 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 56 рисунками, 20 таблицами и содержит 4 клинических наблюдения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о нейрофизиологии сетчатки и зрительного нерва

Знание организации зрительного анализатора, в частности, структуры сетчатки и ЗН необходимо для понимания патогенеза демиелинизирующего ОН, а также для возможности анализировать результаты современных методов диагностики ОН, в особенности ОКТ [231].

Сетчатка представляет собой оболочку, которая выстилает внутреннюю поверхность глазного яблока. Толщина этой структуры составляет около 0,5 мм. Сетчатка имеет особую организацию и состоит из нескольких параллельных слоев [231]. Сетчатка делится на две области: центральную (макулу) и периферическую. Ориентиром, определяющим эти две области, является фовеа - точка максимальной ОЗ. Эта структура считается центром макулы и простирается по кругу, распространяясь на 6 мм вокруг центральной точки. Фовеа представляет собой вдавление, окруженное областью, утолщенной за счет скопления ядер ганглиозных клеток и клеток внутреннего ядерного слоя (ВЯС) [37].

В сетчатке выделяют 10 слоев, которые разделяют на наружные и внутренние. Внутренние: внутренняя пограничная мембрана, слой нервных волокон сетчатки (СНВС), слой ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), формирующийся немиелинизированными аксонами ганглиозных клеток, и внутренний плексиформный слой (ВПС), соединяющий биполярные и ганглиозные клетки. Наружные слои: ВЯС, наружный плексиформный слой (НПС), наружный ядерный слой (НЯС), наружная пограничная мембрана, слой палочек и колбочек, пигментный эпителий [37]. Волокна клеток Мюллера выполняют поддерживающую функцию, формируя длинные, вертикально расположенные структуры, которые соединяют внутреннюю и наружную пограничные мембраны. Ядра клеток Мюллера располагаются в слое биполярных клеток. На уровне

наружной и внутренней пограничных мембран волокна клеток Мюллера расходятся в виде веера. Горизонтальные ветви этих клеток являются частью структуры плексиформных слоев.

Дендриты ганглиозных клеток находятся в ВПС, тела (нейроны) ганглиозных клеток образуют слой ГКС, далее аксоны ганглиозных клеток перемещаются по витреоретинальной поверхности от желтого пятна (в данной области имея название макулярного СНВС (mRNFL, от англ. macular retinal nerve fibre layer) и от всех периферических регионов сетчатки к ДЗН, образуя перипапиллярный СНВС (pRNFL, от англ. peripapillary retinal nerve fibre layer), и далее образуют ЗН. Для ОКТ-анализа ВПС, ГКС и СНВС в макулярной зоне объединяют в комплекс ганглиозных клеток сетчатки (кГКС, GCC, от англ. Ganglion Cell Complex) [163].

Поскольку в пределах сетчатой оболочки аксоны ГКС не покрыты миелином, а приобретают миелин, когда покидают глаз, СНВС представляется оптимальным структурным объектом для наблюдения и изучения процесса нейродегенерации [229,230]. ГКС уязвимы к различным процессам в организме, что может приводить к их травме, повреждению и гибели [232]. Среди множества причин повреждения ГКС основными являются: ишемическое повреждение [4,23], наследственные нейропатии [24], глаукома и воспалительно-демиелинизирующий процесс [133]. В данной диссертации будут рассмотрена группа воспалительно-демиелинизирующих оптических нейропатий.

1.2. Демиелинизирующие оптические невриты: классификация, критерии диагностики

Оптический неврит – это острое воспалительное поражение ЗН, вызванное инфекционными или иммуноопосредованными демиелинизирующими заболеваниями [19,69,18]. Во всем мире заболеваемость ОН составляет от 1 до 3 на 100 000 человек в год [70].

Особое внимание заслуживают ОН, развивающиеся в рамках аутоиммунных воспалительных заболеваний ЦНС, в основе патогенеза которых лежит срыв аутоотолерантности к компонентам миелиновой оболочки аксонов нервных клеток или другим структурным глиальным белкам [6]. В результате антигенной стимуляции образуются клоны аутореактивных лимфоцитов, способных продуцировать патогенные антитела, приводящие к первичной или вторичной дегенерации миелина [6]. В течение двух последних десятилетий идентифицированы новые астроцитарные и олигодендроглиальные антигены-мишени и разработаны лабораторные методики, позволяющие выявлять специфические антитела к этим антигенам, что позволило выделить новые нозологические формы аутоиммунных воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС с клиническим фенотипом в виде ОН [22]. Демиелинизирующий ОН может быть первым событием или одним из клинических фенотипов обострения при РС (РС-ОН), ЗСОНМ (АQP-ОН) или МОГАЗ (MOG-ОН) [21,198,18].

В настоящий момент диагностика ОН основывается на диагностических критериях 2022 года [103], которые включают в себя клинические и параклинические критерии.

Клинические критерии:

А: Одностороннее, подострое снижение ОЗ, ретроорбитальная боль, усиливающаяся при движении глаз, снижение контрастного и цветового зрения, относительный афферентный зрачковый дефект

В: Безболезненное снижение ОЗ со всеми другими признаками (А)

С: Двустороннее снижение ОЗ с признаками (А) или (В)

Параклинические критерии:

- ОКТ: отек ДЗН

- МРТ: накопление контрастного вещества пораженным ЗН или его оболочкой, или усиление МР-сигнала, нарастающее в течение 3 месяцев

- Биомаркер: антитела к аквапорину-4, антитела к MOG или CRMP5 (от англ. collapsin response mediator protein 5 associated optic neuritis) или олигоклональные антитела.

На основании данных клинических и параклинических критериев устанавливается определенный или возможный неврит ЗН. Определенный ОН ставится на основании наличия клинических признаков А и одного параклинического критерия, либо критерия В и двух параклинических критериев, либо С и двух различных параклинических критериях, один из которых – МРТ.

Возможный ОН может быть установлен в остром периоде ОН при наличии клинических критериев А, В или С, при отсутствии положительных параклинических критериев, но с типичной картиной глазного дна или на основании положительных параклинических критериев при наличии ОН в анамнезе.

Согласно обновленной классификации ОН (2022г.), выделяют:

ADEM-ON – ОН в рамках острого рассеянного энцефаломиелита, ОРЭМ (от англ. acute demyelinating encephalomyelitis associated optic neuritis);

AQP4-ON – ОН, ассоциированный с антителами к AQP4;

MOG-ON – ОН, ассоциированный с антителами к MOG;

MS-ON – ОН при РС (от англ. multiple sclerosis);

CRMP5-ON – ОН, ассоциированный с паранеопластическими антителами CRMP5;

SION – единичный случай изолированного ОН (от англ. single isolated optic neuritis), ограниченный поражением только ЗН и серонегативный в отношении известных аутоантител;

RION – рецидивирующий изолированный ОН (от англ. relapsing isolated optic neuritis), ограниченный поражением только ЗН и серонегативный в отношении известных аутоантител;

CRION – хроническая рецидивирующая воспалительная нейропатия ЗН (от англ. chronic relapsing inflammatory optic neuropathy). Диагноз требует

демонстрации зависимости от иммуносупрессивной терапии для предотвращения рецидивов ОН [103].

Однако в повседневной клинической практике существует необходимость другой классификации ОН – на типичный и атипичный [18, 22]. Целесообразность такой классификации подтверждена многими предыдущими исследованиями [22, 277, 152]. ОН в рамках РС относят к типичным невритам ЗН. Атипичный неврит ЗН – частый симптом МОГАЗ и ЗСОНМ [75]. Распознавание клинических признаков, отличающих типичный ОН от атипичного, определяет выбор правильного алгоритма обследования и направление пациента на исследование сывороточных аутоантител на ранних стадиях заболевания [22, 241].

Основными клиническими признаками типичного ОН являются острое монокулярное снижение ОЗ, боль при движении глазным яблоком [22, 29]. Болевой синдром часто сопровождает типичный неврит ЗН и предшествует снижению ОЗ, однако по данным последних исследований – не высокоспецифичен для РС-ОН, и может возникать при других демиелинизирующих ОН [21, 22, 38]. Снижение ОЗ нарастает в течение нескольких дней, и достигает максимума через две недели, после чего наступает восстановление ОЗ в течение месяца с благоприятным исходом [29]. При типичном ОН, как правило, поражаются передние порции ЗН, что демонстрирует МРТ. Типичный ОН чаще встречается у взрослых (20-45 лет) и в три раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [198].

Атипичным называется ОН, клинические проявления которого отличаются от вышеописанных [277, 21, 22]. Атипичный ОН характеризуется тяжелой двусторонней одновременной или последовательной, нередко безболезненной и, в ряде случаев, необратимой потерей зрения [22, 21]. Степень снижения ОЗ может варьировать, но нередко у пациентов регистрируется светоощущение и слепота с отсутствием восстановления ОЗ в течение 4 недель после начала ОН [21]. Дебют атипичного ОН может приходиться как на детский возраст, так и наблюдаться во всех возрастных группах с незначительным преобладанием в средневозрастной когорте. Также не наблюдается превалирования женского пола. Отсутствие

эффекта от лечения кортикостероидами (КС) (стероидорезистентность), высокая частота обострений заболевания после окончания внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном или возобновление симптомов после снижения дозы оральных стероидов (стероидозависимость) – признаки атипичного ОН [22, 21]. Рентгенологические признаки атипичных ОН включают протяженные участки усиления МР-сигнала, которые распространяются более чем на $\frac{1}{2}$ длины ЗН. Усиление МР-сигнала от задних порций ЗН, хиазмы и зрительных трактов, фиксация КВ оболочками ЗН, утолщение ЗН также расцениваются как признаки атипичного ОН [22, 153].

1.3. Рассеянный склероз

Среди демиелинизирующих заболеваний РС является самым распространенным, поражает людей преимущественно трудоспособного возраста и по этой причине является важной социально значимой проблемой [20].

РС – это иммуноопосредованное демиелинизирующее и нейродегенеративное хроническое заболевание ЦНС, которое приводит к появлению множественных очагов первичной демиелинизации в белом веществе головного и спинного мозга вследствие нейровоспаления с развитием последующего нейроаксонального поражения [70].

1.3.1. Эпидемиология и классификация рассеянного склероза

Распространенность РС в мире составляет ~ 36 случаев на 100 000 человек, по оценкам на 2020 год в мире насчитывается около 2,8 миллиона человек с РС [235, 2, 30]. Наибольшая заболеваемость РС наблюдается в Северной Европе и Северной Америке, где диагностируется ≥ 100 случаев на 100 000 населения [244, 135, 2, 30]. Более низкий риск РС обнаружен в Африке и Азии, где распространенность составляет < 30 случаев на 100 000 населения [179, 211]. В

Российской Федерации показатели заболеваемости рассеянным склерозом варьируются от 10 до 80 случаев на 100 000 в зависимости от региона и национальности населения [30]. По современным данным, частота РС в европейской части России составляет 30–80 случаев на 100 тысяч населения, а в регионах Сибири — 20–70 на 100 тысяч [30]. При этом отмечается устойчивое увеличение заболеваемости, преимущественно среди женщин [2,30].

РС имеет три основных типа течения: ремиттирующее, первично-прогрессирующее и вторично-прогрессирующее [99].

Большинство пациентов с РС страдают ремиттирующим РС (85%). Заболевание в этом варианте протекает с периодами обострений, характеризующихся появлением новых или усугублением имеющихся неврологических симптомов. Через 15–20 лет с момента появления первых симптомов у 10-20% пациентов с РС наблюдается неуклонное прогрессирование неврологического дефицита, течение заболевания становится вторично-прогрессирующим [115]. При этом типе течения на протяжении не менее 6 месяцев наблюдается неуклонное нарастание тяжести состояния больного на 1 балл и более по расширенной шкале оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) [2]. Выделяют два варианта прогрессирующего РС – с обострениями и без них. При первом на фоне неуклонного прогрессирования сохраняются периоды обострений и относительной стабилизации, при втором заболевание неуклонно прогрессирует. Во многих случаях в начале нарастание тяжести заболевания происходит на фоне обострений и периодов стабилизаций, а затем – без четких обострений [6,83]. У 15 % пациентов с РС имеет прогрессирующее течение с самого начала без четко определенных периодов обострений – первично-прогрессирующий вариант РС [83,6].

1.3.2. Этиология и основы патогенеза рассеянного склероза

Несмотря на обширные исследования этиологических факторов РС, точная причина его возникновения остается неизвестной. Доказано, что в развитии РС играют роль многочисленные факторы риска, как экологические, так и генетические [2, 14]. Идентифицировано более 200 независимых локусов, связанных с повышенным риском РС. Ген HLA-DRB1 (от англ. Human Leukocyte Antigens, антиген лейкоцитов человека) отвечает за строение главного комплекса гистосовместимости (МНС, от англ. major histocompatibility complex) II класса [3,14]. Гены МНС II класса отвечают за презентирование белковых фрагментов на наружной поверхности клетки [3,14,17]. Наличие одной копии HLA DRB1*1501 или 1503 повышает риск развития РС в 2-3 раза [14].

Было изучено влияние вируса Эпштейн-Барр, уровня витамина D и курения на возникновение РС [2]. Считается, что взаимодействие генетических и экологических факторов способствует aberrантной активации иммунной системы за пределами ЦНС с последующей миграцией провоспалительных агентов в ЦНС, где затем происходят воспалительные и нейродегенеративные процессы [14, 17, 13]. Эта миграция обусловлена нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Важно отметить, что в случаях прогрессирующих форм РС проницаемость ГЭБ не обнаруживается [13].

Основной группой Т-клеток являются CD4⁺ Т-лимфоциты, также называемые Т-хелперами, и CD8⁺ Т-лимфоциты, известные как цитотоксические Т-лимфоциты [254]. Оба типа Т-лимфоцитов участвуют в патогенезе РС. Как CD4⁺, так и CD8⁺ Т-лимфоциты распознают свои антигенные мишени с помощью антигенпрезентирующих клеток (АПК), способных поглощать антигены, расщеплять их на пептиды и представлять их на своей поверхности в комплексе с молекулами системы гистосовместимости – HLA I класса (для CD8⁺ Т-лимфоцитов) или II класса (для CD4⁺ Т-лимфоцитов) [3, 13, 132, 255].

Доминирующая гипотеза иммунопатогенеза РС заключается в срыве иммунологической толерантности периферической активации Т-лимфоцитов (в большей степени, CD4+ Т-лимфоцитов) на некоторый стимулирующий антиген, что влияет на способность Т-клеток взаимодействовать с ГЭБ и перемещаться через него [121, 13, 3]. Первоначальные антигенные мишени при РС неизвестны. Перекрестная реакция между аутологичными антигенами и микробными антигенами, называемая молекулярной мимикрией, долгое время рассматривалась в качестве возможного механизма [196]. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) длительно используется в качестве модели для изучения патогенеза РС. В ЦНС Т-лимфоциты локально реактивируются макрофагами, микроглией, дендритными клетками, что влечет за собой выброс медиаторов, способствующих местному воспалению и повреждению тканей [3, 13, 25, 121].

Наивные Т- лимфоциты посредством воздействия трансформирующего фактора роста β (TGF- β), IL-6, IL-21, IL-23 становятся Th17 [144, 13]. Патогенетическая роль Th17-клеток при РС заключается в продукции провоспалительного ИЛ-17, дестабилизирующего ГЭБ [122]. Th17 продуцируют и другие воспалительные факторы, включая IL-21 и IL-22, которые впоследствии могут способствовать экспрессии других провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, которые поддерживают воспалительный каскад, либо стимулируют выработку гранзима В, который оказывает прямое повреждающее действие на нейроны через рецептор глутамата. Основные направления терапии РС заключаются в подавлении функции Th17-клеток [261, 13].

Известно участие гуморального звена иммунного ответа в патогенезе РС. Роль В-лимфоцитов в патогенезе РС связана с продукцией аутоантител, а также с секрецией цитокинов и презентированием антигенов CD4+-Т-лимфоцитам [247, 13]. В-лимфоциты являются прямым или косвенным источником нескольких ключевых цитокинов и хемокинов, которые являются участниками воспалительного процесса при РС, и снижение этих медиаторов обуславливает эффективность анти-В-клеточной терапии РС [67, 71].

1.3.3. Диагностика рассеянного склероза

Диагноз РС ставится на основании критериев МакДональда, которые включают особенности клинических проявлений, данных нейровизуализации и выявлении интратекального синтеза олигоклональных иммуноглобулинов [103]. Впервые критерии Мак Дональда были разработаны в 2001 г. и впоследствии пересматривались трижды в 2005, 2010 и 2017 гг. [105, 106, 224]. В период написания данной работы актуальными являлись критерии 2017 года (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии МакДональда 2017 года [103]

Количество обострений	Количество очагов поражения с объективными клиническими признаками	Дополнительные данные, необходимые для установления диагноза
2 и более	2 и более	не требуются
2 и более	1 очаг в настоящее время и наличие в анамнезе второго очага другой локализации, подтвержденного документально	не требуются
2 и более	1	диссеминация в пространстве (новое обострение с другой локализацией очага или диссеминация в пространстве по данным МРТ)
1	2 и более	диссеминация во времени (новое обострение или данные МРТ или наличие олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ))

Продолжение Таблицы 1

1	1	диссеминация в пространстве, продемонстрированное дополнительным клиническим обострением, вовлекающим другой участок ЦНС, или подтвержденная при МРТ диссеминация во времени, продемонстрированное дополнительным клиническим обострением или МРТ-картиной или наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ЦСЖ
---	---	---

Главный признак РС – «диссеминация в пространстве и времени» сформулировали G. Schumacher и соавт. в 1961 г. [117, 212].

Критерии Макдональда 2017 года для демонстрации распространения в пространстве и времени с помощью МРТ у пациента с первым клиническим эпизодом [103]:

1) Диссеминация в пространстве может быть продемонстрировано одним или несколькими гиперинтенсивными очагами T2, которые характерны для РС в двух или более из четырех областей ЦНС: перивентрикулярной, кортикальной или юкстакортикальной, инфратенториальной областях мозга, а также в спинном мозге.

2) Диссеминация во времени может быть продемонстрировано одновременным наличием очагов, накапливающих и не накапливающих КВ в любое время, или новым гиперинтенсивным или накапливающим КВ очагом при повторном МРТ в режиме T2, по сравнению с первым сканированием, независимо от времени выполнения первого МРТ [103].

В большинстве случаев первым и основным шагом в диагностике РС является выполнение МРТ [0]. Оптимизация МРТ в диагностике РС достигается при соблюдении протокола, рекомендованного MAGNIMS-CMSC-NAIMS [248]. Изначально критерии MAGNIMS были разработаны внедрены в клиническую практику с целью оптимизации диагностического процесса, сокращения времени установления диагноза, уменьшения затрат на обследование, а также обеспечения более раннего начала патогенетически обоснованного лечения [0]. В 2021 году MAGNIMS выдвинула предложение учитывать поражение ЗН как один из критериев диссеминации в пространстве у пациентов с первым клиническим эпизодом, однако убедительных данных о его дополнительной диагностической значимости при первом клиническом приступе, не затрагивающем ЗН, получено не было [248]. В связи с этим данное предложение не вошло в пересмотренные критерии МакДональда 2017 года.

Также в MAGNIMS-CMSC-NAIMS уточнены критерии радиологически изолированного синдрома (РИС), определяемого как состояние, при котором выявляются случайные T2-гиперинтенсивные очаги в белом веществе ЦНС, соответствующие типичным МР-признакам РС, при отсутствии клинических данных, свидетельствующих о воспалительной демиелинизации [248]. Согласно результатам исследований, более половины пациентов с РИС (51,2%) демонстрируют развитие клинических проявлений в течение 10-летнего периода наблюдения, что подчеркивает важность раннего выявления и верной интерпретации данных радиологических признаков [41].

1.3.4. Оптический неврит при рассеянном склерозе

Примерно у 85% пациентов РС начинается с единичного клинического проявления – клинически изолированного синдрома (КИС) [93]. КИС – первый и единственный клинический эпизод нарушения неврологических функций при невыполнении критериев диссеминации во времени на момент первичного

обращения пациента [20]. При МРТ не выявляются одновременно очаги, накапливающие и не накапливающие КВ (т.е. отсутствие МРТ-критериев диссеминации во времени), диссеминация в пространстве возможна. Диагноз КИС является промежуточным и требует проведения дифференциального диагноза [41].

ОН – один из частых вариантов КИС [20]. 20-25% всех случаев РС манифестируют ОН [20], и до 70 % пациентов с РС страдают ОН в течение заболевания [127]. Как показывают эпидемиологические исследования, пациенты с дебютом в виде ОН имеют 30% вероятность конверсии КИС в РС в течение 5 лет [41, 83]. А в случае, если при МРТ в момент дебюта ОН были выявлены другие участки поражения головного мозга, то риск развития РС увеличивается до 72% [93, 128]. Ранняя диагностика РС имеет решающее значение для исходов заболевания. Как показывают данные клинической практики, эффективная терапия, инициированная в первые 2 года от дебюта заболевания может существенно снизить риски прогрессирования инвалидизации пациентов с РС в последующем [41].

ОН при РС носит признаки типичного неврита ЗН: односторонний; с наличием болевого синдром при движении глазным яблоком; с восстановлением зрительных функций в течение 4 недель; хороший ответ на лечение КС [22, 128]. Однако, имеют место и случаи стойкого нарушения зрения и двустороннего поражения [116].

Другими типичными проявлениями РС являются миелит, церебральный (супратенториальный) синдром и инфратенториальный синдром с поражением мозжечка и ствола мозга [167]. Для РС характерным является частичный поперечный миелит [15]. Вследствие частого поражения задних столбов преобладают сенсорные симптомы, односторонние или, реже, двусторонние, в зависимости от расположения очагов миелита. Характерен симптом Лермитта [188]. Двигательные нарушения чаще односторонние (например, верхний и нижний монопарез или гемипарез при поражениях шейных сегментов), возможно сочетание двигательных и сенсорных симптомов (синдром Броун-Секара) [248].

Также распространены нарушения функции тазовых органов в виде дисфункции кишечника/мочевого пузыря с позывами, недержанием, запором/задержкой и/или эректильной дисфункцией у мужчин [189]. Тяжесть этих симптомов при РС обычно легкая или умеренная. Нередко поражения спинного мозга могут быть бессимптомными. Эпизоды миелита при РС могут быть клинически изолированными или возникать в сочетании с другими симптомами [218]. Инфратенториальный синдром проявляется двусторонней межъядерной офтальмоплегией, мозжечковой атаксией и нистагмом, глазодвигательными нарушениями. Супратенториальный синдром проявляется гемипарезом и/или гемигипестезией [167].

1.4. Заболевание, ассоциированное с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину

MOG-IgG-ассоциированное заболевание – редкое аутоиммунно-воспалительное заболевание ЦНС с гетерогенной клинической картиной, включающей неврит ЗН, поперечный миелит, ADEM, корковый энцефалит, церебральный, стволотомозговой и мозжечковый синдромы, с рецидивирующим течением и благоприятным прогнозом [169].

1.4.1. Эпидемиология заболевания, ассоциированного с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину

Ежегодная заболеваемость МОГАЗ во всем мире составляет 1,6-4,8 на миллион человек, а распространенность оценивается в 1,3-2,5 на 100 000 человек [210, 256]. Существует двухфазное распределение возраста начала заболевания, достигающее пика у детей в возрасте 5-10 лет, а также у взрослых в возрасте 20-45 лет [136]. Средний возраст начала заболевания в целом составляет 20-30 лет. МОГАЗ не имеет четкой половой или этнической принадлежности [79, 238].

МОГАЗ составляет почти 50% острых демиелинизирующих синдромов у детей в возрасте до 11 лет [75].

1.4.2. Основы патогенеза заболевания, ассоциированного с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину

Наивные CD4⁺ Т-лимфоциты, которым по данным исследований принадлежит ведущая роль в инициации МОГАЗ, проходят дихотомический путь под влиянием IL-6 и дифференцируются больше в сторону клеток Th17, чем регуляторных Т-клеток, обеспечивающих иммунологическую толерантность [6, 7]. Нарушение иммунной толерантности приводит к образованию MOG-реактивных Т-клеток, которые стимулируют выработку антител MOG из В-клеток на периферии [7, 203], перепроизводству IL-17A, что приводит к привлечению воспалительных клеток, включая полиморфноядерные клетки (нейтрофилы), в ЦНС [6, 203].

МОГАЗ характеризуется перивенозной воспалительной демиелинизацией с инфильтрацией макрофагами, В-лимфоцитами, CD4⁺ Т-лимфоцитами [94].

1.4.3. Диагностика заболевания, ассоциированного с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину

Первые исследования, проведенные с использованием иммуноблотов или иммуноферментного анализа (ИФА, от англ. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), содержали данные, показывающие, что MOG-IgG присутствуют у части пациентов с РС, а также в здоровой контрольной группе и при других демиелинизирующих заболеваниях, что поставило под сомнение точность данного лабораторного метода исследования [173]. O'Connor et al. разработали чувствительный анализ на основе радиоактивных меченых тетрамеров, который позволяет различать антитела против свернутого или денатурированного

миелинового олигодендроцитарного гликопротеина (MOG) путем избирательного разворачивания домена антигена – радиоиммуноанализ (РИА) [237].

В настоящее время лабораторная диагностика на наличие сывороточных MOG-IgG выполняется методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена (РИФ) [25, 104, 147, 175]. Диагноз МОГАЗ устанавливается на основании критериев, предложенных в 2023 году Международной группой MOGAD (от англ. myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria) (таблица 2) [104]. Диагноз требует выполнения критериев А, В и С и использования при необходимости поддерживающих критериев [11]. Пациентам с одним из основных типов клинических событий и четкими положительными результатами теста MOG-IgG в сыворотке, измеренными с помощью нРИФ с клеточной презентацией антигена, может быть поставлен диагноз МОГАЗ. Пациентам с низкими положительными титрами сывороточного MOG-IgG, у которых наблюдается один из основных типов клинических атак, также необходимо иметь по крайней мере один из подтверждающих клинических или МРТ-признаков для постановки диагноза МОГАЗ. Пациентам следует ставить диагноз МОГАЗ только после того, как будут исключены другие диагнозы, которые лучше объясняют их симптомы. Только тщательного обследования и наблюдения [16]. Экспертами выделены «красные флаги», наличие которых делает диагноз МОГАЗ маловероятным. К ним относятся следующие клинические и нейровизуализационные признаки демиелинизирующего поражения ЦНС [11]:

- постепенное нарастание неврологического дефицита без чётких острых атак;
- быстрое ухудшение состояния в течение минут или часов от начала симптомов;
- отсутствие эффекта от лечения высокими дозами глюкокортикостероидов при острой атаке;

— выявление на МРТ головного мозга Т2-гиперинтенсивных очагов с чёткими контурами, характерных для рассеянного склероза, а также появление новых «немых» очагов при сохранении ранее выявленных;

— длительное (шесть месяцев и более) накопление контрастного вещества очагами поражения.

Таблица 2 – Диагностические критерии МОГАЗ 2023 г., адаптировано из [104]

А. Основное клиническое событие	Оптический неврит Миелит ОРЭМ Стволовой синдром Корковый энцефалит		
В. Лабораторное подтверждение MOG-IgG	Анализ АТ к глиальным антигенам (MOG, AQP4) в крови методом нРИФ с клеточной презентацией антигена	Положительный результат	Никаких дополнительных критериев для диагноза не требуется
		Низкий титр	Отрицательный результат по AQP4-IgG + 1 или более типичных клинических признаков или МРТ-паттерн
		Положительный без заявленного титра	
		Отрицательный в сыворотке, но положительный в ЦСЖ	
Подтверждающие клинические характеристики или характеристики МРТ	Оптический неврит	Двусторонний одновременный ОН Протяженное поражение ЗН (более 50% длины ЗН) Периневральное накопление КВ Отек ДЗН	
	Миелит	LETM (Longitudinally Extensive Transverse Myelitis) Центральное поражение спинного мозга, Поражение конуса	

Продолжение Таблицы 2

	Очаговое поражение полушарий головного мозга, ствола мозга; церебральный синдром	Множественные нечетко ограниченные поражения в Т2 в супра- и инфратенториальном белом веществе Вовлечение серого вещества. Нечетко ограниченные поражения в области моста, средней ножки мозжечка, продолговатого мозга Кортикальное поражение
С. Исключение других диагнозов, включая РС		

1.4.4. Оптический неврит при заболевании, ассоциированном с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину

ОН – наиболее частый клинический фенотип МОГАЗ [11, 20, 79]. На долю MOG-ОН приходится около 5% всех случаев неврита ЗН у взрослых и до 50% случаев у детей [20, 25]. Неврит ЗН является наиболее распространенным начальным проявлением МОГАЗ у взрослых (30-60%), за ним следует поперечный миелит (10-25%) и является вторым по частоте проявлением у детей после ОРЭМ (45% у детей <11 лет против <5% у взрослых) [11]. Примерно у 80% пациентов с МОГАЗ в какой-то момент течения заболевания развивается неврит ЗН [183].

MOG-ОН характеризуется двусторонним одновременным снижением ОЗ, встречающимся в 31-84% случаев [168, 18, 11]. Широкий разброс данных объясняется вариабельностью размеров выборки в разных исследованиях. Боль при движении глазным яблоком – распространенный симптом при MOG-ОН, она регистрируется в 73-92% случаев по всему миру [175, 81, 191, 220]. Показано, что ретроорбитальная боль чаще возникала у тех пациентов с MOG-ОН, МРТ которых демонстрировало гиперинтенсивность сигнала со стороны оболочки ЗН, что позволяет предположить, что распространение воспаления с волокон ЗН на

окружающую его менингеальную оболочку, содержащую ноцицепторы, может быть причиной боли [85]. В исследованиях было показано, что распространенность данного симптома больше при MOG-ОН, чем при AQP4-ОН (28-50%) и PC-ОН (10-46%) [108].

Снижение ОЗ в остром периоде ОН при MOG-ОН может быть умеренными или тяжелыми до счета пальцев у лица/слепоты (подобно AQP4-ОН), но с быстрым и хорошим восстановлением показателей, что отличает МОГАЗ от ЗСОНМ [175, 18, 20, 79]. Отмечено, что ОЗ в редких случаях может быть нормальной в случае развития оптического периневрита без вовлечения самого ЗН [266].

У значительной части пациентов с MOG-ОН наблюдаются обострения [4,11,18]. Несколько исследований, в которых пациенты наблюдались более пяти лет, продемонстрировали частоту обострений до 70% [20, 180]. ОН является наиболее распространенным ремиттирующим синдромом как у взрослых, так и у детей с МОГАЗ, встречающимся в 28-91% случаев рецидива [125, 206, 79].

Следующим по частоте после ОН клиническим фенотипом МОГАЗ является частичный поперечный миелит [170]. ОРЭМ – наиболее частое клиническое проявление у детей с наличием сывороточных антител к МОГ, особенно у детей в возрасте до 11 лет [45, 204, 205, 176].

1.5. Заболевания спектра оптического нейромиелиита

ЗСОНМ – это тяжелое орфанное демиелинизирующее заболевание ЦНС, ранее носившее название «болезнь Девика», клиническими синдромами которого являются неврит ЗН, продольный обширный поперечный миелит, синдром *area postrema* (неукротимая икота, тошнота или рвота), стволовой синдром и диэнцефальный синдром [1, 18, 20, 26].

В 2004 году в клинике Мэйо впервые были идентифицированы сывороточные антитела NMO-IgG (иммуноглобулины G, ассоциированные с оптиконеуромиелитом, от англ. Neuromyelitis optica, NMO) – у пациентов

с клинической картиной неврита ЗН и миелита, но отсутствовали у пациентов с подтвержденным диагнозом РС [148]. В 2005 году был выявлен белок AQP4, который идентифицировали как мишень NMO-IgG. Таким образом, произошло открытие антител к аквапорину-4 – AQP4-IgG. В 2004 году был выявлен специфический биомаркер ЗСОНМ – аутоантитела к аквапорину-4 [9]. В 2006 году AQP4-IgG включили в диагностические критерии заболевания [189]. В 2007 году был введен термин заболевания спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ), который объединил как серопозитивные, так и серонегативные по AQP4-IgG формы заболевания с типичной клинико-радиологической картиной [9, 262, 91].

1.5.1. Эпидемиология заболеваний спектра оптического нейромиеелита

Наибольшую представленность ЗСОНМ имеют регионы Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии (распространенность – 3,36 и 3,56 на 100 000 населения, заболеваемость – 0,41 и 0,65 на 100 000 населения в 2016 и 2017 годах, соответственно) [28,18]. Данные о распространенности этого заболевания в России недостаточны, однако высокая географическая кластеризация заболевания в азиатских странах имеет значение для РФ с учетом разнообразия народностей в России, в том числе и монголоидов [242]. В 2019-2021 гг. было выполнено первое обсервационное эпидемиологическое исследование в 25 субъектах Российской Федерации. Согласно полученным оценкам, потенциальное число пациентов в России находится в пределах от около 660 человек при минимальном прогнозе до примерно 6179 человек при верхней границе прогноза, что эквивалентно заболеваемости 0,45–4,21 на 100 тысяч жителей [12]. По данным эпидемиологических исследований, распространённость заболеваний спектра оптиконейромиелита в мире колеблется в пределах от 0,1 до 5 случаев на каждые 100 000 человек [12, 118, 119, 120]. В Российской Федерации ЗСОНМ - 1,82 случая на 100 тыс. человек [12].

Предыдущие исследования показали, что соотношение полов (женщины: мужчины) при ЗСОНМ выше, чем при РС: с соотношением женщин и мужчин до 10:1 среди пациентов с ЗСОНМ, ассоциированных с антитеами к аквапорину-4 [173]. Пик заболеваемости ЗСОНМ ~ 40 лет среди AQP4-IgG-положительных и 38,5 лет среди AQP4-IgG-отрицательных пациентов [91]. Однако диагноз ЗСОНМ следует рассматривать также у пожилых людей и у детей [73].

1.5.2. Основы патогенеза заболеваний спектра оптического нейромиеелита

Этиология ЗСОНМ достоверно неизвестна. В основе ЗСОНМ лежит аутоиммунный процесс [269, 148, 149, 48]. Инициация аутоиммунного процесса может быть вызвана антигенами аквапоринов бактерий, гомологичных человеческим AQP4 (молекулярная мимикрия) [146]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что AQP4-IgG синтезируется периферически, а затем попадают в ЦНС через нарушенный ГЭБ [9, 148, 9]. Это приводит к развитию воспалительной реакции, активации системы комплемента, повышенной продукции воспалительных цитокинов (IL-6, IL-17, IL-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) [9, 200]. Нарушение клеточных механизмов транспорта воды, повреждение ГЭБ и активная инфильтрация периваскулярного пространства клеточными элементами крови (нейтрофилы, эозинофилы) способствуют развитию демиелинизации, гиперплазии сосудистой стенки с гиалинизацией стенок капилляров, некрозу олигодендроцитов и нейронов и образованию полостей как в белом, так и сером веществе спинного мозга [9, 131, 143]. Большое значение имеют реакции, индуцированные В-лимфоцитами [9, 142, 145].

1.5.3. Диагностика заболеваний спектра оптического нейромиелиита

В настоящий момент диагностика ЗСОНМ основывается на консенсусных диагностических критериях 2015 года [146]. Наиболее достоверным методом лабораторной диагностики ЗСОНМ является метод непрямой иммунофлюоресценции с клеточной презентацией антигена [193,1].

Если у пациента с клинической картиной ЗСОНМ выявлены антитела к AQP4 для постановки диагноза необходимо соблюдение следующих условий [146]:

- Наличие минимум одного основного клинического проявления;
- Положительный тест на антитела к аквапорину-4
- Исключение других заболеваний

В случае неизвестного статуса по антителам к AQP4 или при отрицательном результате, ЗСОНМ диагностируется при соблюдении следующих условий:

- Наличие минимум двух основных клинических проявлений вследствие одной или нескольких атак: хотя бы одно основное клиническое проявление должно соответствовать оптическому невриту/продольному распространённому миелиту/поражению area postrema; диссеминация в пространстве (2 и более различных клинических проявлений); соответствие дополнительным МРТ-критериям;
- Отрицательный результат теста на антитела к аквапорину-4 или отсутствие возможности лабораторной диагностики;
- Исключение других заболеваний.

Дополнительные МРТ-критерии для заболеваний из спектра расстройств оптикомиелита без антител к AQP4 или с неизвестным статусом:

1. Для острого оптического неврита: отсутствие очагового поражения головного мозга или T2-гиперинтенсивные очаги либо T1-гипоинтенсивные очаги, накапливающие гадолиний-содержащее контрастное вещество, распространяющиеся более чем на половину длины зрительного нерва или переходящие на хиазму.

2. Для острого миелита: интрамедуллярные очаги или участок атрофии у пациентов с наличием острого миелита в анамнезе протяжённостью не менее 3 смежных сегментов
3. Для синдрома поражения *area postrema*: очаги в дорсальном отделе продолговатого мозга или непосредственно в *area postrema*
4. Для синдрома острого поражения ствола: очаги в стволе, прилежащие к четвёртому желудочку или водопроводу [146].

1.5.4. Оптический неврит при заболеваниях спектра оптиконеуромиелита

ОН и миелит при ЗСОНМ встречаются наиболее часто и могут возникать одновременно, в быстрой последовательности или изолированно друг от друга, с высокой частотой обострений [20, 243]. Массивное воспаление приводит к тяжелому, как правило, полному поперечному миелиту [252]. Также ЗСОНМ может проявляться синдромом *area postrema*, стволовым синдромом, диэнцефальным синдромом, поражением полушарий головного мозга [26, 209, 190, 178].

ОН является начальным проявлением ЗСОНМ в 35% ЗСОНМ [117]. Двусторонний ОН характерен для АQR4-ОН, описывается в 13–82% случаев [170, 4]. Потеря зрения при остром АQR4-ОН значительная: при обследовании 50 пациентов с ЗСОНМ (63 глаза) снижение ОЗ до 0,05 и ниже было зафиксировано в 58,6% глаз, в том числе полная потеря зрения – в 6,3%, ОЗ от 0,1 до 0,67 – в 30,2% глаз; медиана ОЗ – счет пальцев у лица (интервал от 0 до 0,67). ОН, ассоциированный с ЗСОНМ, отличается отсутствием или незначительное спонтанное улучшение зрения без лечения, в отличие от РС-ОН, в том числе – у части пациентов возможна стероидорефрактерность при приеме КС [22]. Отмечается более низкая частота ретробульбарной болезненности при движении глаза у пациентов с АQR4-ОН (27-57%), по сравнению с пациентами с РС-ОН и MOG-ОН [201, 130]. В

отдаленном периоде восстановление ОЗ при AQP4-ОН может либо отсутствовать, либо остаться на уровне счета пальцев у лица. Остаточная постоянная слепота по крайней мере на один глаз встречается при AQP4-ОН (60%–69%) [51].

1.6. Роль оптической когерентной томографии в диагностике неврита зрительного нерва

Одним из наиболее доступных и информативных методов диагностики неврита ЗН на сегодняшний день является ОКТ [18, 20, 21, 194].

Сетчатка образована слоистыми структурами с различной рефлективностью. Рефлективность – это интенсивность сигнала, отраженного от ткани, и зависит от плотности и способности данной ткани поглощать свет. Методика сегментации позволяет выделить отдельные слои, как с высокой, так и с низкой рефлективностью. Фоторецепторы и некоторые другие структуры обладают меньшей отражательной способностью, чем нервные волокна и плексиформные слои. СНВС образован горизонтальными структурами и имеет повышенную рефлективность [96]. ОКТ позволяет визуализировать структуру сетчатки *in vivo*.

Последние достижения в технологии ОКТ дают возможность сегментации различных слоев сетчатки и позволяют выявлять ранние изменения и отслеживать состояние сетчатки в динамике, что отражено в большом количестве исследовательских работ [10, 52, 249, 96, 88]. В клинической практике ОКТ позволяет неинвазивно измерять толщину перипапиллярного СНВС (pRNFL) и кГКС (GCC) [229, 199].

Степень частичной атрофии ЗН, развивающейся в отдаленном периоде ОН, может различаться в зависимости от конкретного демиелинизирующего заболевания. Оценивать толщину перипапиллярного СНВС и комплекса кГКС следует не ранее, чем через 6 месяцев после перенесенного ОН, когда произошли все структурные изменения на уровне данных структур ЗН [10].

ОКТ за прошедшие годы продемонстрировала высокую значимость для изучения взаимосвязи между изменениями в слоях сетчатки и патологией ЦНС демиелинизирующего генеза [21]. Одни из первых исследований по ОКТ, опубликованные Parisi в 1999 г. и Trip в 2005 г., продемонстрировали уменьшение толщины СНВС у пациентов с РС на 26% и 27%, соответственно, по сравнению с контрольной группой [94]. Результаты исследования Walter 2012 года показали, что потеря нейронов сетчатки (GCC) тесно связана со зрительной функцией и качеством жизни при РС [128]. Далее количество публикаций, посвященных поиску структурно-функциональных корреляций у пациентов с нейровоспалительными и нейродегенеративными заболеваниями стремительно увеличивалось [10]. Одно из первых наиболее крупных исследований по изучению афферентного повреждения зрительной системы после неврита ЗН у MOG-IgG и AQP4-IgG-серопозитивных пациентов 2016 года продемонстрировало выраженное снижение толщины перипапиллярного RNFL и GCC у пациентов с ОН при МОГАЗ, степень которого была сопоставима с результатами пациентов с ОН в рамках ЗСОНМ [172].

Показатели ОКТ использовались в качестве конечных точек в клинических испытаниях препаратов, изменяющих течение РС [21, 245, 234]. Все большее количество исследований демонстрирует наличие взаимосвязи зрительных функций, повреждение сетчатки и головного мозга с когнитивными функциями и качеством жизни у пациентов с РС [228, 227, 268, 204, 100]. В одном из последних литературных обзоров, представляющих диагностические критерии ОН, ОКТ была предложена в качестве одного из трех обязательных параклинических методов (наряду с МРТ и исследованием серологических маркеров) для диагностики ОН [103].

На текущий момент растет число публикаций, демонстрирующих различия степени атрофии СНВС и кГКС при различных демиелинизирующих ОН [21,87]. Предлагается использовать ОКТ в качестве инструмента для дифференциальной диагностики демиелинизирующего заболевания, в рамках которого развивается

ОН [231]. Недостаточно освященным является вопрос идентификации маркеров ОКТ, характерных для РС-ОН, AQP4-ОН и MOG-ОН [164].

1.7. МРТ в диагностике демиелинизирующих оптических невритов.

Значение прицельного исследования зрительного пути

МРТ играет важную роль в диагностике и долгосрочном наблюдении за течением демиелинизирующих заболеваний [15]. Несмотря на высокую частоту развития ОН при этих заболеваниях, в отечественных рекомендациях отсутствует общепринятый стандартизированный МРТ-протокол зрительных путей, а рутинная МРТ головного мозга не позволяет детализировать зрительную систему. Вместе с тем, прицельная МРТ орбит и ЗН во многих последних исследованиях заявлена как метод выбора для дифференциальной диагностики демиелинизирующих ОН и имеет большое значение в случае атипичного ОН [168,110]. Существует множества технических особенностей МРТ-протокола для лучшей визуализации ЗН, которые должны быть соблюдены рентгенологами: необходимы T2- и T1-режимы с функцией жироподавления (FS, от англ. fat saturation); для лучшей оценки ЗН и хиазмы рекомендуется использовать специальные 3D режимы; аксиальные срезы обязательно по ходу ЗН; высокоинформативны коронарные срезы; толщина срезов 1-3 мм [273,140].

Для оценки изменения сигнальных характеристик со стороны ЗН при МРТ, ЗН принято разделять на 4 сегмента: интраокулярный, интраорбитальный, интраканаликулярный и интракраниальный [236,138].

1.7.1. МРТ-особенности поражения зрительного пути при различных демиелинизирующих оптических невритах

ОН при РС, как правило, характеризуется поражением короткого сегмента зрительного нерва, с локализацией участка усиления МР-сигнала в интраорбитальном или интракраниальном сегментах [198]. Показано, что у 5-25% пациентов с клинической картиной РС-ОН могут отсутствовать какие-либо МРТ изменения в области орбит и зрительных нервов [86, 158].

ОН при МОГАЗ характеризуется продольно распространенным поражением ЗН, обычно вовлекающим передние порции ЗН и захватывающим более 50% длины [18,19]. Частота выявлений данного МР-признака при MOG-ОН – 23-88% [178]. Для MOG-ОН характерны периневральные изменения МР-сигнала вокруг зрительных нервов и периневральное контрастирование, в связи с отеком ЗН, который часто наблюдается при МОГАЗ [20, 183, 181]. Такое усиление МР-сигнала, по типу «трамвайных путей», впервые описано Kim в 2015 г. [85] и далее отмечалось при МОГАЗ в других клинических случаях [266, 180, 199, 274].

При МРТ у пациентов с AQP4-ОН выявляется двустороннее или одностороннее продольное поражение с вовлечением более 1/2 длины ЗН – продольно распространенный неврит зрительного нерва (50-79% случаев), однако в сравнении с MOG-ОН длина сегмента поражения меньше [20,273]. Характерно преимущественное вовлечение задних отделов зрительных путей, распространение на хиазму и зрительный тракт (4–13%) [114]. На хронических стадиях часто наблюдается атрофия ЗН, хиазмы и зрительных трактов [189].

Типичные области поражения ЗП при различных демиелинизирующих ОН проиллюстрированы на рисунке 1 [168].

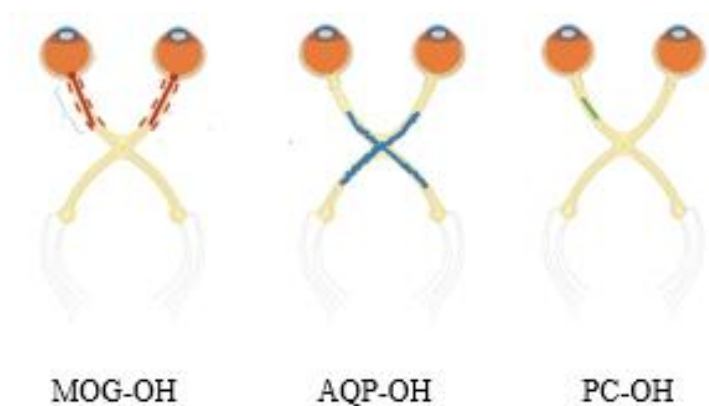


Рисунок 1 – Локализация поражения зрительного нерва по данным МРТ: красным цветом обозначено протяженное поражение ЗН, с вовлечением оболочки зрительного нерва (пунктир). Синим цветом обозначен продольно распространенный очаг с поражением зрительного перекреста и зрительных трактов. Зеленым цветом обозначен короткий очаг. Адаптировано с изменениями из [168]

Для визуализации компонентов зрительной системы (зрительных нервов, хиазмы и зрительных трактов) необходимо соблюдение стандартизированного МРТ-протокола. Согласно рекомендациям MAGNIMS стандартизированный протокол визуализации ЗН предусматривает аксиальные и корональные последовательности с подавлением жира, взвешенные по T2 или STIR, а также последовательности с подавлением жира и контрастированием гадолинием, взвешенные по T1 [248].

1.7.2. МРТ-особенности поражения головного мозга

При МРТ головного мозга у больных с МОГАЗ наиболее часто выявляются обширные (плохо демаркированные) очаги поражения инфратенториальной, кортикальной и субкортикальной локализации, возможно прилегание очагов к четвертому желудочку и вовлечение в процесс базальных ганглиев и моста. Недавнее клиническое МРТ-исследование показало, что поражение височных долей и мозжечкового намета обнаруживается при МОГАЗ с большей частотой, чем при ЗСОНМ. В другом исследовании, в котором был выполнен анализ

нейровизуализационных особенностей МОГАЗ и ЗСОНМ, характерными для МОГАЗ были поражения в области среднего мозга и моста [258].

Характерными МРТ-изменениями при ЗСОНМ являются очаги поражения, локализованные вблизи 3-го желудочка, боковых желудочков, периакведуктально и в области area postrema, а также поражение задних отделов продолговатого мозга с переходом на верхне-шейный отдел спинного мозга [96].

Очаги поражения головного мозга при РС локализуются как правило, в перивентрикулярном белом веществе головного мозга, в мозолистом теле, кортико-юстакортикально, в височных долях и инфратенториально [15].

1.7.3. МРТ-особенности поражения спинного мозга

Поражение спинного мозга при МОГАЗ по данным МРТ характеризуется наличием как протяженных, так и коротких очагов, с локализацией в грудном отделе и частым вовлечением конуса [19,111]. МРТ спинного мозга при ЗСОНМ обычно демонстрирует продольный протяженный очаг поперечного миелита (LETM, >3 позвоночных сегментов) с центральным расположением на аксиальной проекции и преобладанием поражений в шейном и верхне-грудном отделах спинного мозга [89, 161, 179]. При РС поражение спинного мозга характеризуется наличием коротких асимметричных очагов (менее одного сегмента) с периферическим расположением в аксиальной проекции. Часто такие очаги при РС могут быть бессимптомными, по данным исследований встречаются у 80% пациентов с ремитирующим РС [15].

1.8. Заключение

Неврит зрительного нерва представляет собой важный и распространенный клинический синдром, существенно влияющий на качество жизни пациентов.

Современные данные свидетельствуют о высокой распространенности ОН при демиелинизирующих заболеваниях.

Ранее считалось, что большинство случаев демиелинизирующих ОН обусловлено РС. В настоящее время выделены две новые нозологические формы аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний ЦНС – МОГАЗ и ЗСОНМ, одним из частых клинических проявлений которых также является ОН. Распознавание признаков, отличающих типичный ОН при РС, от атипичного ОН при ЗСОНМ и МОГАЗ, имеет особое значение для выбора правильного алгоритма обследования и лечения пациентов [16]. С этой целью целесообразно включение в повседневную клиническую практику инструментальных методов обследования, позволяющих выявить повреждения зрительных путей [16]. Такими методами являются ОКТ и МРТ. ОКТ позволяет оценить толщину слоев сетчатки, и использовать эти данные в качестве структурных биомаркеров различных демиелинизирующих ОН. МРТ зрительных путей – относительно новый способ диагностики и мониторинга демиелинизирующих ОН, однако при соблюдении технических условий и определенных параметров МР-протоколов позволяет с высокой точностью выявить изменения в ЗН и других отделах зрительной системы.

Не менее важным является определение факторов риска рецидивирующего течения и предикторов неблагоприятного исхода демиелинизирующих ОН, что может быть использовано для своевременного назначения профилактической терапии обострений. По имеющимся данным, на базе российской популяции такого рода научных исследований к моменту написания настоящей работы не проводилось. Таким образом, ранняя диагностика и оптимизация ведения пациентов с ОН является актуальной проблемой. Проведение исследования, направленного на решение данных задач является важным шагом к снижению зрительной инвалидизации пациентов молодого возраста.

Диагностика и лечение ОН затруднены в связи с отсутствием единого алгоритма обследования пациентов. Очевидна потребность в наличии надежных предикторов возникновения обострений ОН.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводили в период с сентября 2020 до октября 2024 г. на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор – доктор медицинских наук, профессор В.А.Парфенов). Исследование было выполнено в соответствии с этическими принципами медицинских исследований, заложенными Хельсинской декларацией, и было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №01-21 от 22 января 2021 года).

Критериями включения в исследования были: возраст пациента 18 и более лет; согласие на участие в исследовании; наличие ОН в рамках одного из перечисленных заболеваний: РС ремиттирующего течения, МОГАЗ и ЗСОНМ с антителами к AQP4; временной интервал не менее 6 месяцев с момента последнего эпизода ОН.

Критериями невключения в исследование были: наличие глазных заболеваний другой этиологии, низкое качество ОКТ-изображения (оценка качества сканирования <6/10 или наличие значимого артефакта).

В исследование были включены 52 пациента, из них 11 человек с ЗСОНМ, 23 человек с МОГАЗ и 18 человек с ремиттирующим РС и контрольная группа (n=20) для оценки ОКТ-параметров.

При включении пациента в исследование (не ранее чем через 6 месяцев после последнего обострения ОН) проводили офтальмологический осмотр, оценивали неврологический статус, выполняли ОКТ сетчатки и зрительного нерва. Ретроспективно анализировали клинико-лабораторную картину и результаты нейровизуализирующих исследований. Сопоставляли результаты клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований. Оценивали частоту наступления и факторы риска исходов. В качестве неблагоприятного

исхода принимали конечную ОЗ $\leq 0,5$ и балл EDSS неврологических функций ≥ 3 на момент последнего наблюдения. Благоприятным исходом считали конечную ОЗ $\geq 0,9$. При анализе выживаемости в качестве конечной точки принимали наступление рецидива ОН или внеоптического рецидива.

2.2. Методы обследования пациентов

2.2.1. Клинические методы обследования

Анализировали демографические (пол, возраст на момент дебюта заболевания и дебюта ОН) и клинико-анамнестические данные (количество глаз с симптомами ОН, распространенность одностороннего и двустороннего ОН, частоту атипичного ОН, минимальную ОЗ в период обострения ОН (*nadir* ОЗ), тип течения ОН и болезни (ремиттирующее/ неремиттирующее), количество эпизодов ОН (в общем количестве у каждого пациента и на каждый глаз в отдельности), ежегодную частоту обострений заболевания и ОН, фенотипы дебюта заболевания, частоту других клинических проявлений заболеваний, тип проводимого лечения, сроки инициации модифицирующей терапии).

Критериями атипичности ОН были: двустороннее вовлечение ЗН (одновременное или последовательное), ремиттирующее течение ОН, стероидорезистентность, отсутствие восстановления ОЗ в течение 4 и более недель после начала ОН. Стероидорезистентность определяли, как сохранение активности заболевания, несмотря на прием адекватной дозы КС системного действия в течение 7-14 дней.

Обострение ОН определяли, как развитие повторного ОН (одностороннего или двустороннего), с объективным снижением ОЗ. Отдельно выделяли случаи с ремиттирующим течением ОН в анамнезе и с однократным эпизодом ОН. Фиксировали обострения заболевания после окончания внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном или возобновление симптомов после снижения дозы

оральных стероидов, обозначая их как стероидозависимость.

Годовая частота обострений рассчитывалась как количество рецидивов, деленное на общее количество пациенто-лет.

Проводили оценку неврологического статуса и офтальмологический осмотр (ОЗ, картина глазного дна) на момент включения пациента в исследование. Исследование конечной ОЗ с максимальной коррекцией проводили с помощью таблицы Сивцева – Головина. Оценивали степень тяжести неврологического и зрительного дефицита по шкалам функциональных систем (ФС, от англ. FS) и шкале инвалидизации EDSS с помощью neurostatus scorig [98]. Neurostatus scorig включает 8 FS: зрительную, стволовую, пирамидную, мозжечковую, сенсорную, функции органов малого таза, церебральную и функции ходьбы. Суммарный балл EDSS рассчитывается на основании комбинации баллов по отдельным FS. Проводился анализ зрительных и неврологических исходов по шкале EDSS. Данная шкала была разработана для использования оценки степени инвалидизации при РС и в большей степени ориентирована на локомоторный дефицит, в то время как зрительный дефицит остается недооцененным. По этой причине в данном исследовании с целью объективизации зрительного дефицита балл зрительной функциональной шкалы и сумма баллов остальных функциональных систем рассчитывалась и анализировалась отдельно (таблица 3, таблица 4).

Таблица 3 – Модифицированная шкала EDSS [98]

Балл EDSS	Сочетание шкал FS
0	Нет выявляемого неврологического дефицита
1,0	1 шкала с 1 степенью
1,5	Более чем 1 шкала с 1 степенью
2,0	1 шкала со 2 степенью, остальные – 0 или 1 степень
2,5	2 шкалы со 2 степенью, остальные – 0 или 1 степень

Продолжение Таблицы 3

3,0	1 шкала с 3 степенью, остальные – 0 или 1 степень 3-4 шкалы со 2 степенью, остальные – 0 или 1 степень
3,5	2 шкалы с 3 степенью, остальные – 0 или 1 степень 1 шкала с 3 степенью, 1-2 со 2 степенью, остальные – 0 или 1 степень 5 шкал со 2 степенью, остальные – 0 или 1 степень
4,0	1 шкала с 4 степенью, остальные – 0 или 1 степень
4,5	1 шкала с 4 степенью, остальные – менее 4 степени
5,0	1 шкала с 5 степенью, остальные – 0 или 1 степень 2 шкалы с 4 степенью, остальные – менее 3 степени
5,5	1 шкала с 5 степенью, остальные – менее 4 степени
6,0	3 шкалы с 3 степенью, остальные – менее 4 степени 2 шкалы с 4 степенью, остальные – менее 4 степени
6,5	3 шкалы с 3 степенью, движение – 4, остальные – менее 3 степени
7,0	2 шкалы с 4 степенью, движение – 4+, остальные – менее 3 степени
7,5	3 шкалы с 4 степенью, движение – 4+, остальные – менее 3 степени
8,0	4 шкалы с 4 степенью, движение – 6, остальные – менее 3 степени
8,5	5 шкал с 4 степенью, движение – 6, остальные – менее 3 степени
9,0-9,5	6 шкал с 4 степенью, движение – 6

Таблица 4 – Шкала оценки зрительных функций [98]

0	Норма
1	Бледность ДЗН или небольшая скотома или ОЗ (с коррекцией) худшего глаза менее 1,0, но лучше 0,67
2	Худший глаз с максимальной ОЗ (с коррекцией) от 0,67 до 0,34

Продолжение Таблицы 4

3	Худший глаз с большой скотомой и/или умеренным нарушением полей зрения и/или максимальной ОЗ (с коррекцией) от 0,33 до 0,21
4	Худший глаз с выраженным изменением полей зрения и/или снижением максимальной ОЗ (с коррекцией) от 0,2 до 0,1; степень 3 плюс максимальная ОЗ лучшего глаза 0,33 или менее
5	Худший глаз с максимальной ОЗ (с коррекцией) менее 0,1; оценка 4 плюс максимальная ОЗ лучшего глаза 0,33 или менее
6	5 класс плюс максимальная ОЗ лучшего глаза 0,33 или менее

Диагноз РС был установлен в соответствии с критериями МакДональда 2017 года [103], ЗСОНМ – на основании диагностических критериев, принятых в 2015 года международной группой по диагностике оптиконейромиелита (International Panel for NMO Diagnosis, или IPND) [146], МОГАЗ – на основании международных рекомендаций 2023 года [104].

2.2.2. Инструментальные методы обследования

ОКТ сетчатки и зрительного нерва выполняли с помощью спектрального ретинотомографа RTVue-100 (Optovue Inc., США) в отдаленном периоде ОН (минимум через 6 месяцев). Проводили сканирование в режиме линейных сканов (crossline), карты толщины сетчатки в режиме ММ5, сканирование ДЗН (протоколы ONH и 3D Disc) и карты толщины комплекса ГКС: ГКС, нервные волокна и внутренний плексиформный слой (протокол GCC – Ganglion Cell Complex). Анализировали средние значения толщины СНВС (Average RNFL) и комплекса ГКС (Average GCC). Дополнительно оценивали значения толщины СНВС по верхнему (S), нижнему (I), височному (T) и носовому (N) секторам ДЗН.

На рисунке 2 продемонстрирован протокол ОКТ. На карте GCC Thickness зоны красного цвета на круговых диаграммах (зеленая стрелка) демонстрирует снижение толщины комплекса ГКС. На карте RNFL Analysis (верхняя круговая диаграмма, черная стрелка) представлена средняя толщина перипапиллярного СНВС для правого (OD) и левого (OS) глаз (окружность вокруг ДЗН): OD – во всех

секторах обозначена зеленым цветом и соответствует значениям в пределах референсных значений нормы; OS (нижняя диаграмма) – в верхнем носовом секторе (NU) желтый и красный цвета во всех остальных секторах (TL, TU – нижний и верхний височные сектора ДЗН; NL – нижний носовой сектора; ST, SN – носовой и височный верхние сектора, IT, IN – носовой и височный нижние сектора).

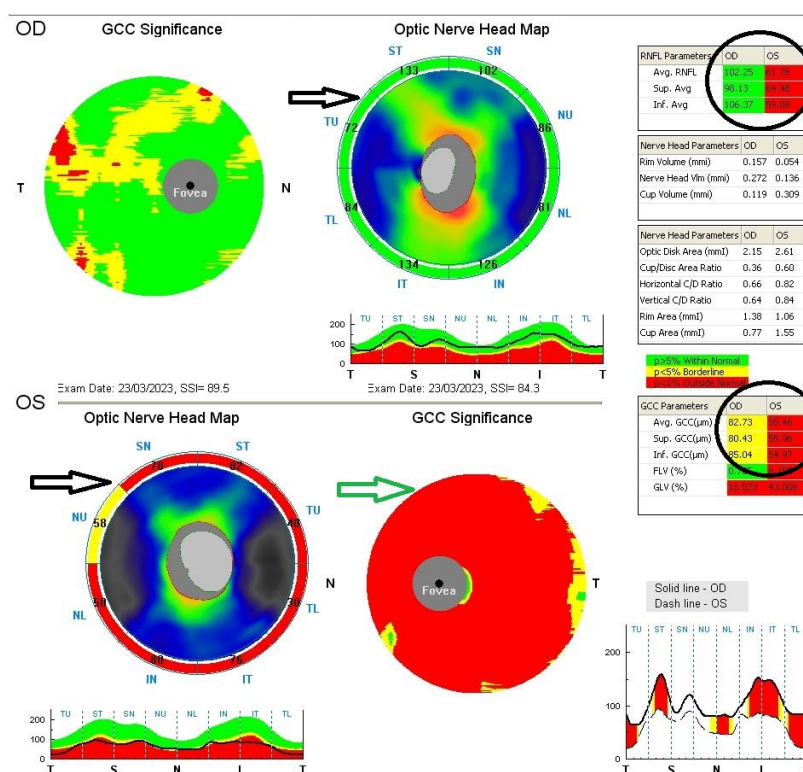


Рисунок 2 – Протокол ОКТ

Проводили ретроспективную оценку результатов МРТ головного мозга, спинного мозга и ЗП, выполненных до включения пациентов в исследование. Анализировали срезы в аксиальной, сагиттальной и коронарной плоскостях. Оценивали структуру вещества головного и спинного мозга, а также количество, характер, размер и локализацию очагов в головном и спинном мозге. При наличии МРТ-протоколов ЗП дополнительно проводили оценку изменений сигнальных характеристик в сегментах ЗН: интраокулярном, интраорбитальном, интраканаликулярном и интракраниальном, а также – в хиазме и зрительных трактах. Оценивали наличие накопления контрастного вещества периневрально.

2.2.3. Лабораторные методы обследования

Анализ антител к глиальным антигенам (MOG, AQP4) в крови выполняли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ) с клеточной презентацией антигена (cell-based assay). Результат оценивали по результатам флуоресценции, полученной при определенных разведениях образца: титр 1:10 – положительно; >1:100 – резко положительно.

Оценивали тип синтеза IgG ЦСЖ и сыворотке крови. Для интерпретации и анализа результатов теста применяли классификацию типов синтеза Anderson et al. [129, 157].

2.3. Статическая обработка результатов исследования

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программного пакета SPSS (The Statistical Package for the Social Sciences, Чикаго, Соединенные Штаты Америки) версии 22,0. Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Переменные в зависимости от нормальности распределения были представлены

в виде средних значений и стандартных отклонений или медиан и межквартильного интервала. Качественные переменные представляли в виде абсолютных значений и доли в процентах. При нормальном распределении количественные показатели двух независимых групп сравнивали с помощью Т-критерия Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера при количестве наблюдений в группе менее 10. Для определения направленности или силы взаимосвязи признаков применяли метод корреляционного анализа Спирмена. Для оценки независимого влияния отдельных

факторов риска на исходы использовали многофакторный регрессионный анализ. Факторы, влияющие на риск наступления рецидива, анализировали при помощи регрессии Кокса. При анализе выживаемости использовали метод Каплана-Майера, для оценки достоверности различий выживаемости между группами использовали логарифмический ранговый критерий. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$. При множественных попарных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 52 пациента с демиелинизирующим ОН, количество глаз с ОН в анамнезе – 76. Контрольная группа (n=20) для оценки ОКТ-параметров. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Группу пациентов с ЗСОНМ (группа 1, AQP4-ОН) составили 11 человек, 20 глаз (2 мужчин и 9 женщин). Средняя длительность наблюдения $28,2 \pm 22,9$ месяца. Средний возраст начала заболевания $38,6 \pm 12,1$ лет. Средний возраст дебюта ОН был $33,1 \pm 16,8$ лет.

В группу МОГАЗ (группа 2, MOG-ОН) вошли 23 пациента, 34 глаза, (5 мужчин и 18 женщин). Средняя длительность наблюдения $32,13 \pm 24,6$ месяца. Средний возраст начала заболевания $34,5 \pm 11,4$ лет. Средний возраст дебюта ОН $30,0 \pm 13,5$ лет.

Группу РС (группа 3, РС-ОН) составили 18 пациентов, 22 глаза (5 мужчин и 13 женщин). Средняя длительность наблюдения $32,9 \pm 20,8$ месяца. Средний возраст начала заболевания $29,3 \pm 9,4$ лет. Средний возраст дебюта ОН $30,3 \pm 8,6$ лет.

Пациенты трех групп не отличались по соотношению женского и мужского пола, возрасту начала заболевания, возрасту дебюта ОН и были сопоставимы по длительности наблюдения.

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов

	ЗСОНМ Группа 1	МОГАЗ Группа 2	РС Группа 3	P
Количество пациентов, n (%)	11	23	18	-
Количество глаз с ОН/всего глаз, n	20/22	34/46	22/44	-
Количество женщин, n (%)	9 (81,8%)	18 (78,3%)	13 (72,2%)	$P_{1-2}=0,690$ $P_{1-3}=0,673$ $P_{2-3}=0,202$

Продолжение Таблицы 5

Возраст начала заболевания, лет, СЗ ± СО	38,6±12,1	34,5±11,4	30,06±8,6	$P_{1-2}=0,990$ $P_{1-3}=0,185$ $P_{2-3}=0,102$
Возраст начала ОН, лет, СЗ ± СО	33,1±16,8	30,0±13,5	29,3±9,4	$P_{1-2}=0,856$ $P_{1-3}=0,130$ $P_{2-3}=0,102$
Длительность наблюдения, месяцев, СЗ ± СО	28,2±22,9	32,13±24,6	32,9±20,8	$P_{1-2}=0,397$ $P_{1-3}=0,127$ $P_{2-3}=0,404$

3.2. Клиническая картина заболеваний

Распространенность клинических проявлений заболеваний представлена в таблице 6. Односторонний ОН наиболее часто встречался у пациентов с РС и МОГАЗ ($n=16$, 88,9%; $n=14$, 60,9%, соответственно), по сравнению с ЗСОНМ ($n=4$ (45,5%); различия между группами ЗСОНМ и РС достигали статистически значимого уровня, а между группами МОГАЗ и РС имели тенденцию к статистической значимости ($P_{1-2}=0,274$, $P_{1-3}=0,01$, $P_{2-3}=0,075$). Двусторонний ОН не был сопоставим по частоте у пациентов с ЗСОНМ и МОГАЗ ($n=7$, 63,6%; $n=9$, 39,1%, соответственно), но статистически значимо преобладал в этих группах по сравнению с группой РС ($n=2$, 11,1%) ($P_{1-2}=0,274$, $P_{1-3}=0,01$, $P_{2-3}=0,047$). Полный поперечный миелит развивался у 4 (36,4%) пациентов с ЗСОНМ и не встречался у пациентов с МОГАЗ и РС. Признаки частичного поперечного миелита присутствовали в клинической картине у 9 (39,1%) пациентов с МОГАЗ и 8 (44,4%) пациентов с РС, без статистически значимых различий в данных группах ($P_{2-3}=0,760$). Церебральные симптомы регистрировались у 2 (18,2%) пациентов с ЗСОНМ, 5 (21,7%) пациентов с МОГАЗ, 4 (22,2%) пациентов с РС, различия не были статистически значимы ($P_{1-2}=1,0$, $P_{1-3}=1,0$, $P_{2-3}=0,592$). Не выявлено значимых различий по частоте мозжечкового синдрома, который наблюдался у 1 (9,1%) пациента с ЗСОНМ, 5 (21,7%) – с МОГАЗ, 3 (16,7%) – с РС ($P_{1-2}=0,638$, $P_{1-3}=1,0$, $P_{2-3}=1,0$). Симптомы поражения ствола мозга развивались за период наблюдения у 3 (27,3%) пациентов с ЗСОНМ и у 1 пациентки (4,3%) с МОГАЗ,

различия имели тенденцию к статистической значимости ($P_{1-2}=0,08$). Только у пациентов с ЗСОНМ заболевание проявлялось синдромом поражения area postrema (неукратимые тошнота, рвота или икота) ($n=2(18,2\%)$).

Таблица 6 – Клиническая картина заболеваний

	ЗСОНМ n=11	МОГАЗ n=23	РС n=18	P
Клинические синдромы				
Односторонний ОН, n (%)	4 (36,4%)	14 (60,9%)	16 (88,9%)	$P_{1-2}=0,274$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-3}=0,075$
Двусторонний ОН, n (%)	7 (63,6%)	9 (39,1%)	2 (11,1%)	$P_{1-2}=0,274$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-3}=0,047$
Полный поперечный миелит, n (%)	4 (36,4%)	0	0	-
Частичный поперечный миелит, n (%)	0	9 (39,1%)	8 (44,48%)	$P_{2-3}=0,760$
Церебральный синдром, n (%)	2 (18,2%)	5 (21,7%)	4 (22,2%)	$P_{1-2}=1,0$ $P_{1-3}=1,0$ $P_{2-3}=0,592$
Мозжечковый синдром, n (%)	1 (9,1%)	5 (21,7%)	3 (16,7%)	$P_{1-2}=0,638$ $P_{1-3}=1,0$ $P_{2-3}=1,0$
Стволовой синдром, n (%)	3 (27,3%)	1 (4,3%)	0	$P_{1-2}=0,08$
Синдром Area postrema, n (%)	2 (18,2%)	0	0	-

Варианты дебюта заболеваний представлены в таблице 7. Заболевание манифестировало ОН у большинства пациентов трех групп -у 9 (81,8 %) группы ЗСОНМ, у 16 (69,6%) группы МОГАЗ, 13 (72,2%) пациентов группы РС; частота данного варианта дебюта значимо не различалась между группами ($P_{1-2}=0,682$, $P_{1-3}=0,677$, $P_{2-3}=1,0$). Из них двусторонний ОН значимо чаще наблюдался в дебюте

ЗСОМ по сравнению с РС (5 (55,6%) против 2 (15,4%)), $p=0,048$. МОГАЗ манифестировало двусторонним ОН у 4 (25%) пациентов, без значимых различий по сравнению с ЗСОМ и РС ($P_{1-2}=0,2$, $P_{2-3}=0,663$). Частичный поперечный миелит сопоставимо по частоте наблюдался в дебюте МОГАЗ и РС (5 (21,7%) и 4 (22,2%), соответственно, $p=1,0$). У 1 (4,3%) пациентки с МОГАЗ имели место в дебюте церебральные симптомы в виде генерализованного судорожного приступа. Мозжечковый синдром встречался в дебюте заболевания у 1 (4,3%) пациента с МОГАЗ и 1 (5,6%) пациента с РС. У 2 пациентов с ЗСОМ (18,2%) заболевание дебютировало симптомами поражения *area postrema* (неукротимые тошноты и рвота), и такой вариант дебюта не встречался среди пациентов с МОГАЗ и РС. Смешанные варианты дебюта наблюдались у 2 (8,7%) пациентов с МОГАЗ (ОН и миелит, ОН и церебральный синдром) и 1 (5,6%) пациента с РС в виде (ОН и миелит), различия по частоте не были значимы ($P_{2-3}=1,0$).

Таблица 7 – Клинический фенотип дебюта заболевания

	ЗСОМ n=11	МОГАЗ n=23	РС n=18	P
Фенотип дебюта				
Оптический неврит, количество пациентов, n (%)	9 (81,8%)	16 (69,6%)	13 (72,2%)	$P_{1-2}=0,682$ $P_{1-3}=0,677$ $P_{2-3}=1,0$
ОН в дебюте, n (%)	n=9	n=16	n=13	
Односторонний ОН, n (%)	4 (44,4%)	12 (75%)	11 (84,6%)	$P_{1-2}=0,2$ $P_{1-3}=0,046$ $P_{2-3}=0,663$
Двусторонний ОН, количество пациентов, n (%)	5 (55,6%)	4 (25%)	2 (15,4%)	$P_{1-2}=0,2$ $P_{1-3}=0,048$ $P_{2-3}=0,663$
Внеоптические варианты дебюта				

Продолжение Таблицы 7

Частичный поперечный миелит, n (%)	0	5 (21,7%)	4 (22,2%)	$P_{2-3}=1,0$
Церебральный синдром, n (%)	0	1 (4,3%)	0	-
Мозжечковый синдром, n (%)	0	1 (4,3%)	1 (5,6%)	$P_{2-3}=1,0$
Стволовой синдром/Area postrema, n (%)	2 (18,2%)	0	0	-
Смешанные варианты дебюта, n (%)	0	2 (8,7%)	1 (5,6%)	$P_{2-3}=1,0$

Клинические особенности ОН представлены в таблице 8. Атипичные признаки оптического неврита наблюдались более чем у 81,8% пациентов с оптиконейромиелитом и у 65,2% пациентов с МОГ-заболеванием, тогда как при рассеянном склерозе выявлялись только в 11,1% случаев. Различия по частоте были статистически значимы ($P_{1-2}=0,437$, $P_{1-3}<0,0001$, $P_{2-3}=0,001$). Медиана минимальной ОЗ в период обострения ОН (nadir ОЗ) (таблица 3, рисунок 3) была наименьшей у пациентов с АQP4-ОН (0 (0; 0,004)), по сравнению с МОГ-ОН и РС-ОН (0,05 (0,008; 0,6), 0,6 (0,1; 0,9), соответственно), и достоверных группах ЗСОНМ и МОГАЗ ($p<0,001$), ЗСОНМ и РС ($p<0,001$), и МОГАЗ и РС ($p<0,005$). Минимальное значение nadir ОЗ в группах ЗСОНМ и МОГАЗ составило 0, в группе РС – 0,01.

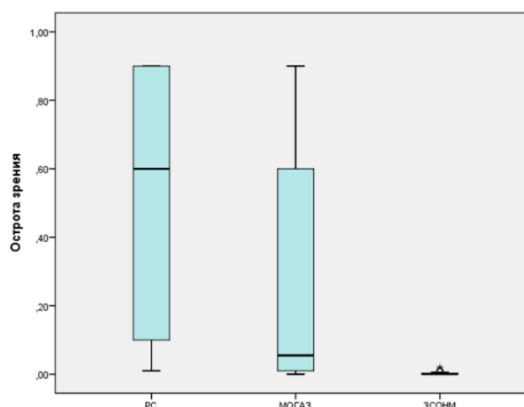


Рисунок 3– Минимальная ОЗ в период обострения ОН

Болевой синдром при движении глазным яблоком наиболее часто присутствовал у пациентов с МОГ-ОН, в половине случаев РС-ОН и только у трех пациентов с ЗСОНМ. Показатели значимо отличались у пациентов с ЗСОНМ и МОГАЗ и не достигали значимых различий у пациентов с МОГАЗ и РС и ЗСОНМ и РС, ($P_{1-2}=0,023$, $P_{1-3}=0,273$, $P_{2-3}=0,191$). Деколорация ДЗН в отдаленном периоде и была сопоставима по частоте у пациентов трех групп ($P_{1-2}=0,239$, $P_{1-3}=0,187$, $P_{2-3}=0,736$).

Таблица 8 – Клинические особенности ОН

	ЗСОНМ n=11	МОГАЗ n=23	РС n=18	P
Болевой синдром при движении глазным яблоком, n (%)	3 (27,3%)	17 (73,9%)	9 (50,0%)	$P_{1-2}=0,023$ $P_{1-3}=0,273$ $P_{2-3}=0,191$
Атипичный ОН, количество пациентов/ глаз, n (%)	9/16 (81,8%)	15/24 (65,2%)	2/4 (11,1%)	$P_{1-2}=0,437$ $P_{1-3}<0,0001$ $P_{2-3}=0,001$
Nadir ОЗ, Ме (МКР)	0 (0; 0,004)	0,05 (0,008; 0,6)	0,6 (0,1; 0,9)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,005$
Деколорация ДЗН, количество глаз, n (%)	19 (95,0%)	28 (82,4%)	17 (73,3%)	$P_{1-2}=0,239$ $P_{1-3}=0,187$ $P_{2-3}=0,736$

3.3. Характеристика течения заболеваний

Заболевание проявилось только изолированным ОН без другой очаговой неврологической симптоматики у 6 (54,5%) пациентов с ЗСОНМ, 11 (47,8%) пациентов с МОГАЗ, у 6 (33,3%) пациентов с РС, без статистически значимых различий между группами ($P_{1-2}=1,0$; $P_{1-3}=0,438$; $P_{2-3}=0,524$); сочетанием ОН и внеоптических симптомов у 5 (45,5%) – с ЗСОНМ, у 12 (52,2%) – с МОГАЗ, у 12 (66,7%) – с РС, без статистически значимых различий между тремя группами

($P_{1-2}=1,0$, $P_{1-3}=0,438$, $P_{2-3}=0,343$).

Ремиттирующее течение заболевания наблюдалось у всех пациентов с МОГАЗ ($n=23$, (100%)) и большинства пациентов с ЗСОНМ ($n=9$ (81,8%)) без значимых различий по частоте между группами ($p=0,098$), а также у 14 (77,8%) пациентов с РС, не различаясь значимо по сравнению с ЗСОНМ ($p=1,0$) и достоверно отличаясь по частоте от МОГАЗ ($p=0,03$). Ремиттирующее течение ОН сопоставимо часто наблюдалось у пациентов с МОГАЗ ($n=16$, 69,6%) и ЗСОНМ ($n=8$ (72,7%)), ($p=1,0$). У 7 (38,9%) пациентов с РС наблюдались обострения ОН, с тенденцией к значимым различиям по сравнению с ЗСОНМ ($p=0,07$), и значимо отличаясь от МОГАЗ ($p=0,048$). Ремиттирующее течение внеоптических неврологических симптомов наблюдалось у 4 (36,4%) пациентов с ЗСОНМ, у 6 (26,1%) – с МОГАЗ, у 2 (11,1%) с РС, без статистически значимых различий между группами ($P_{1-2}=0,692$, $P_{1-3}=0,164$, $P_{2-3}=0,429$). Особенности течения заболеваний представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика течения заболеваний и варианты обострений

	ЗСОНМ $n=11$	МОГАЗ $n=23$	РС $n=18$	P
Изолированный ОН, n (%)	6 (54,5%)	11 (47,8%)	6 (33,3%)	$P_{1-2}=0,714$ $P_{1-3}=0,260$ $P_{2-3}=0,350$
Сочетание ОН и внеоптических симптомов, n (%)	5 (45,5%)	12 (52,2%)	12 (66,7%)	$P_{1-2}=1,0$ $P_{1-3}=0,438$ $P_{2-3}=0,343$
Ремиттирующее течение заболевания, n (%)	9 (81,8%)	23 (100%)	14 (77,8%)	$P_{1-2}=0,098$ $P_{1-3}=1,0$ $P_{2-3}=0,03$
Ремиттирующее течение ОН, n (%)	8 (72,7%)	16 (69,6%)	7 (38,9%)	$P_{1-2}=1,0$ $P_{1-3}=0,07$ $P_{2-3}=0,048$
Ремиттирующее течение внеоптических симптомов, n (%)	4 (36,%)	6 (26,1%)	2 (11,1%)	$P_{1-2}=0,692$ $P_{1-3}=0,164$ $P_{2-3}=0,429$

Наибольшее количество эпизодов обострения заболевания наблюдалась в группе МОГАЗ (3 (2;4), минимально – 2, максимально – 8) по сравнению с группами ЗСОНМ и РС (2,0 (2;4) минимально – 1, максимально – 6, и 2 (1,75; 1,25), минимально – 1, максимально – 5, соответственно). Показатели статистически значимо не различались в группах ЗСОНМ и МОГАЗ ($p=0,243$), в группах ЗСОНМ и РС ($p=0,842$), и значимо различались у пациентов с МОГАЗ и РС ($p=0,05$). Количество всех эпизодов обострений заболевания у пациентов представлено на рисунке 4.

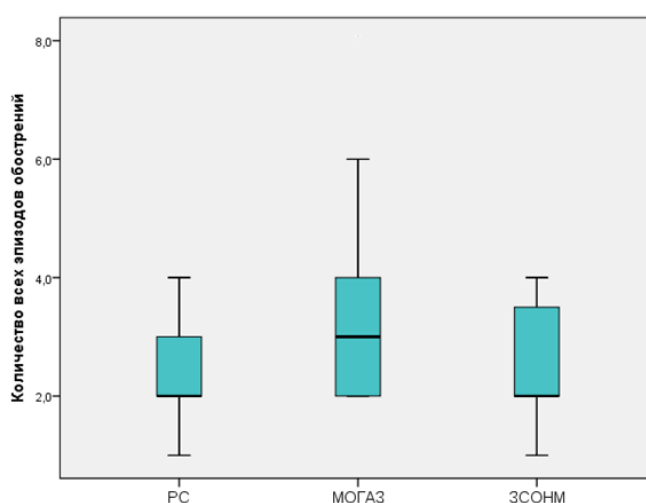


Рисунок 4 – Количество эпизодов обострений заболевания

Количество эпизодов ОН при каждом заболевании представлено на рисунке 5. Медиана количества эпизодов ОН у одного пациента с ЗСОНМ составила 2 (1; 2), минимально – 1, максимально – 3, с МОГАЗ – 2 (1; 3), минимально – 1, максимально – 7, и не отличалась значимо при данных заболеваниях ($p=0,537$), однако обращает на себя внимание превалирование максимальной частоты ОН при МОГАЗ по сравнению с ЗСОНМ (7 против 3). Медиана частоты ОН у пациентов с РС составила 1 (1; 2), минимально – 1, максимально – 4, и значимо отличалась от показателей группы МОГАЗ ($p=0,042$), и не отличалась достоверно от показателей группы ЗСОНМ ($p=0,204$)

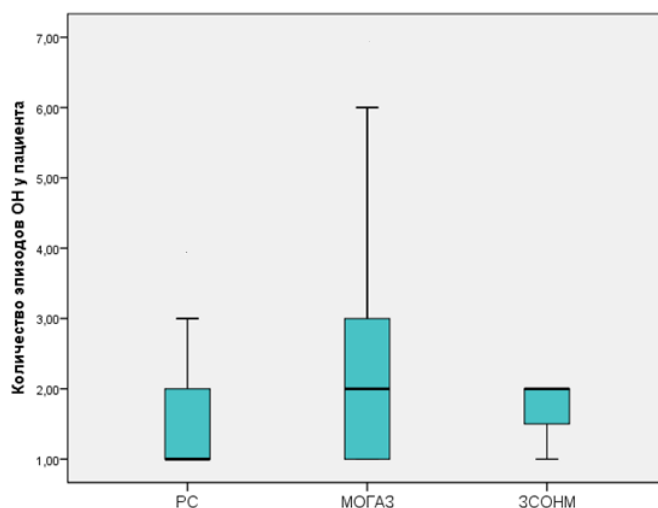


Рисунок 5 – Количество эпизодов ОН

Медиана количества эпизодов ОН на один глаз (рисунок 6) у пациентов с ЗСОНМ – 1,0 (1; 2) минимально – 1, максимально – 2, с МОГАЗ – 2,0 (1; 3), минимально – 1, максимально – 6, с РС – 1 (1;3), минимально – 1, максимально – 4. Показатель статистически значимо различался в группах ЗСОНМ и МОГАЗ ($p=0,005$), в группах МОГАЗ и РС ($p=0,006$), и не различался в группах ЗСОНМ и РС ($p=0,923$).

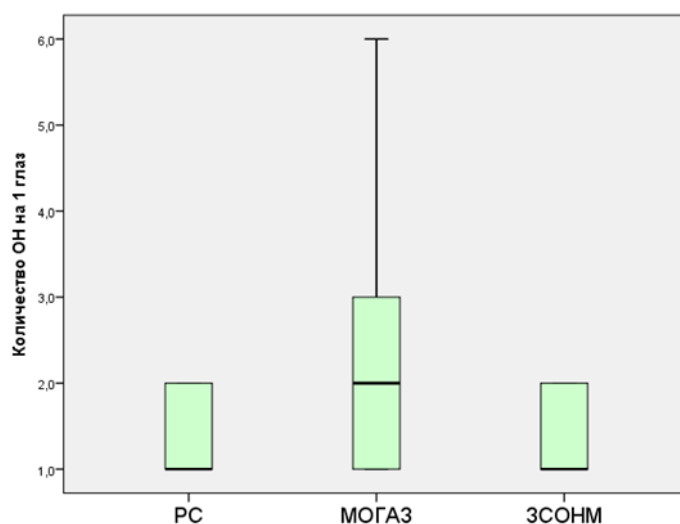


Рисунок 6 – Количество эпизодов обострения ОН одного глаза

Медиана количества внеоптических обострений (рисунок 7) составила 0,5 (0; 2) у пациентов с ЗСОНМ, 1 (0; 2) – у пациентов с МОГАЗ, 1 (0; 1) у пациентов с РС, и достоверно не различалась при попарном сравнении между группами ($p < 0,05$).

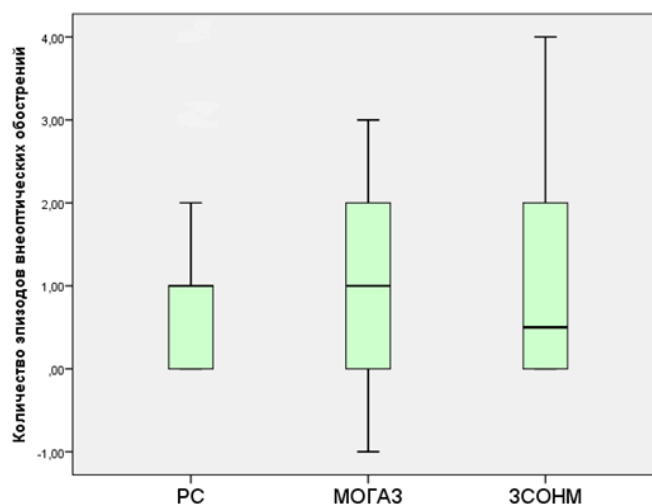


Рисунок 7 – Количество внеоптических обострений

Медиана годовой частоты всех обострений (рисунок 8) при ЗСОНМ составила 1,846 (0,667; 4,0) и была выше, чем в группе МОГАЗ (1,454 (0,774; 3,428)), и в группе РС (1,078 (0,575; 2,250)), однако различия между группами не достигали статистического значимого уровня ($P_{1-2}=0,942$, $P_{1-3}=0,387$; $P_{2-3}=0,207$).

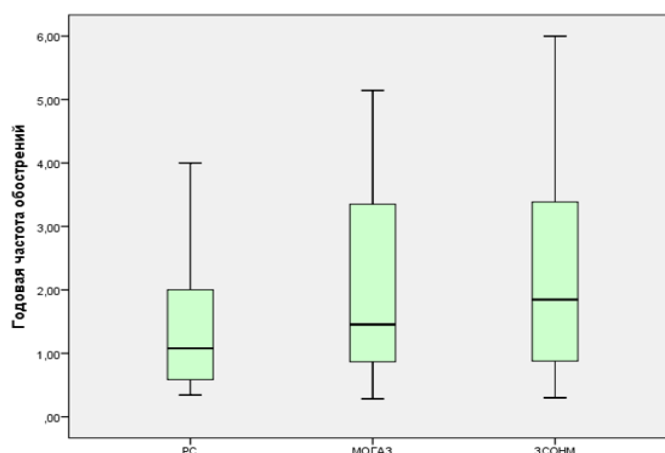


Рисунок 8 – Годовая частота обострений заболевания

Медиана годовой частоты ОН (рисунок 9) при ЗСОНМ составила 1,09 (0,667; 4,0) и была выше, чем в группе МОГАЗ (1,41 (0,631; 3,272)), и в группе РС (0,888 (0,371; 1,750)), однако различия между группами не достигали статистически значимого уровня ($P_{1-2}=0,885$, $P_{1-3}=0,225$; $P_{2-3}=0,165$).

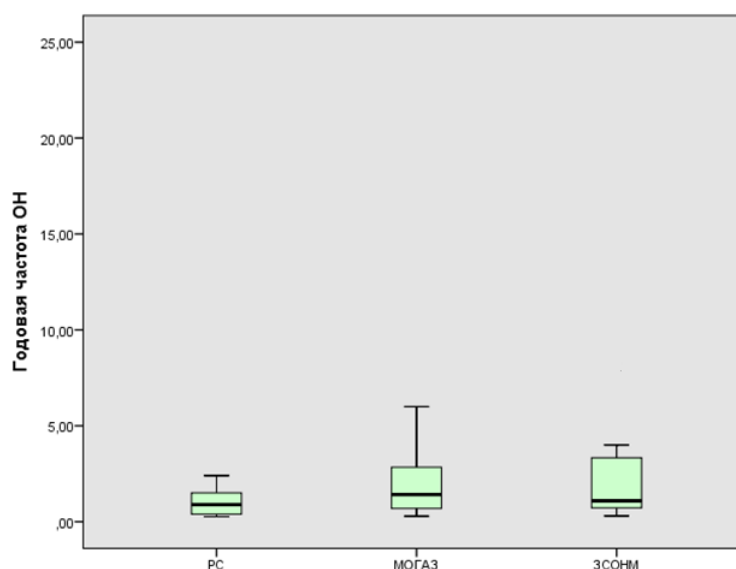


Рисунок 9 – Годовая частота ОН

Медиана временного интервала между первым и вторым обострением (таблица 10, рисунок 10) была наименьшей в группе МОГАЗ (6 недель (4; 47)), а наибольшей в группе РС (30 недель (8; 126)), показатели значимо различались ($p=0,046$). В группе ЗСОНМ данный показатель составил 10 недель (3; 28), значимо отличаясь от РС ($p=0,05$), и не отличаясь от МОГАЗ ($p=0,742$).

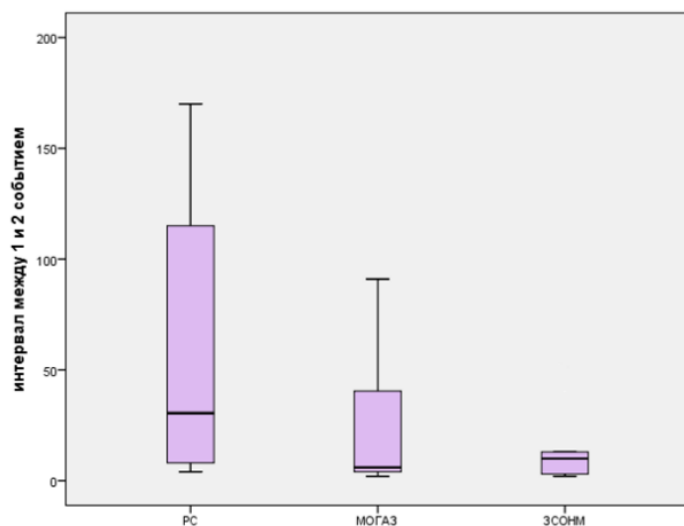


Рисунок 10 – Временной интервал между 1 и 2 клиническим событием (недели)

Медиана временного интервала между первым и вторым обострением ОН (рисунок 11) была также наименьшей в группе МОГАЗ (8 недель (2,5; 38,5)), а наибольшей в группе PC (30 недель (8; 126)), показатели значимо различались ($p=0,05$). В группе ЗСОНМ данный показатель составил 17 недель (10,2; 37,5) и не отличался значимо от МОГАЗ и PC ($p=0,381$ и $p=0,536$, соответственно).

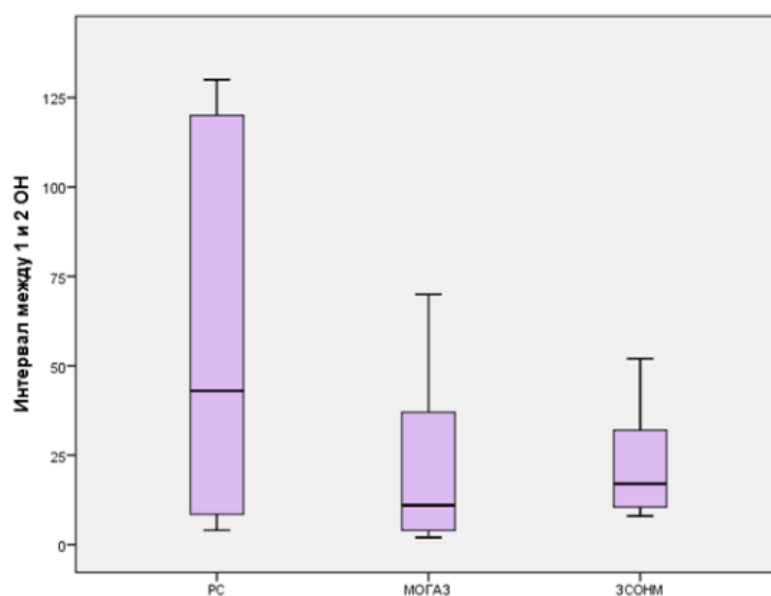


Рисунок 11 – Временной интервал между 1 и 2 ОН (недели)

Медиана временного интервала между всеми обострениями (рисунок 12) была наибольшей в группе РС (19,5 недель (7,25; 159,5)), однако значимо не отличалась от показателей ЗСОНМ (9,5 недель (3,0; 20,5)) и МОГАЗ (12,0 недель (4,0; 50,7)), также не выявлено значимых отличий между ЗСОНМ и МОГАЗ ($P_{1-2}=0,503$; $P_{1-3}=0,190$; $P_{2-3}=0,286$).

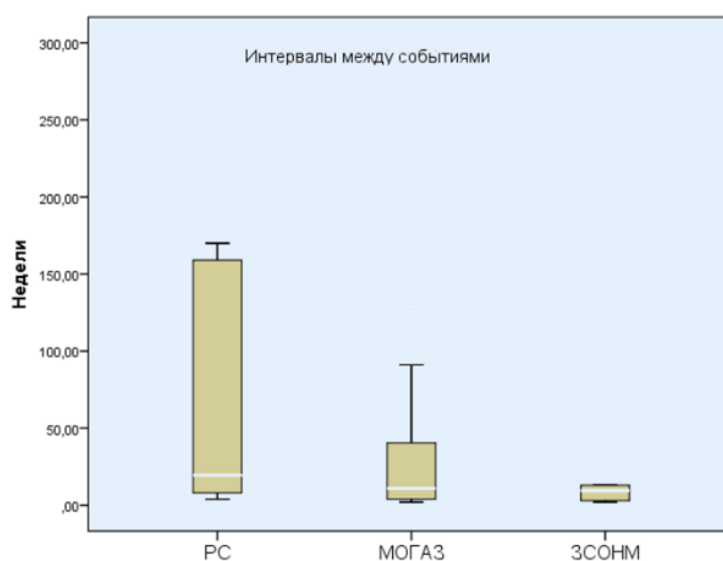


Рисунок 12 – Медиана временного интервала между всеми обострениями (недели)

Медиана временного интервала между эпизодами ОН (рисунок 13) была наибольшей в группе РС 37,0 недель (10,25; 115,0), однако значимо не отличалась от показателей ЗСОНМ (21,0 недель (10,75; 46,0)) и МОГАЗ (17,0 недель (4,0; 61,0)), также не выявлено значимых отличий между ЗСОНМ и МОГАЗ ($P_{1-2}=0,423$; $P_{1-3}=0,579$; $P_{2-3}=0,173$).

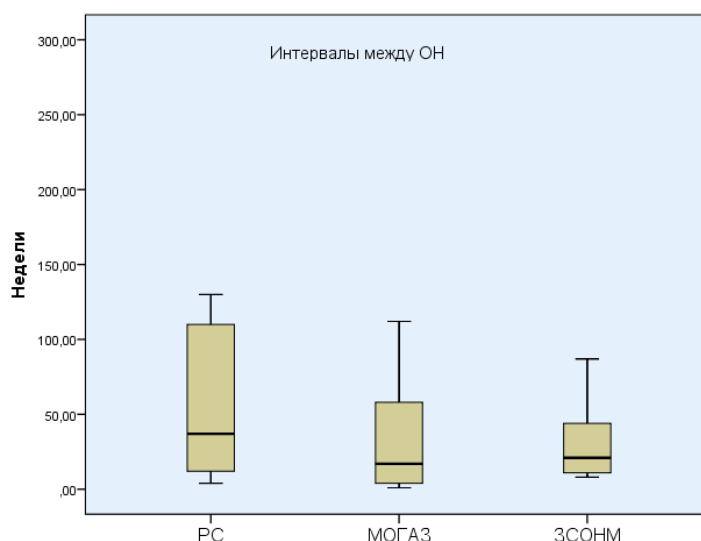


Рисунок 13 – Медиана временного интервала между эпизодами ОН, (недели)

Таблица 10 – Частота обострений заболевания

	ЗСОНМ	МОГАЗ	PC	P
Количество всех эпизодов обострений у одного пациента (оптических и внеоптических), Me (МКР)	2 (2; 4)	3 (2; 4)	2 (1,75; 1,25)	$P_{1-2}=0,243$ $P_{1-3}=0,842$ $P_{2-3}=0,05$
Количество ОН у одного пациента, Me (МКР)	2 (1; 2)	2 (1; 3)	1 (1; 2)	$P_{1-2}=0,537$ $P_{1-3}=0,204$ $P_{2-3}=0,042$
Количество внеоптических обострений у одного пациента, Me (МКР)	0,5 (0; 2)	1 (0; 2)	1 (0; 1)	$P_{1-2}=0,950$ $P_{1-3}=0,796$ $P_{2-3}=0,791$
Количество ОН на один глаз, Me (МКР)	1,0 (1; 2)	2,0 (1; 3)	1,0 (1; 2)	$P_{1-2}=0,005$ $P_{1-3}=0,923$ $P_{2-3}=0,006$
Годовая частота обострений, Me (МКР)	1,846 (0,667; 4,0)	1,454 (0,774; 3,428)	1,078 (0,575; 2,250)	$P_{1-2}=0,942$ $P_{1-3}=0,387$ $P_{2-3}=0,207$

Продолжение Таблицы 10

Годовая частота ОН, Ме (МКР)	1,09 (0,667; 4,0)	1,41 (0,631; 3,272)	0,888 (0,371; 1,75)	$P_{1-2}=0,885$, $P_{1-3}=0,225$; $P_{2-3}=0,165$
Временной интервал между 1 и 2 обострением, недели, Ме (МКР)	10 (3; 28)	6 (4; 47)	30 (8; 126)	$P_{1-2}=0,742$ $P_{1-3}=0,05$ $P_{2-3}=0,046$
Временной интервал между 1 и 2 ОН, недели, Ме (МКР)	17 (10,25; 37,5)	8 (2,5; 38,5)	43 (5; 130)	$P_{1-2}=0,381$ $P_{1-3}=0,536$ $P_{2-3}=0,05$
Временной интервал между всеми обострениями, недели, Ме (МКР)	9,5 (3,0; 20,5)	12,0 (4,0; 50,7)	19,5 (7,25; 159,5)	$P_{1-2}=0,503$ $P_{1-3}=0,190$ $P_{2-3}=0,286$
Временной интервал между всеми эпизодами ОН, недели, Ме (МКР)	21,0 (10,75; 46,0)	17,0 (4,0; 61,0)	37,0 (10,25; 115,0)	$P_{1-2}=0,423$ $P_{1-3}=0,579$ $P_{2-3}=0,173$

3.4. Анализ лабораторных данных

Информация о типе синтеза IgG в ЦСЖ была доступна для 7 пациентов с ЗСОНМ, 20 пациентов с МОГАЗ, 17 пациентов с РС. Поликлональный (1 тип) синтеза IgG выявлялся у 100% (n=7) с ЗСОНМ, 80% (n=16) пациентов с МОГАЗ (не различаясь значимо по частоте, $P_{1-2}=0,545$) и не выявлялся у пациентов с РС. Олигоклональный (2 тип) синтеза IgG значимо чаще наблюдался у пациентов с РС, чем при МОГАЗ (94,1% (n=16) против 15% (n=3), $P_{2-3}<0,0001$). Данный тип синтеза не выявлялся у пациентов с ЗСОНМ. У 1 пациента с МОГАЗ (5%) и 1 пациента с РС (5,9%) выявлялся 3 тип синтеза IgG ($P_{2-3}=1,0$), и не встречался у пациентов с ЗСОНМ.

Медиана временного интервала между дебютом заболевания и выявлением AQP4-IgG и MOG-IgG была больше в группе МОГАЗ (31 неделя (10,8) по сравнению с группой ЗСОНМ (14 недель (4; 50)), $P_{1-2}=0,291$. У пациентов с МОГАЗ составила 31 неделю (10,79). Показатель не различался значимо ($P_{1-2}=0,291$), сравнение представлено на рисунке 14.

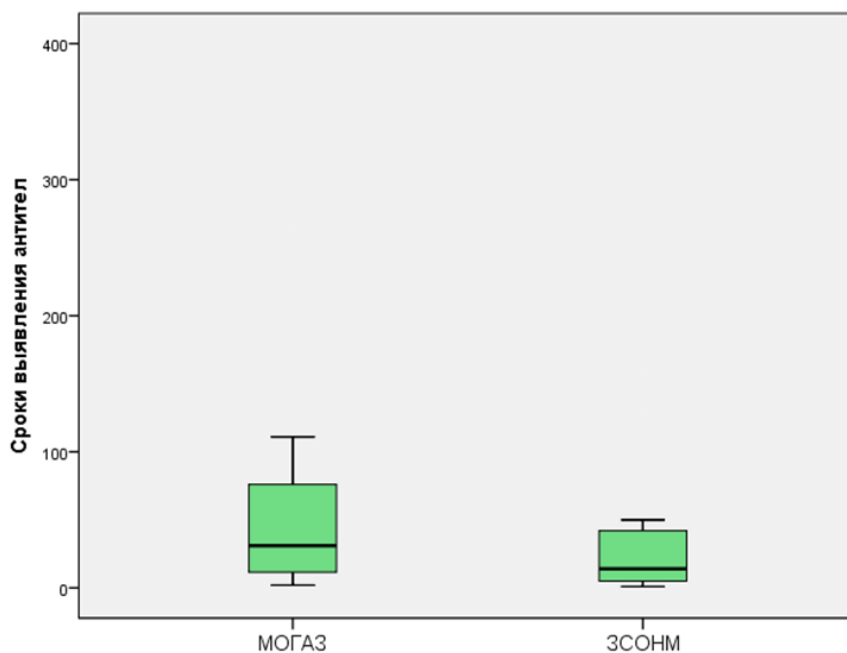


Рисунок 14 – Сроки выявления антител (недели)

3.5. Лечение

Проводился анализ лечения пациентов в период наиболее тяжелого эпизода ОН (рисунок 15). Внутривенное введение КС в дозировке 3,0-5,0 г получали 9 (81,8%) пациентов с ЗСОНМ, 19 (82,6%) пациентов с МОГАЗ и 12 (66,7%) пациентов с РС. При этом стероидрезистентность наблюдалась у 6 (66,7%) пациентов с ЗСОНМ, у 7 (36,8%) пациентов с МОГАЗ и у 1 (8,3%) пациента с РС. Частота стероидрезистентности не различалась в группах с ЗСОНМ и МОГАЗ ($p=0,228$), значимо различалась в группах ЗСОНМ и РС ($p=0,016$) и наблюдалась тенденция к значимым различиям в группах МОГАЗ и РС ($p=0,07$). Плазмаферез в случае неэффективности КС проводился у 3 (27,3%) пациентов с ЗСОНМ, у 3 (13,0%) пациентов с МОГАЗ ($p=0,363$) и не проводился у пациентов с РС.

Возникновение любого обострения, включая ОН, в течение одного месяца после отмены КС (стероидозависимость) регистрировалось у 11 (47,8%) пациентов с МОГАЗ и не наблюдалась при ЗСОНМ и РС.

Долгосрочная терапия пероральными КС проводилась после дебюта заболевания у 7 (63,6%) пациентов с ЗСОНМ, 1 (4,3%) пациента с МОГАЗ и 2 (11,1%) пациентов с РС, различия имели статистическую значимость в группах ЗСОНМ и МОГАЗ ($p < 0,0001$), ЗСОНМ и РС ($p = 0,01$) и не различались в группах МОГАЗ и РС ($p = 0,573$).

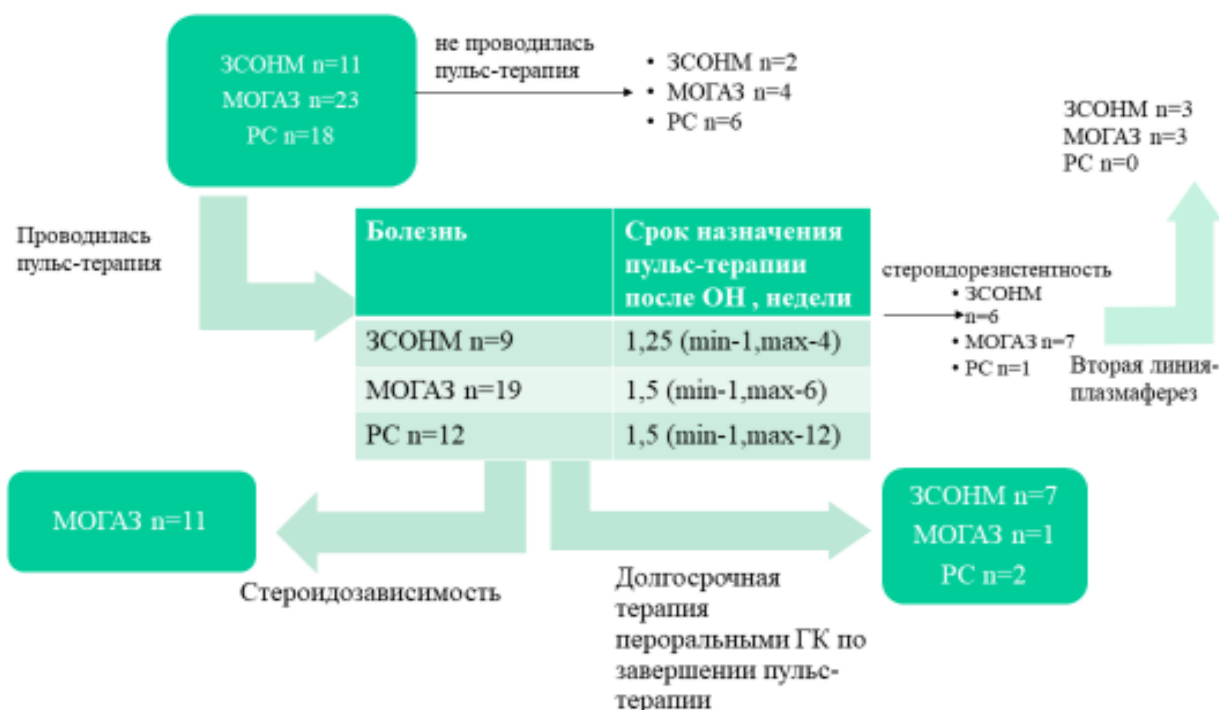


Рисунок 15 – Проводимое лечение

Модифицирующую терапию получали все пациенты с ЗСОНМ и МОГАЗ 15 (83,3%) пациентов с РС. Медиана временного интервала инициации профилактической терапии была наибольшей в группе РС – 16 (2,75; 30) недель, в группах ЗСОНМ, МОГАЗ составила 6 (3; 15), 8 (4; 27), однако различия не достигали значимых различий при попарно сравнении трех групп ($p = 0,468$), при сравнении ЗСОНМ и РС ($P_{1-2} = 0,449$, $P_{1-3} = 0,468$, $P_{2-3} = 0,878$), (рисунок 16).

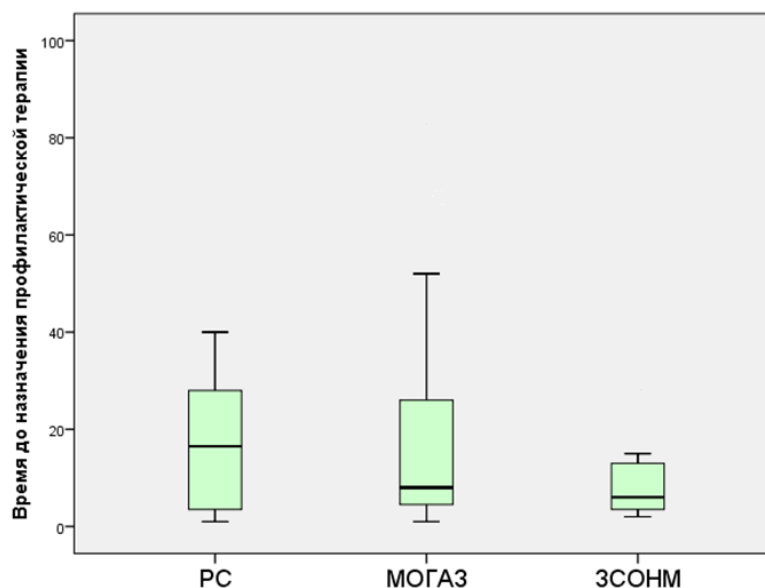


Рисунок 16 – Временной интервал до назначения профилактического лечения, недели

3.6. Инструментальное обследование. Оптическая когерентная томография. Магнитно-резонансная томография

3.6.1. Результаты оптической когерентной томографии

ОКТ выполнена у 11 пациентов (20 глаз) с ЗСОНМ, 23 пациентов (34 глаза) с МОГАЗ, 18 (22 глаза) – с ремиттирующим РС, и у 20 здоровых добровольцев без офтальмологической патологии. Результаты ОКТ при различных демиелинизирующих заболеваниях представлены в таблице 11. При анализе ОКТ-результатов группа пациентов с однократным AQP4-ОН обозначалась как 1a, с ремиттирующим AQP4-ОН – 1b; с однократным MOG-ОН – 2a, с ремиттирующим – 2b; с однократным РС-ОН – 3a, с ремиттирующим – 3b; контрольная группа обозначалась – «к».

Сравнение показателей пациентов с неремиттирующим течением ОН и здоровой группы контроля представлены на рисунке 17 и рисунке 18. У пациентов с неремиттирующим течением ОН наименьшая толщина СНВС (рисунок 17) была выявлена в группе ЗСОНМ и составила 67,7 (56,4; 89,2) мкм.

Менее выраженные изменения выявлены в группе МОГАЗ – 85,8 (68,0; 101,0) мкм. Наиболее сохранным был СНВС в группе РС – 92,5 (82,3; 101,4) мкм. Полученные результаты статистически значимо различались со здоровой группой контроля (110,9 (107,7; 121,4) мкм), (P_{1a-k} , P_{2a-k} , $P_{3a-k} < 0,0001$) и статистически значимо различались при попарном сравнении показателей ЗСОНМ и МОГАЗ, а также ЗСОНМ и РС ($P_{1a-2a}=0,046$, $P_{1a-3a}=0,002$) и не различались у пациентов с МОГАЗ и РС ($P_{2a-3a}=0,217$). Схожие результаты получены при исследовании толщины кГКС (рисунок 3.15). Наименьшая толщина кГКС была выявлена в группе ЗСОНМ и составила 70,4 (63,3; 79,2) мкм. Менее выраженные изменения выявлены в группе МОГАЗ – 76,5 (64,6; 86,7) мкм. Наименее выраженные изменения кГКС выявлены в группе РС – 84,5 (76,5; 94,7) мкм. Полученные результаты статистически значимо различались со здоровой группой контроль (P_{1a-k} , P_{2a-k} , $P_{3a-k} < 0,0001$) и при сравнении показателей пациентов с ЗСОНМ и РС ($P_{1a-3a}=0,003$), и не различались значимо при сравнении ЗСОНМ и МОГАЗ, а также МОГАЗ и РС ($P_{1a-2a}=0,234$, $P_{2a-3a}=0,146$).

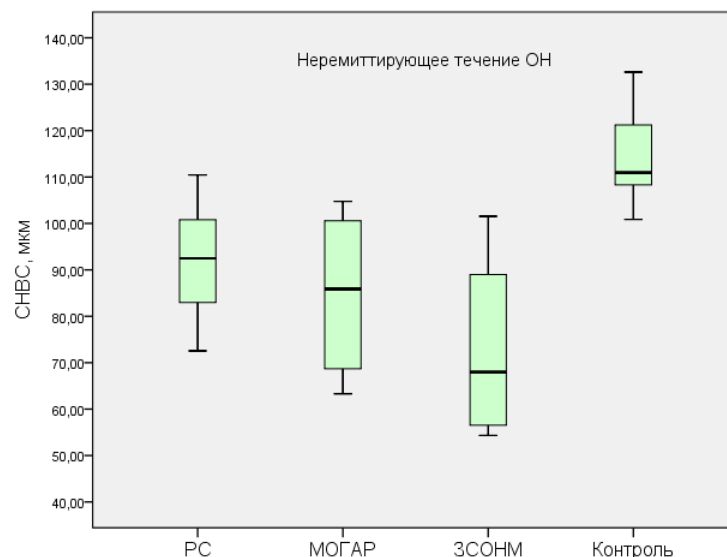


Рисунок 17 - толщина СНВС у пациентов с однократным ОН (мкм)

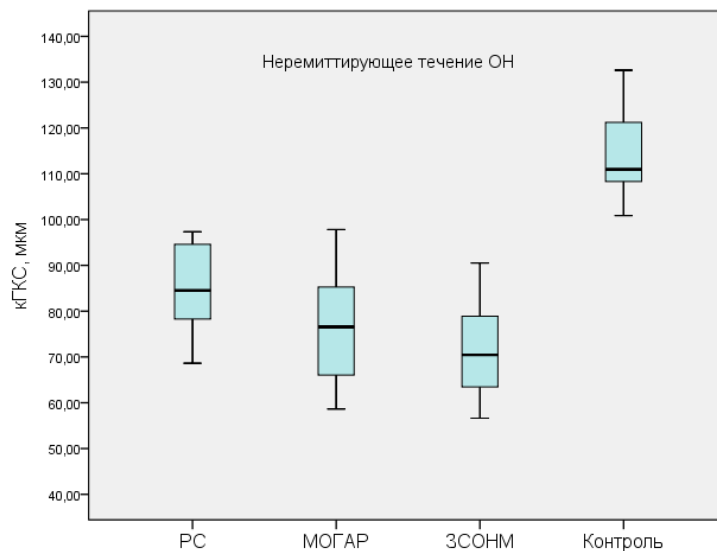


Рисунок 18 – толщина кГКС у пациентов с однократным ОН (мм)

Результаты ОКТ пациентов с ремиттирующим течением ОН и здоровой группы контроля представлены на рисунке 19 и рисунке 20. У пациентов с ремиттирующим течением ОН наименьшая толщина СНВС (рисунок 19) была выявлена в группе ЗСОНМ и составила 57,6 (50,4; 60,1) мкм. Менее выраженные изменения выявлены в группе МОГАЗ – 75,3 (58,6; 92,6) мкм. Наиболее сохранным был СНВС в группе РС – 102,8 (78,0; 109,3) мкм. Полученные результаты статистически значимо различались со здоровой группой контроля (110,9 (107,7; 121,4) мкм), ($P_{1b-к}$, $P_{2b-к}$, $P_{3b-к} < 0,0001$) и статистически значимо различались при попарном сравнении показателей трех групп ($P_{1b-2b}=0,009$, $P_{1b-3b}=0,001$, $P_{2b-3b}=0,008$). Схожие результаты получены при исследовании толщины кГКС (рисунок 20). Наименьшая толщина кГКС была выявлена в группе ЗСОНМ и составила 70,4 (45,3; 76,0) мкм. Менее выраженные изменения выявлены в группе МОГАЗ – 70,9 (63,8; 78,5) мкм. Наименее выраженные изменения кГКС выявлены в группе РС – 86,9 (74,1; 91,9) мкм. Полученные результаты статистически значимо различались со здоровой группой контроль ($P_{1b-к}$, $P_{2b-к}$, $P_{3b-к} < 0,0001$) и при сравнении показателей пациентов с ЗСОНМ и РС ($P_{1b-3b}=0,029$), МОГАЗ и РС ($P_{2b-3b}=0,05$), и не различались значимо при сравнении ЗСОНМ и МОГАЗ ($P_{1b-2b}=0,437$).

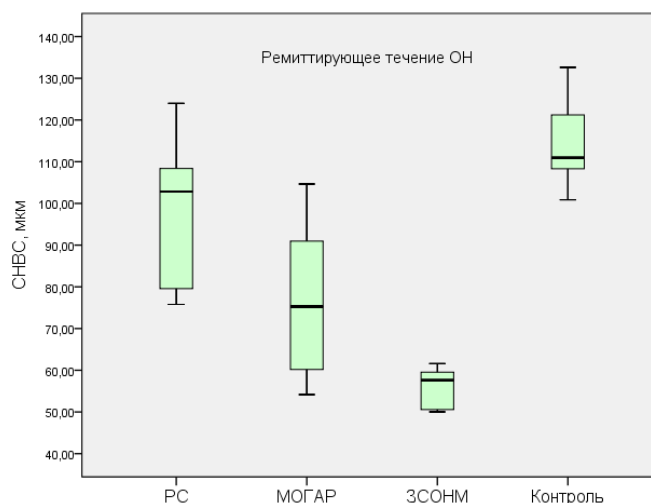


Рисунок 19 - Толщина СНВС у пациентов с ремиттирующим ОН (мкм)

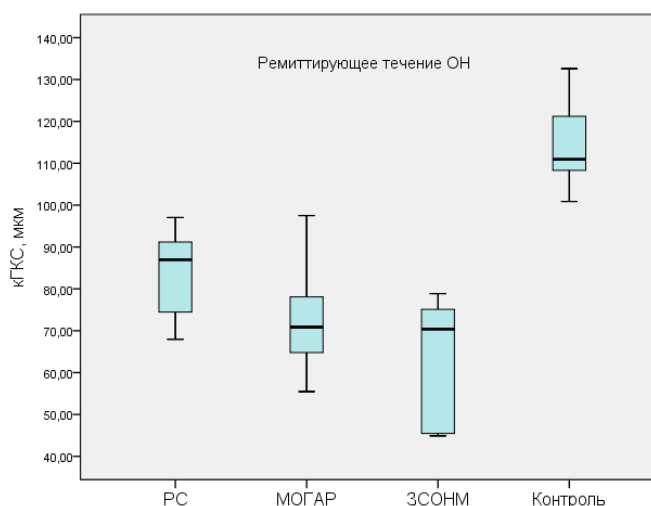


Рисунок 20 –Толщина кГКС у пациентов с ремиттирующим ОН (мкм)

Проводилось сравнение структурных изменений сетчатки по данным ОКТ у пациентов с ремиттирующим и неремиттирующим течением ОН при ЗСОНМ (рисунки 21, 22). Толщина СНВС значительно различалась у пациентов с ремиттирующим течением АQP4-ОН и у пациентов с однократным эпизодом ОН, и была более сохранной у последних, ($p=0,05$). Толщина кГКС значительно не различалась у пациентов с ремиттирующим течением АQP-ОН и у пациентов с однократным эпизодом ОН, ($p=0,444$).

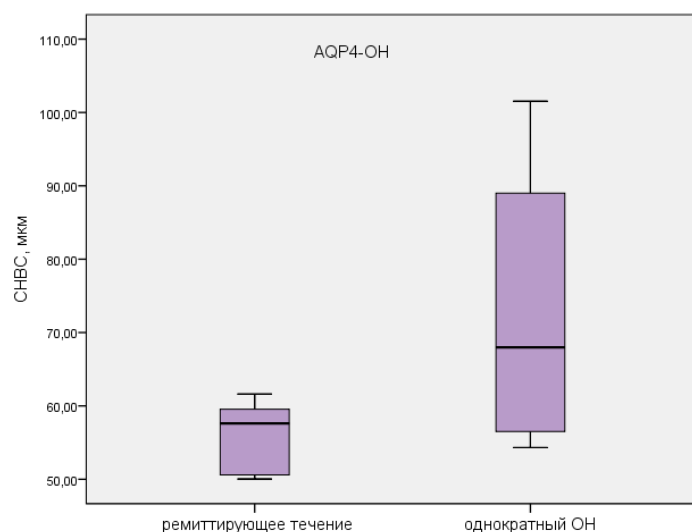


Рисунок 21 –Толщина СНВС при различных типах течения AQP4-ОН (мкм)

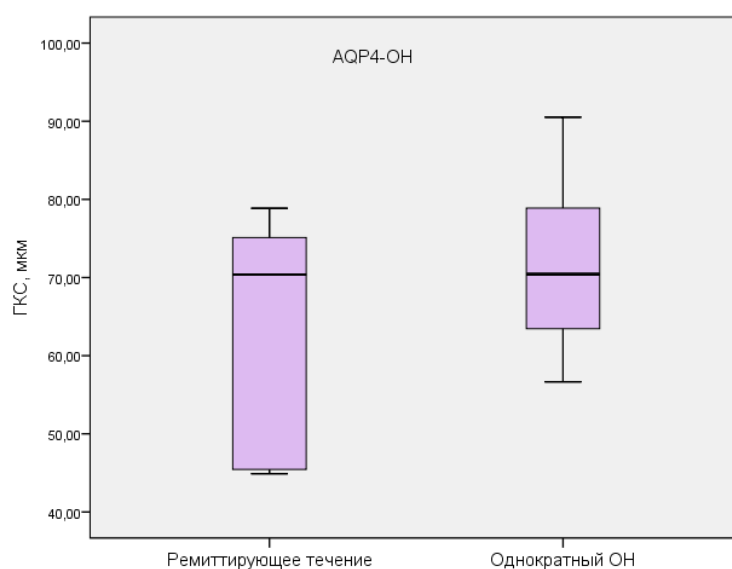


Рисунок 22 –Толщина кГКС при различных типах течения AQP4-ОН (мкм)

Толщина СНВС была меньше у пациентов с ремиттирующим течением MOG-ОН, чем у пациентов с однократным эпизодом ОН, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,157$) (рисунок 23).

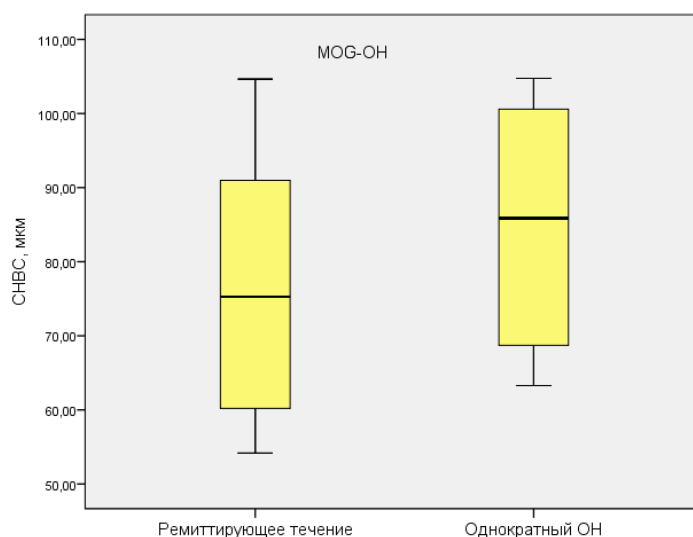


Рисунок 23 – Толщина СНВС при различных типах течения МОГАЗ (мкм)

Толщина кГКС была меньше у пациентов с MOG-ОН ремиттирующего течения, чем у пациентов с однократным MOG-ОН, одна различия не были статистически значимы ($p=0,242$) (рисунок 24).

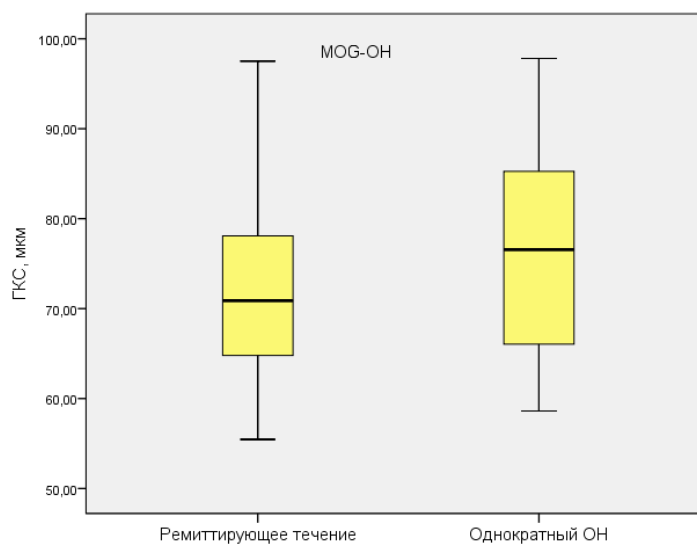


Рисунок 24 – Толщина кГКС при различных типах течения МОГАЗ (мкм)

Таблица 11 – Показатели ОКТ при демиелинизирующих ОН

	Группа 1а ЗСОНМ без обостре ний ОН	Группа 1b ЗСОНМ с обостре ниями ОН	Группа 2а МОГАЗ без обостре ний ОН	Группа 2b МОГАЗ с обостре ниями ОН	Группа 3а РС без обостре ний ОН	Группа 3b РС с обостре ниями ОН	Р
СНВС, мкм, Ме (МКР)	67,7 (56,4; 89,2)	57,6 (50,4; 60,1)	85,8 (68,0; 101,0)	75,3 (58,6; 92,6)	92,5 (82,3; 101,4)	102,8 (78,0; 109,3)	$P_{1a-1b}=0,05$ $P_{2a-2b}=0,157$ $P_{3a-3b}=0,402$ $P_{1a-2a}=0,046$ $P_{1a-3a}=0,002$ $P_{2a-3a}=0,217$ $P_{1b-2b}=0,009$ $P_{1b-3b}=0,001$ $P_{2b-3b}=0,008$
Комплекс ГКС, мкм, Ме (МКР)	70,4 (63,3; 79,2)	70,4 (45,3; 76,0)	76,5 (64,6; 86,7)	70,9 (63,8; 78,5)	84,5 (76,5; 94,7)	86,9 (74,1; 91,9)	$P_{1a-1b}=0,444$ $P_{2a-2b}=0,242$ $P_{3a-3b}=0,920$ $P_{1a-2a}=0,234$ $P_{1a-3a}=0,003$ $P_{2a-3a}=0,146$ $P_{1b-2b}=0,437$ $P_{1b-3b}=0,029$ $P_{2b-3b}=0,05$
Толщина СНВС в верхнем секторе (S), мкм, Ме (МКР)	83,2 (73,9; 107,9)	71,2 (68,0; 77,7)	100,0 (85,5; 118,0)	93,5 (76,5; 110,5)	114,0 (98,7; 119,1)	122,0 (97,5; 135,4)	$P_{1a-1b}=0,015$ $P_{2a-2b}=0,228$ $P_{3a-3b}=0,267$ $P_{1a-2a}=0,123$ $P_{1a-3a}=0,007$ $P_{2a-3a}=0,217$ $P_{1b-2b}=0,017$ $P_{1b-3b}=0,001$ $P_{2b-3b}=0,008$

Продолжение Таблицы 11

Толщина СНВС в назально м секторе (N), мкм, Me (МКР)	53,7 (44,8; 78,1)	42,7 (37,2; 51,7)	72,0 (53,5; 81,0)	67,0 (42,5; 78,5)	83,2 (73,8; 107,9)	83,2 (73,9; 107,9)	$P_{1a-1b}=0,076$ $P_{2a-2b}=0,515$ $P_{3a-3b}=0,616$ $P_{1a-2a}=0,186$ $P_{1a-3a}=0,024$ $P_{2a-3a}=0,354$ $P_{1b-2b}=0,025$ $P_{1b-3b}=0,001$ $P_{2b-3b}=0,084$
Толщина СНВС в верхем секторе (I), мкм, Me (МКР)	86,0 (76,1; 112,6)	71,0 (57,7; 76,5)	105,5 (82,5; 123,5)	92,0 (77,0; 115,0)	112,5 (107,0; 129,9)	116,5 (102,1; 138,2)	$P_{1a-1b}=0,012$ $P_{2a-2b}=0,167$ $P_{3a-3b}=0,868$ $P_{1a-2a}=0,077$ $P_{1a-3a}=0,009$ $P_{2a-3a}=0,217$ $P_{1b-2b}=0,004$ $P_{1b-3b}=0,001$ $P_{2b-3b}=0,016$
Толщина СНВС в височном секторе (T), мкм, Me (МКР)	52,0 (40,5; 61,1)	38,5 (33,1; 49,1)	56,0 (52,0; 81,5)	50,5 (43,5; 59,0)	74,5 (55,6; 82,5)	77,5 (49,2; 91,0)	$P_{1a-1b}=0,012$ $P_{2a-2b}=0,167$ $P_{3a-3b}=0,868$ $P_{1a-2a}=0,077$ $P_{1a-3a}=0,009$ $P_{2a-3a}=0,217$ $P_{1b-2b}=0,004$ $P_{1b-3b}=0,001$ $P_{2b-3b}=0,016$

При анализе структурных изменений СНВС в различных секторах ДЗН, наиболее выраженные структурные нарушения выявлены в височном (Т) секторе при всех демиелинизирующих ОН (рисунки 25; 26; 27).

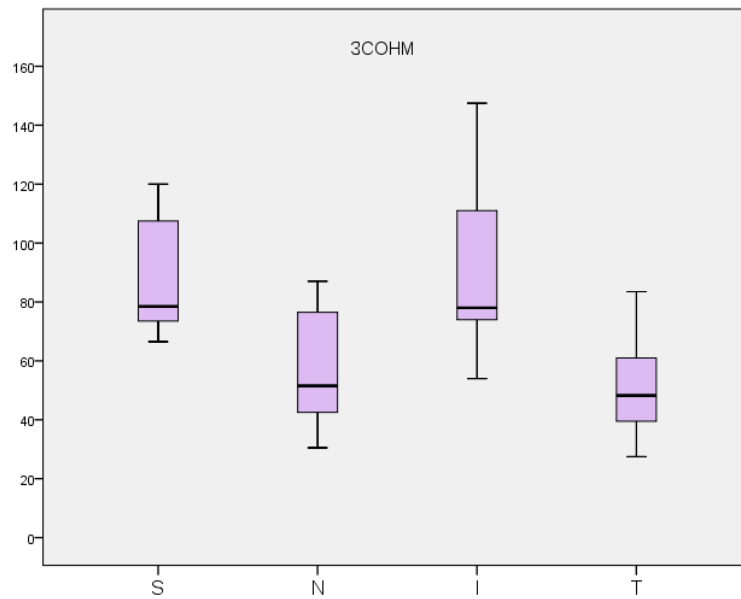


Рисунок 25 – толщина СНВС (мкм) в верхем (S), назальном (N), нижнем (I) и височном (T) при ЗСОМ

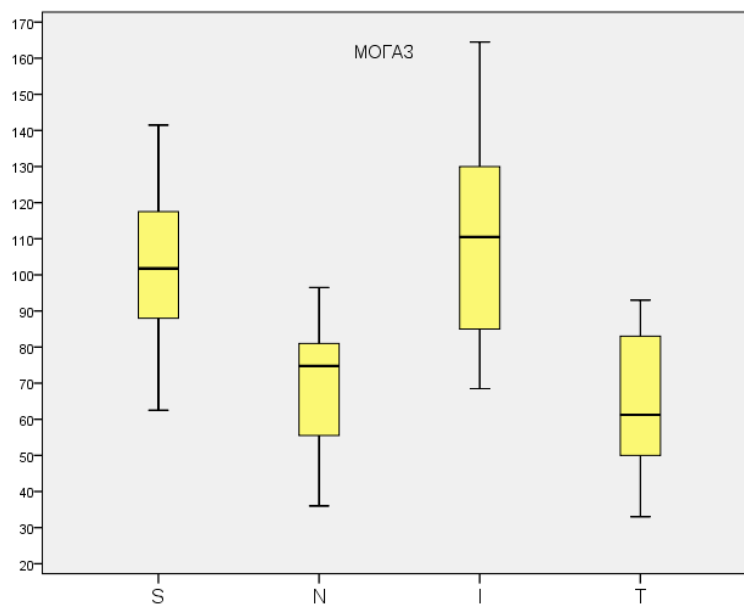


Рисунок 26 – толщина СНВС (мкм) в верхем (S), назальном (N), нижнем (I) и височном (T) при МОГАЗ

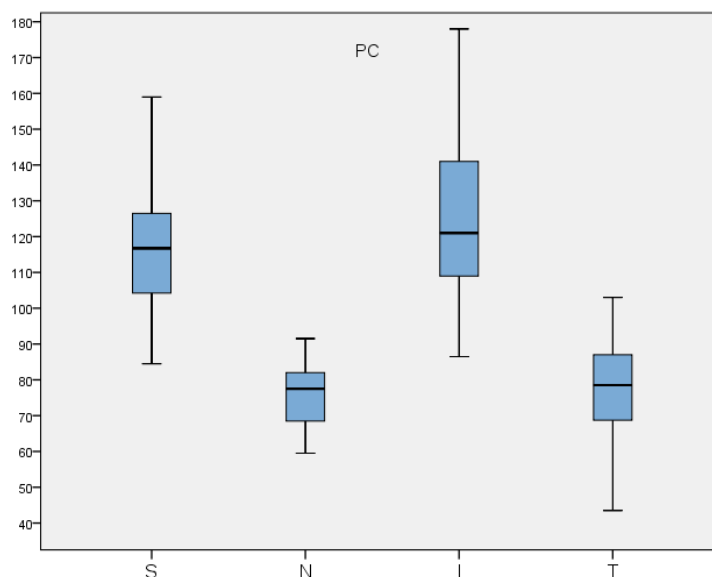


Рисунок 27 – толщина СНВС (мкм) в верхем (S), назальном (N), нижнем (I) и височном (T) при РС

Была выявлена статистически значимая корреляция между показателями СНВС и количеством обострений ОН у пациентов с МОГАЗ и у пациентов с ЗСОНМ ($\rho = -0,42$, $p = 0,013$; $\rho = -0,454$, $p = 0,044$) (рисунки 28 и 29), однако данная закономерность не прослеживалась для кГКС.

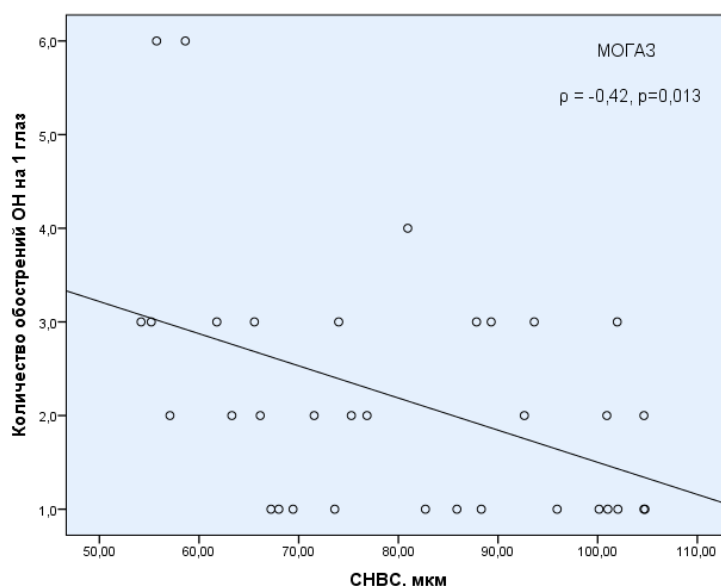


Рисунок 28 – Корреляция между СНВС и количеством ОН при МОГАЗ

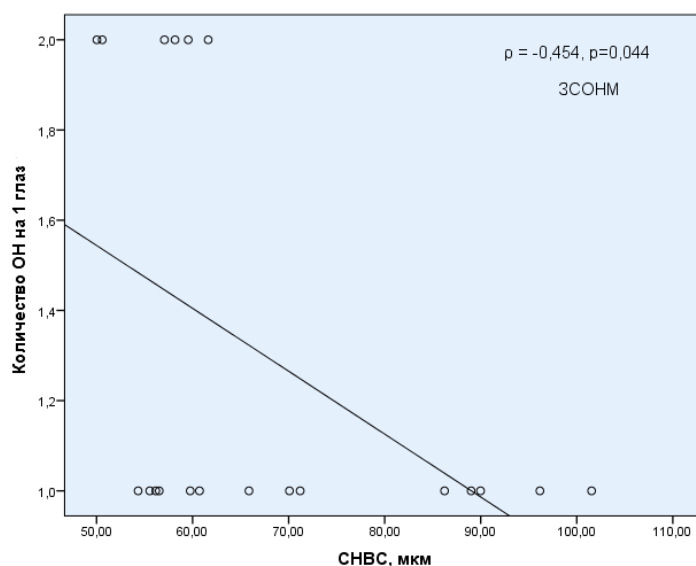


Рисунок 29 – Корреляция между СНВС и количеством ОН при ЗСОНМ

Не прослеживалась зависимость истончения данных слоев сетчатки от частоты ОН на один глаз у пациентов с РС.

Была выявлена статистически значимая корреляция между степенью структурных повреждений сетчатки (показателями СНВС и кГКС) и конечной ОЗ у пациентов с ЗСОНМ ($\rho=0,726$, $p<0,0001$; $\rho=0,784$, $p<0,0001$), МОГАЗ ($\rho=0,399$, $p=0,019$ $\rho=0,410$, $p=0,016$), у пациентов с РС ($\rho=0,515$, $p=0,015$; $\rho=0,688$, $p<0,0001$), (рисунки 30, 31, 32).

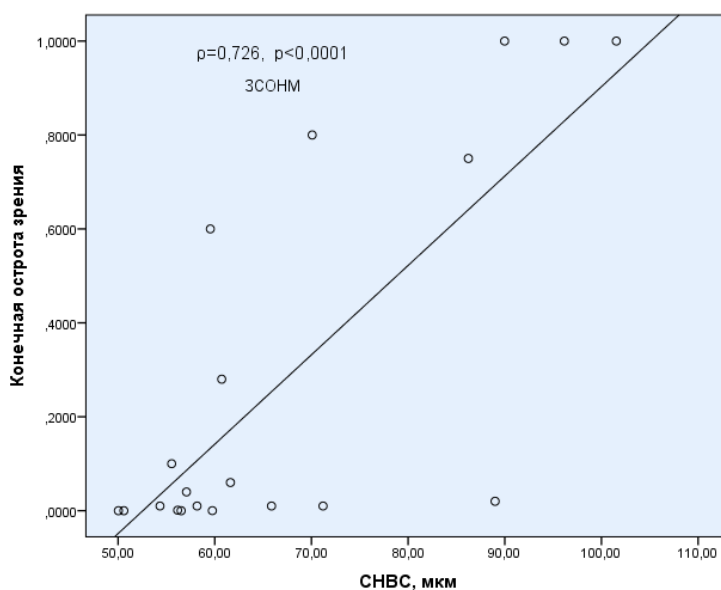


Рисунок 30 – Корреляция между СНВС и конечной ОЗ при ЗСОНМ

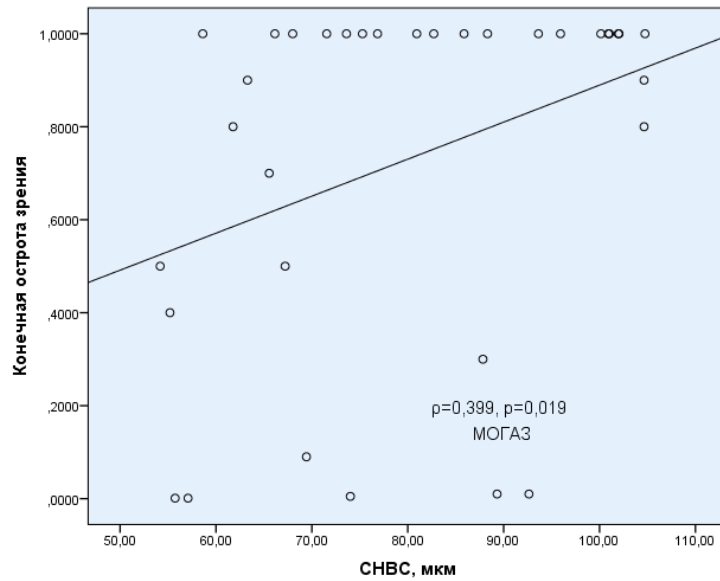


Рисунок 31 – Корреляция между СНВС и конечной ОЗ при МОГА3

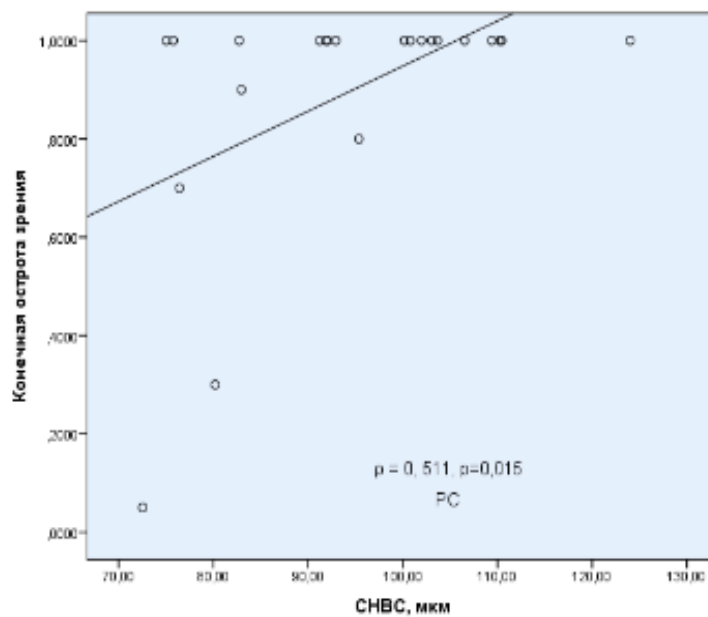


Рисунок 32 – Корреляция между СНВС и конечной ОЗ при РС

3.6.2. Результаты магнитно-резонансной томографии

МРТ-сканы головного мозга были доступны у 10 пациентов группы ЗСОНМ, 23 пациентов группы МОГА3, и у 14 пациентов группы РС. Предоставленные

исследования содержали МРТ-протокол ЗП у 10 пациентов с ЗСОНМ, у 20 пациентов с МОГАЗ, у 7 пациентов с РС.

МРТ зрительных путей

Анализ МРТ исследований с наличием протоколов ЗП представлен в таблице 12. При анализе МРТ ЗП наличие изменений сигнальных характеристик было выявлено у 10 пациентов (100,0% доступных протоколов ЗП) в группе ЗСОНМ, у 17 (85,0% доступных протоколов ЗП) – в группе МОГАЗ, у 7 (100% доступных протоколов ЗП) – в группе РС. У 3 пациентов с МОГАЗ (15%) с клиникой ОН в области ЗП не выявлялось изменений сигнальных характеристик.

Двустороннее изменение сигнальных характеристик было выявлено чаще наблюдали у 7 (70,0%) пациентов с ЗСОНМ ($n=7$, 70,0%), у 10 (58,8%) и пациентов с МОГАЗ ($n=10$, 58,8%), чем у 2 (28,6%) пациентов с РС ($n=2$, 28,6%), без статистически значимого различия по частоте распространенности, однако различия не достигали статистической значимости ($P_{1-2}=0,440$, $P_{1-3}=0,153$, $P_{2-3}=0,408$). У 1 (10%) пациентки с ЗСОНМ с клинически двусторонним ОН, изменения сигнала наблюдалось только с одной стороны. У одной пациентки группы МОГАЗ с клинически односторонним ОН было выявлено бессимптомное изменение сигнальных характеристик с противоположной стороны.

Частота выявления изменения сигнала на всем протяжении ЗН была наибольшей в группах ЗСОНМ и МОГАЗ (4 (40%) и 6 (30%)) по сравнению с таковой при РС 1 (14,3%). Однако различия не были статистически значимы ($P_{1-2}=0,690$, $P_{1-3}=0,338$, $P_{2-3}=0,633$). Поражение задних отделов ЗН наиболее часто выявлялось при ЗСОНМ (4 (40 %)), по сравнению с МОГАЗ (2 (10%)) и РС (1(14,3%)), однако различия не достигали статистической значимости ($P_{1-2}=0,141$, $P_{1-3}=0,338$, $P_{2-3}=1,0$). Частота поражения передних отделов ЗН была сопоставима при МОГАЗ (4 (20%)) была сопоставима с таковой при РС (2 (28,6%)) ($P_{2-3}=0,633$). МРТ изменения ЗП данной локализации не выявлялось у пациентов с ЗСОНМ.

Локализация измененного сигнала в области интраорбитального сегмента ЗН чаще встречалась при РС (4 (57,2%)), чем при МОГАЗ (6 (30%)) и ЗСОНМ (1(10%)). Однако различия не достигали статистической значимости ($P_{1-2}=0,372$, $P_{1-3}=0,101$, $P_{2-3}=0,365$). Статистически не значимо была выше частота поражения интракраниального сегмента ЗН при РС (4 (57,2%)), чем при МОГАЗ (6 (30%)), $P_{2-3}=0,365$). Данный МРТ-паттерн не встречался при ЗСОНМ. Локализация измененного сигнала в области интракраниального сегмента ЗН была сопоставима по частоте выявляемости в группах МОГАЗ и РС (1 (5%), 1 (14,3%)), соответственно, $P_{2-3}=0,459$), и не обнаруживалась у пациентов с ЗСОНМ.

Зрительные тракты поражались только у пациентов с ЗСОНМ, с достаточно высокой частотой (4 (40%)). Хиазма значимо чаще поражалась у пациентов с ЗСОНМ (5 (50,0%)) по сравнению с МОГАЗ (1 (5%)), ($P_{1-2}=0,009$), и не значимо по сравнению с РС (1 (14,3%)), ($P_{1-3}=0,304$). Также не различалась статистически частота поражения хиазмы у пациентов с МОГАЗ и РС, ($P_{2-3}=0,459$).

Атрофия ЗН по данным МРТ значимо чаще наблюдалась у пациентов с ЗСОНМ (6 (60%)) по сравнению с показателями МОГАЗ (2 (10%)), $P_{1-2}=0,007$, и не значимо по сравнению с РС (1 (14,3%)), ($P_{1-3}=0,134$). Показатели не различались значимо у пациентов с МОГАЗ и РС ($P_{2-3}=1,0$). Атрофия зрительного тракта и атрофия хиазмы выявлялись только у пациентов с ЗСОНМ (3(30%)). Утолщение ЗН было выявлено при МРТ только у пациентов с МОГАЗ (4(20%)). Частота периневрального накопления КВ преобладала в группе МОГАЗ (4 (20%)) по сравнению с РС (1 (14,3%)), различия не достигали статистической значимости ($P_{2-3}=1,0$). Данный МРТ-паттерн не наблюдался в группе ЗСОНМ.

Таблица 12 – МРТ исследования зрительных путей

	ЗСОНМ n=10	МОГАЗ n=20	РС n=7	P
МРТ-сканы без изменения сигнала, n (%)	0	3 (15%)	0	-

Продолжение Таблицы 12

Двустороннее изменение сигнала в ЗП, количество сканов, n (%)	7 (70,0%)	10 (50,0%)	2 (28,6%)	$P_{1-2}=0,440$ $P_{1-3}=0,153$ $P_{2-3}=0,408$
Изменение сигнала на всем протяжении ЗН, n (%)	4 (40%)	6 (30%)	1 (14,3%)	$P_{1-2}=0,690$ $P_{1-3}=0,338$ $P_{2-3}=0,633$
Поражение задних отделов ЗН, более 50% длины ЗН, n (%)	4 (40%)	2 (10%)	1 (14,3%)	$P_{1-2}=0,141$ $P_{1-3}=0,338$ $P_{2-3}=1,0$
Поражение передних отделов ЗН, более 50% длины ЗН, n (%)	0	4 (20%)	2 (28,6%)	$P_{2-3}=0,633$
Интраорбитальный сегмент, n (%)	1(10%)	6 (30%)	4 (57,2%)	$P_{1-2}=0,372$ $P_{1-3}=0,101$ $P_{2-3}=0,365$
Интраканикулярный сегмент, n (%)	0	6 (30%)	4 (57,2%)	$P_{2-3}=0,365$
Интракраниальный сегмент, n (%)	0	1 (5%)	1 (14,3%)	$P_{2-3}=0,459$
Зрительный тракт, n (%)	4 (40%)	0	0	-
Хиазма, n (%)	5 (50,0%)	1 (5%)	1 (14,3%)	$P_{1-2}=0,009$ $P_{1-3}=0,304$ $P_{2-3}=0,459$
Атрофия ЗН, n (%)	6 (60%)	2 (10%)	1 (14,3%)	$P_{1-2}=0,007$ $P_{1-3}=0,134$ $P_{2-3}=1,0$
Атрофия зрительного тракта, n (%)	3 (30%)	0	0	-
Атрофия хиазмы, n (%)	3 (30%)	0	0	-
Диффузная атрофия ЗП, n (%)	4 (40%)	0	0	-
Утолщение ЗН, n глаз, n (%)	0	4 (20%)	0	-
Периневральное накопление КВ, n (%)	0	4 (20%)	1 (14,3%)	$P_{2-3}=1,0$

МРТ головного и спинного мозга

МРТ архив шейного отдела спинного мозга был доступен у 8 пациентов с ЗСОНМ, у 17 пациентов с МОГАЗ и у 12 пациентов с РС. МРТ грудного отдела спинного мозга были доступны у 6 пациентов группы ЗСОНМ, у 12 пациентов группы МОГАЗ и у 7 пациентов группы РС. Характеристика очаговых изменений в головном и спинном мозге представлена в таблице 13.

Изменения сигнальных характеристик в головном мозге отсутствовали у 5 (50%) пациентов с ЗСОНМ и у 13 (56,5%) пациентов с МОГАЗ ($P_{1-2}=1,0$). Супратенториальная локализация очагов значимо чаще встречалась при РС (10 (100%)), чем при ЗСОНМ (2 (20%)) и МОГАЗ (10 (43,5%)), ($P_{1-3}<0,0001$, $P_{1-2}<0,0001$). Различия не были значимы при сравнении показателей ЗСОНМ и МОГАЗ ($P_{1-2}=0,259$). Инфратенториальная локализация очагов также значимо чаще встречалась при РС (10 (71,4%)) чем при ЗСОНМ (2 (20%)) и МОГАЗ (8 (34,8%)) ($P_{1-3}=0,036$, $P_{1-2}=0,045$). Различия не были значимы при сравнении показателей ЗСОНМ и МОГАЗ ($P_{1-2}=0,682$).

Диэнцефальная локализация поражения наблюдалась у 1 (10%) пациента с ЗСОНМ и у 1 (4,3%) пациента с МОГАЗ ($P_{1-2}=0,521$). Аналогичной была распространенность периакуведуктальных изменений.

Ствол наиболее часто поражался при ЗСОНМ 2 (20%), чем при МОГАЗ (2 (8,7%)) и РС ((7,1%)). Распространенность статистически значимо не различалась у пациентов трех групп ($P_{1-2}=0,567$, $P_{1-3}=0,550$, $P_{2-3}=1,0$). Только у пациентов с ЗСОНМ ($n=2$, 20%) выявлялось очаговое поражение области *area postrema* и не встречалось у пациентов с МОГАЗ и РС.

ОРЭМ-подобные очаговые изменения головного мозга были выявлены у 1 (4,3%) пациента с МОГАЗ исследуемой когорты и не выявлялись у пациентов с другими демиелинизирующими заболеваниями.

Наличие коротких интрамедуллярных очагов на шейном уровне спинного мозга с сопоставимой частотой выявлялось у пациентов трех групп – у 1 (12,5%)

пациента с ЗСОНМ, у 7 (41,1%) пациентов с МОГАЗ, у 7 (58,3%) пациентов с РС ($P_{1-2}=1,0$; $P_{1-3}=1,0$; $P_{2-3}=0,71$).

Протяженный очаг, более 3-х позвоночных сегментов в длину (LETM), на шейном уровне был выявлен у 3 (37,5%) пациентов с ЗСОНМ, у 1 (5,8%) пациентки с МОГАЗ и не выявлялся в группе РС. Отмечалась тенденция к значимости различий частоты данного МРТ паттерна у пациентов с ЗСОНМ и МОГАЗ ($p=0,095$).

Наличие коротких интрамедуллярных очагов на верхне-грудном уровне спинного мозга с сопоставимой частотой было выявлено у пациентов с ЗСОНМ (2 (33,3%)) и РС (3 (42,9%)), ($P_{1-3}=1,0$), и не выявлялось у пациентов с МОГАЗ. Протяженный очаг в области конуса спинного мозга выявлялся только в группе МОГАЗ (4 (33,3%)).

Наличие изменений сигнальных характеристик на грудном уровне спинного мозга с сопоставимой частотой встречалась у пациентов трех групп - у 4 (50%) пациентов с ЗСОНМ, у 8 (47,1%) пациентов с МОГАЗ и у 7 (58,3%) пациентов с РС ($P_{1-2}=1,0$, $P_{1-3}=1,0$, $P_{2-3}=1,0$).

Протяженный очаг (LETM) был выявлен на грудном уровне у 1 пациентки с МОГАЗ, и очаги таких характеристик не выявлялись на грудном уровне у пациентов с ЗСОНМ и РС.

Таблица 13 – МРТ головного и спинного мозга

	ЗСОНМ n=10	МОГАЗ n=23	РС n=14	P
Отсутствие очагового поражения головного мозга, n (%)	5 (50%)	13 (56,5%)	0	$P_{1-2}=1,0$
Супратенториальное поражение, n (%)	2 (20%)	10 (43,5%)	14 (100%)	$P_{1-2}=0,259$ $P_{1-3}<0,0001$ $P_{1-2}<0,0001$

Продолжение Таблицы 13

Инфратенториальное поражение, n (%)	2 (20%)	8 (34,8%)	10 (71,4%)	$P_{1-2}=0,682$ $P_{1-3}=0,036$ $P_{2-3}=0,045$
Диэнцефальное поражение, n (%)	1 (10%)	1 (4,3%)	0	$P_{1-2}=0,521$
Периакведуктальное поражение, n (%)	1 (10%)	1 (4,3%)	0	$P_{1-2}=0,521$
Ствол мозга, n (%)	2 (20%)	2 (8,7%)	1 (7,1%)	$P_{1-2}=0,567$ $P_{1-3}=0,550$ $P_{2-3}=1,0$
Область area postrema, n (%)	2(20%)	0	0	-
ОРЭМ-подобные очаговые изменения, n (%)	0	1 (4,3%)	0	
МРТ шейного отдела	n=8	n =17	n =12	
Короткий интрамедуллярный очаг, n (%)	1 (12,5%)	7 (41,1%)	7 (58,3%)	$P_{1-2}=1,0$ $P_{1-3}=1,0$ $P_{2-3}=0,71$
LETМ в шейном отделе, n (%)	3 (37,5%)	1 (5,8%)	0	$P_{1-2}=0,095$
МРТ грудного отдела	n=6	n=12	n=7	
Короткий интрамедуллярный очаг верхне-грудных отделов, n (%)	2 (33,3%)	0	3 (42,9%)	$P_{1-3}=1,0$
Конус спинного мозга, n (%)	0	4 (33,3%)	0	-

3.7. Исходы заболеваний. Факторы прогноза течения и исхода

Медиана конечной ОЗ с максимальной коррекцией (рисунок 33) была наименьшей у пациентов с однократным АQP4-ОН (0,06 (0,007; 0,85)), и значимо различалась при попарном сравнении с показателем пациентов с однократным MOG-ОН и PC-ОН, при которых данный показатель был высоким (1 (0,9; 1,0), 1 (1,0; 1,0), соответственно). Показатели значимо различалась при попарном сравнении групп ЗСОНМ и МОГАЗ ($p=0,002$), ЗСОНМ и PC ($p=0,002$),

и не различалась в группах МОГАЗ и РС ($p=0,880$). Однако, важным является значение минимума конечной ОЗ в группе РС с однократным ОН, которое составило 0,05, также в группе РС был пациент с конечной ОЗ 0,3. В группе МОГАЗ также выявлены случаи плохого восстановления ОЗ уже после первого и единственного эпизода ОН – показатель минимума составил 0,09.

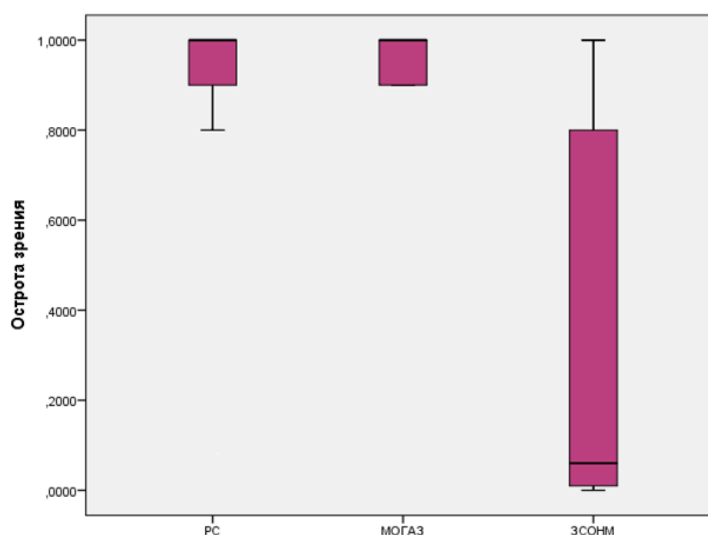


Рисунок 33 –Конечная ОЗ у пациентов с однократным эпизодом ОН

Медиана конечной ОЗ с максимальной коррекцией (рисунок 34) у пациентов с ремиттирующим течением АQP4-ОН была наиболее низкой (0,025 (0; 0,195)), по сравнению с MOG-ОН и РС-ОН ремиттирующего течения (0,8 (0,01; 1,0), 1 (1,0; 1,0), соответственно), и достоверно различалась при попарном сравнении в группах ЗСОНМ и МОГАЗ ($p=0,001$), ЗСОНМ и РС ($p=0,002$), и МОГАЗ и РС ($p=0,045$).

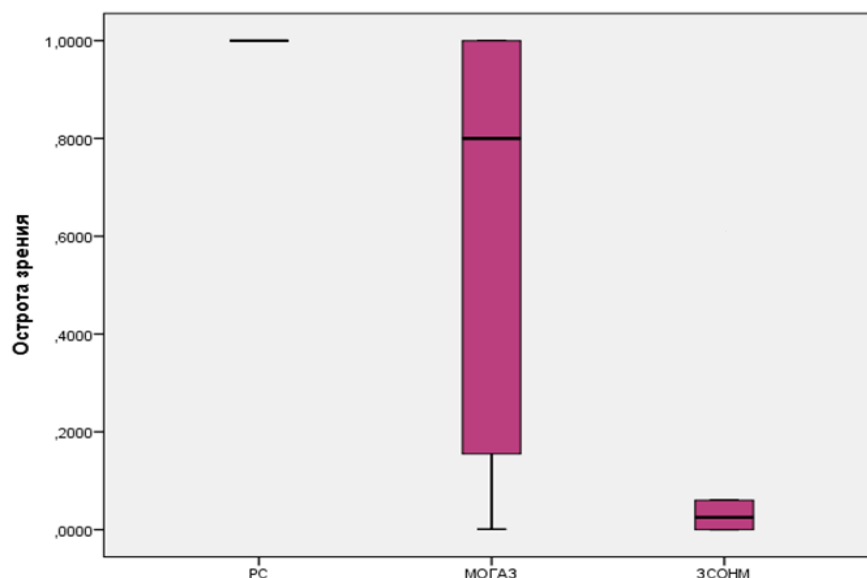


Рисунок 34 – Конечная ОЗ у пациентов с ремиттирующим течением ОН

Проводилось сравнение конечной ОЗ у пациентов с ремиттирующим течением ОН и однократным эпизодом ОН у пациентов трех групп. Не различалась значимо конечная ОЗ у пациентов с однократным АQP4-ОН и ремиттирующим течением АQP4-ОН – 0,06 (0,007; 0,85) и 0,025 (0; 0,2), соответственно ($p=0,274$). Значимо различалась медиана конечной ОЗ у пациентов с однократным МОG-ОН и ремиттирующим течением МОG-ОН и была ниже у последних – 1 (0,9; 1,0) и 0,8 (0,01; 1,0), соответственно ($p=0,047$) (рисунок 35).

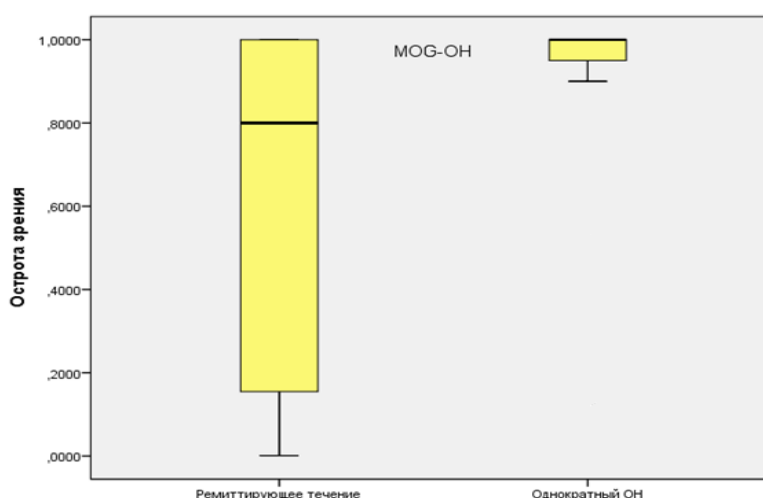


Рисунок 35 – Конечная ОЗ у пациентов МОГАЗ с однократным и ремиттирующим ОН

Не различалась значимо конечная ОЗ у пациентов с однократным РС-ОН и ремиттирующим течением РС-ОН (1 (0,875; 1,0) и 1 (1,0; 1,0), соответственно), ($p=0,570$). Выявлена прямая корреляция между конечной ОЗ и показателем nadir ОЗ за период наблюдения у пациентов с ЗСОНМ ($p=0,640$, $p=0,002$), у пациентов с МОГАЗ ($p=0,555$, $p=0,001$), и пациентов с РС ($p=0,440$, $p=0,046$) (рисунки 36, 37, 38).

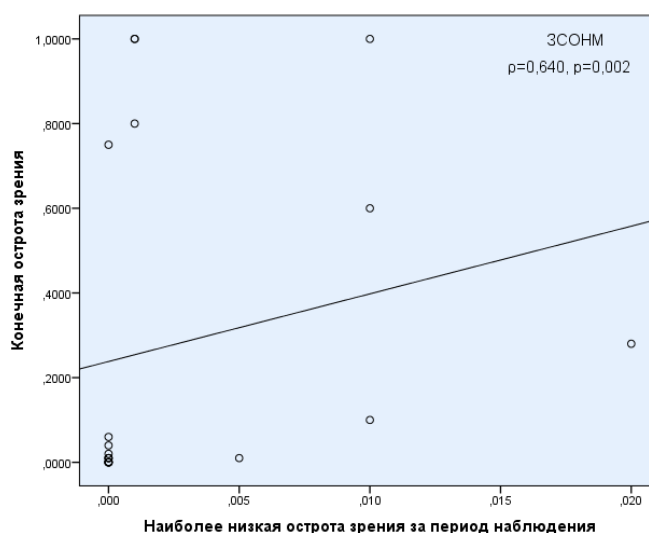


Рисунок 36— Корреляция между nadir ОЗ и конечной ОЗ при ЗСОНМ

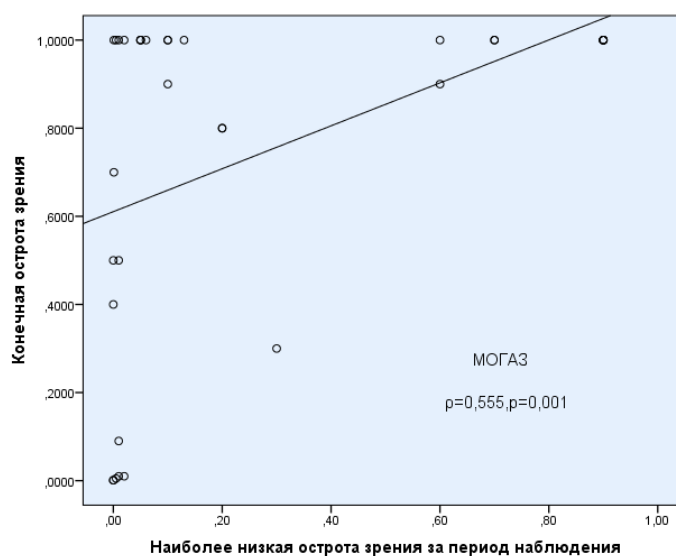


Рисунок 37— Корреляция между nadir ОЗ и конечной ОЗ при МОГАЗ

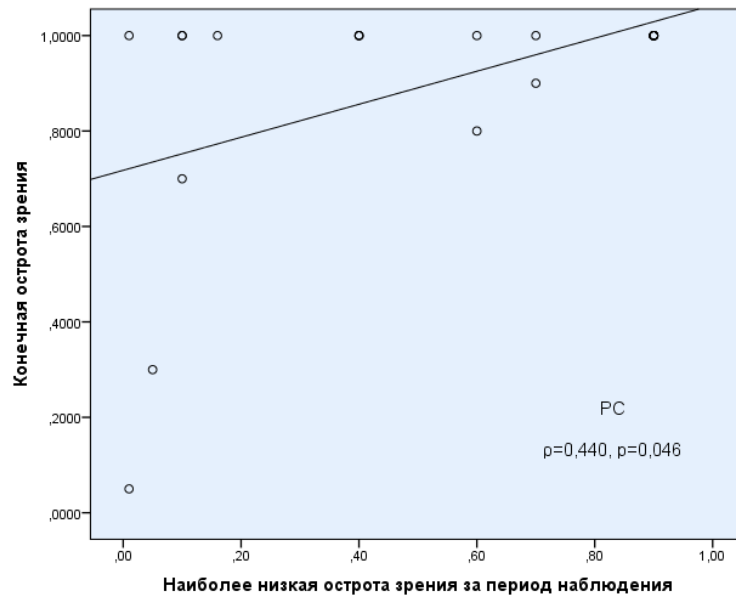


Рисунок 38 – Корреляция между nadir ОЗ и конечной ОЗ при РС

При исследовании корреляции степени зрительных нарушений в виде конечной ОЗ и частотой ОН на один глаз данная зависимость выявлялась у пациентов с МОГАЗ ($\rho=-0,379, p=0,027$) (рисунок 39) и отсутствовала у пациентов с РС и ЗСОНМ.

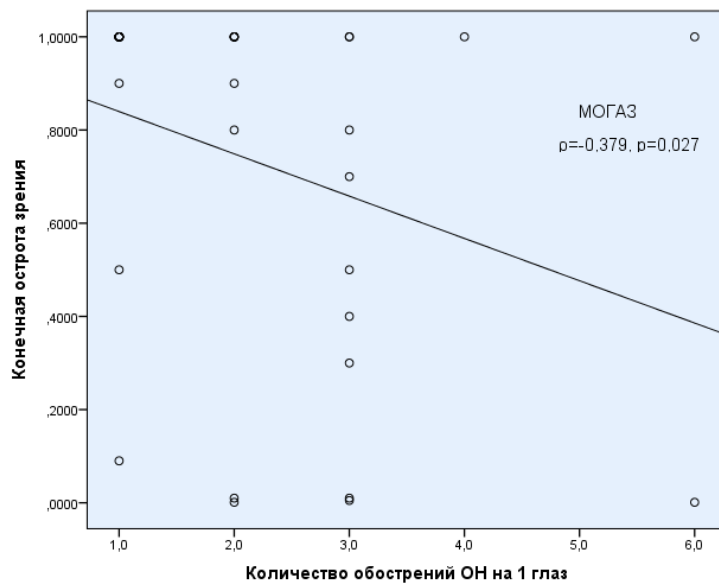


Рисунок 39 – Корреляция между конечной ОЗ и количеством ОН на 1 глаз

Результаты оценки по шкале EDSS представлены в таблице 14. Медианный балл EDSS зрительных функций у пациентов с AQP4-ОН ремиттирующего течения составил 3,5 (3; 4), с однократным AQP4-ОН составил 3,5 (2; 4) различия не были значимы статистически ($p=0,788$). Аналогично не выявлялось значимых различий данного показателя у пациентов MOG-ОН ремиттирующего и не ремиттирующего течения (1(1; 2,5) и 1(1; 1,625), соответственно, $p=0,284$). Балл EDSS зрительных функций у всех пациентов с PC-ОН ремиттирующего течения и с однократным PC-ОН составил 1.

Статистически значимо различались результаты оценки по шкале EDSS зрительных функций при сравнении групп с ЗСОНМ и МОГАЗ (рисунок 40) с ремиттирующим течением ОН ($p=0,023$), ЗСОНМ и PC ($p=0,01$) (рисунок 41), и не различались при сравнении групп МОГАЗ и PC ($p=0,127$).

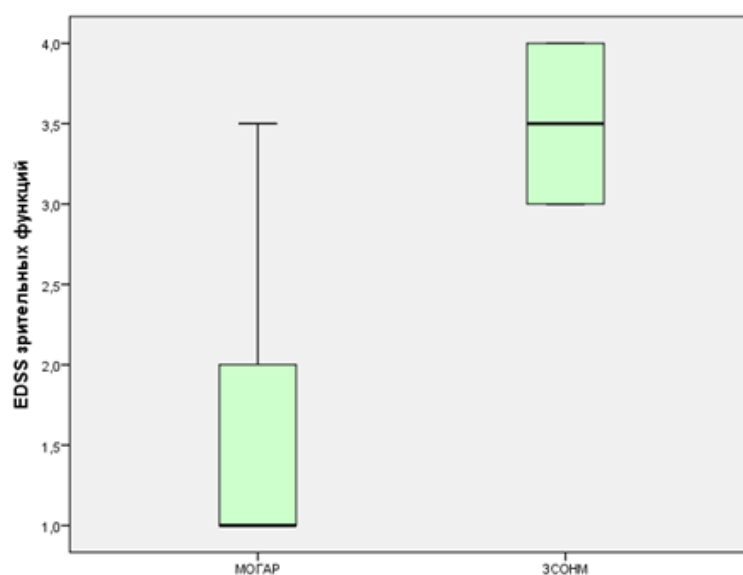


Рисунок 40 – EDSS зрительных функций у пациентов МОГАЗ и ЗСОНМ с ремиттирующим течением ОН

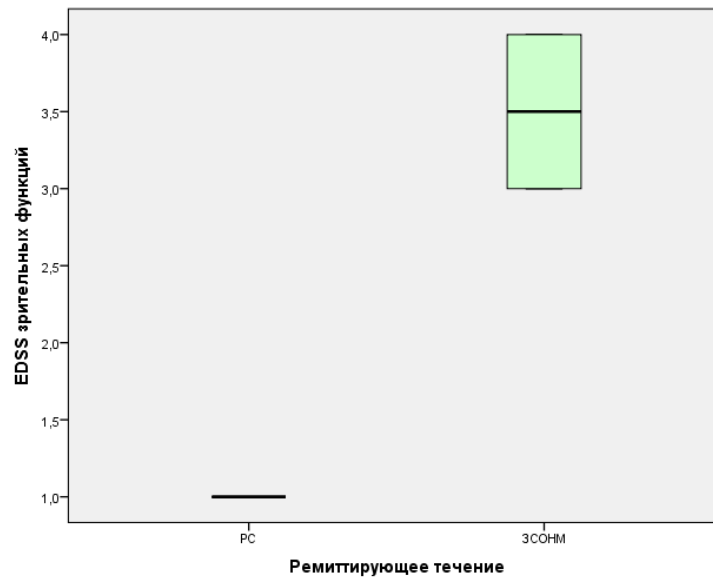


Рисунок 41 – EDSS зрительных функций у пациентов с ЗСОНМ и РС с ремиттирующим течением ОН

Показатель EDSS зрительных функций статистически значимо различался в группах ЗСОНМ и МОГАЗ (рисунок 42) с однократным эпизодом ОН ($p=0,007$), в группах ЗСОНМ и РС ($p=0,003$) (рисунок 43), и не различался в группах МОГАЗ и РС ($p=0,582$).

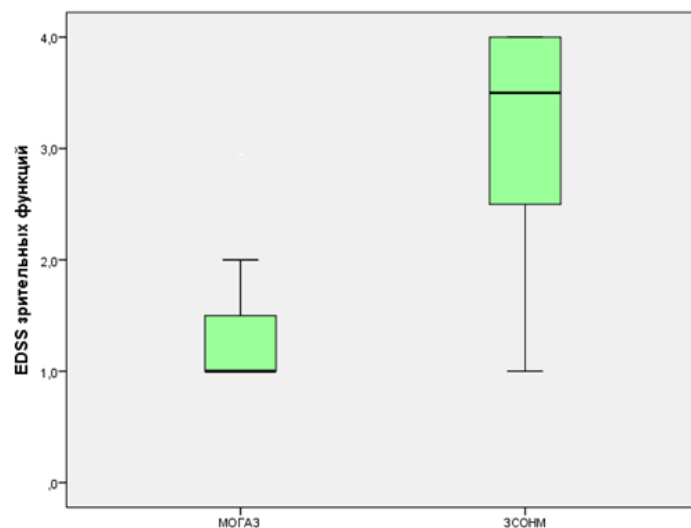


Рисунок 42 – Балл EDSS зрительных функций у пациентов с МОГАЗ и ЗСОНМ с однократным эпизодом внеоптических симптомов

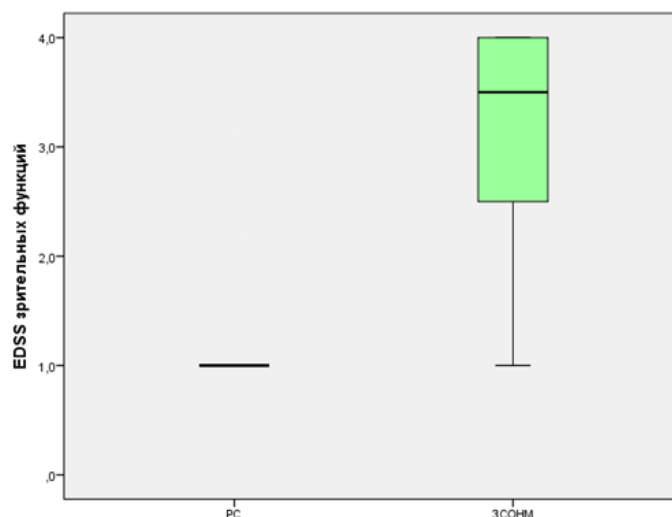


Рисунок 43 – Балл EDSS зрительных функций у пациентов с ЗСОНМ и РС с однократным эпизодом внеоптических симптомов

Медианный балл EDSS неврологических функций (рисунок 44) у пациентов в группе ЗСОНМ ремиттирующего течения в отдаленном периоде заболевания был выше, чем у пациентов с однократным эпизодом внеоптических симптомов – 3,5 (2,7; 3,8) баллов против 2 (1,5; 2,0) баллов. Показатели значительно различались ($p=0,006$).

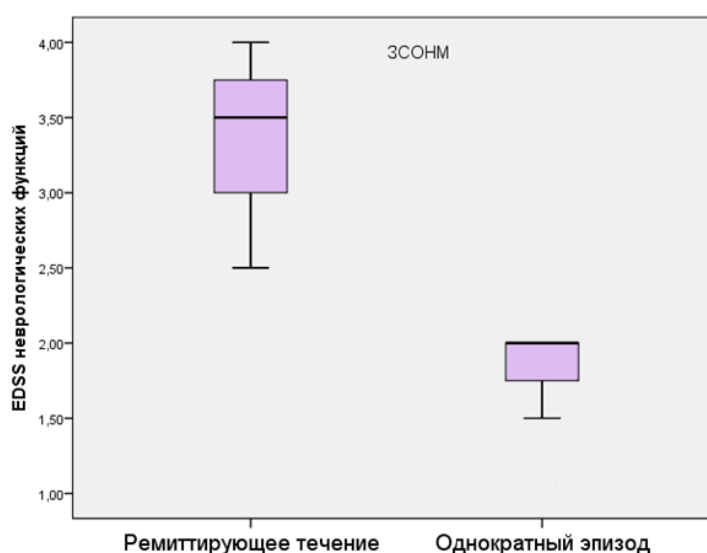


Рисунок 44 – Балл EDSS у пациентов ЗСОНМ с однократным и ремиттирующим течением внеоптических симптомов

Медианный балл EDSS внеоптических функций у пациентов в группе МОГАЗ ремиттирующего течения в отдаленном периоде заболевания составил 2 (1,5; 2,125), в группе с однократным эпизодом неврологических симптомов – 1,5 (1,125; 2,5). Показатели статистически не различались ($p=0,431$). Данная когорта РС включала только 2 пациентов с обострениями внеоптических симптомов, их балл EDSS составил 1 у обоих. Медианный балл EDSS без учета зрительных функций у пациентов в группе РС с однократным эпизодом составил 2 (1,5; 2,375). Показатели статистически не различались ($p=0,732$).

Статистически значимо более выраженной была степень инвалидизации по шкале EDSS внеоптических функций у пациентов с ЗСОНМ с ремиттирующим течением заболевания по сравнению с МОГАЗ ремиттирующего течения (3,5 (2,7;3,8) и 2 (1,5;2,125), соответственно, $p=0,01$) (рисунок 45), и по сравнению с РС, EDSS которых у всех пациентов был равен 1 ($p=0,05$). Показатели не различались при сравнении групп МОГАЗ и РС ($p=0,857$). Результаты конечной ОЗ пациентов представлены в таблице 14.

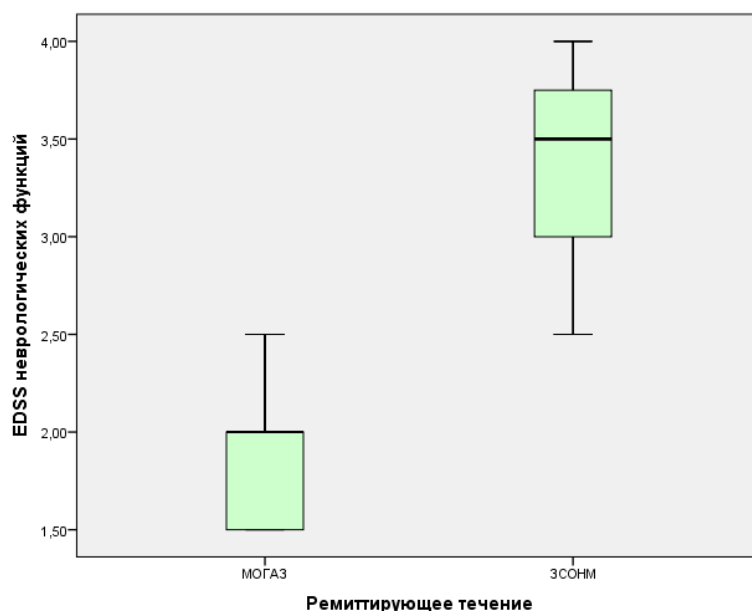


Рисунок 45 – Балл EDSS неврологических функций у пациентов МОГАЗ и ЗСОНМ с ремиттирующим течением внеоптических симптомов

Таблица 14 – Степень тяжести зрительных и неврологических нарушений

	Группа 1a ЗСОНМ без рецидивов	Группа 1b ЗСОНМ с рецидивами	Группа 2a МОГАЗ без рецидивов	Группа 2b МОГАЗ с рецидивами	Группа 3a РС без рецидивов	Группа 3b РС с рецидивами	P
Конечная ОЗ, Ме (МКР)	0,06 (0,007; 0,85)	0,025(0; 0,195)	1 (0,9; 1,0)	0,8 (0,01; 1,0)	1 (0,875; 1,0)	1 (1,0; 1,0)	$P_{1a-1b}=0,274$ $P_{2a-2b}=0,047$ $P_{3a-3b}=0,570$ $P_{1a-2a}=0,001$ $P_{1a-3a}=0,002$ $P_{2a-3a}=0,880$ $P_{1b-2b}=0,025$ $P_{1b-3b}=0,001$ $P_{2b-3b}=0,045$
EDSSневрологическ их функций, Ме (МКР)	2 (1,5; 2,0)	3,5 (2,7; 3,8]	1,5 (1,125; 2,5)	2 (1,5;2,12 5)	2 (1,5;2,37 5)	EDSS=1,0	$P_{1a-1b}=0,006$ $P_{2a-2b}=0,431$ $P_{3a-3b}=0,732$ $P_{1a-2a}=0,534$ $P_{1a-3a}=0,974$ $P_{2a-3a}=0,488$ $P_{1b-2b}=0,01$ $P_{1b-3b}=0,05$ $P_{2b-3b}=0,857$
EDSS зрительн ых функций, Ме (МКР)	3,5 (2,0;4,0)	3,5 (3,0;4,0)	1 (1;1,625)	1 (1;2,5)	EDSS=1, 0	EDSS=1,0	$P_{1a-1b}=0,788$ $P_{2a-2b}=0,284$ $P_{1a-2a}=0,007$ $P_{1a-3a}=0,003$ $P_{2a-3a}=0,582$ $P_{1b-2b}=0,023$ $P_{1b-3b}=0,01$ $P_{2b-3b}=0,127$

При исследовании корреляции тяжести неврологических нарушений по шкале EDSS с количествомвнеоптических обострений, данная зависимость выявлена у пациентов с ЗСОНМ ($\rho=0,745$, $p=0,013$), у пациентов с МОГАЗ ($\rho=0,423$, $p=0,05$) и у пациентов с РС ($\rho=0,478$, $p=0,045$) (Рисунки 46, 47, 48).

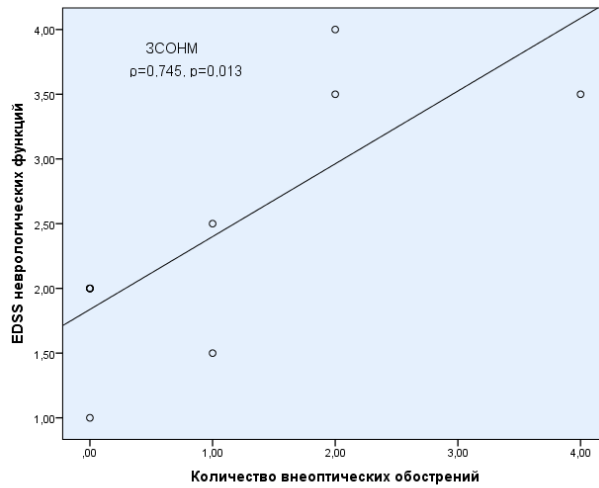


Рисунок 46 – Корреляция между EDSS и количеством внеоптических обострений при ЗСОНМ

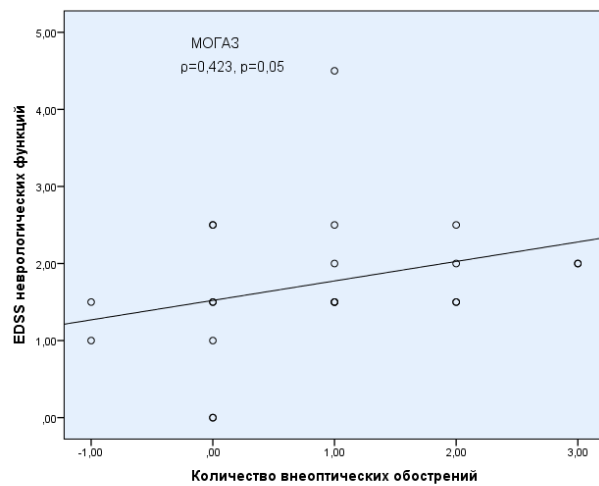


Рисунок 47– Корреляция между EDSS и количеством внеоптических обострений при МОГАЗ

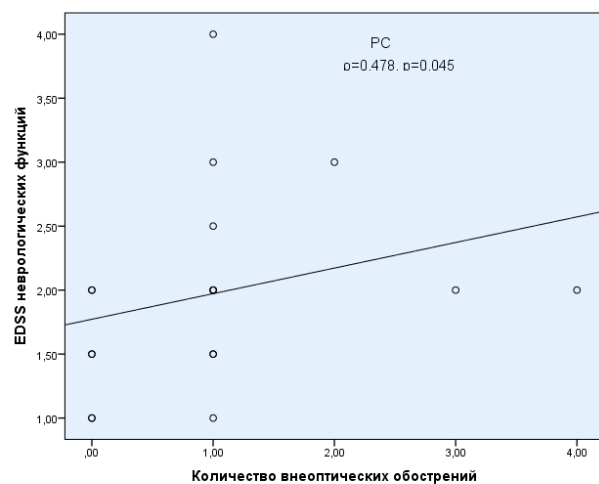


Рисунок 48 – Корреляция между EDSS и количеством внеоптических обострений при РС

3.8. Факторы прогноза течения и исхода

Оценивали частоту исходов (таблица 15). Значимо чаще наблюдали неблагоприятный зрительный исход у пациентов с ЗСОНМ (81,8%) по сравнению с МОГАЗ (30,4%) и РС (11,1%), ($P_{1-2}=0,009$, $P_{1-3}<0,0001$), не различалась частота неблагоприятного исхода по ОЗ при МОГАЗ и РС ($P_{2-3}=0,254$). Значимо чаще наблюдали неблагоприятный неврологический исход у больных с ЗСОНМ (27,3%) по сравнению с РС (5,6%) и МОГАЗ (8,7%), ($P_{1-3}=0,004$, $P_{1-2}=0,403$). Значимо различалась частота неврологического исхода при МОГАЗ и РС ($P_{2-3}=0,002$).

Таблица 15 – Частота неблагоприятных исходов

	ЗСОНМ, n=11	МОГАЗ n=23	РС n=18	P
Неблагоприятный зрительный исход (ОЗ $\leq 0,5$), n (%)	9 (81,8%)	7 (30,4%)	2 (11,1%)	$P_{1-2}=0,009$ $P_{1-3}<0,0001$ $P_{2-3}=0,254$
Благоприятный зрительный исход (ОЗ $\geq 0,9$), n (%)	2 (18,2%)	16 (69,6%)	16 (88,9%)	$P_{1-2}=0,009$ $P_{1-3}<0,0001$ $P_{2-3}=0,254$
Неблагоприятный неврологический исход (балл EDSS неврологических функций ≥ 3), n (%)	3 (27,3%)	2(8,7%)	1 (5,6%)	$P_{1-2}=0,403$ $P_{1-3}=0,004$ $P_{2-3}=0,002$

Анализировали факторы риска наступления неблагоприятного и благоприятного исходов у пациентов с ЗСОНМ, МОГАЗ и РС. При однофакторном анализе увеличение риска неблагоприятного зрительного исхода (таблица 16) было сопряжено с ЗСОНМ, с двусторонним ОН в дебюте заболевания или с наличием такового в анамнезе, атипичным течением ОН, а также с наличием у пациента стероидорезистентности, двустороннего изменения сигнала со стороны ЗН и атрофией ЗН по данным МРТ. Более высокая ОЗ в период обострения ОН снижала риск неблагоприятного исхода.

Однако при многофакторном анализе предиктором низкого восстановления ОЗ являлся только двусторонний ОН в дебюте заболевания (ОР 34,0 (95% ДИ 1, 479-781,787), $p=0,027$) и его атипичное течение (ОШ 99,1 (95% ДИ 5,8-332,33), $p=0,001$) (таблица 16).

Таблица 16 – Факторы риска неблагоприятного зрительного исхода по результатам регрессионного анализа

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P
Длительность заболевания	1,012 (0,985-1,040)	0,394		
Возраст начала ОН	1,005 (0,945-1,064)	0,936		
Пол	2,025 (0,673-6,094)	0,21		
Фенотип дебюта – двусторонний ОН	11,000 (2,369-51,072)	0,002	34,000 (1,479-781,787)	0,027
Атипичный ОН	33,000 (4,378-84,071)	0,001	99,1 (5,8-332,33)	0,001
Двусторонний ОН	6,429 (1,716-24,079)	0,006		
Nadir ОЗ	0,001 (0,001-0,123)	0,023		
Частота ОН на 1 глаз	1,192 (0,772-1,841)	0,427		
Годовая частота ОН	1,000 (0,844-1,183)	0,995		
Ремиттирующее течение ОН	1,5 (0,577-3,896)	0,405		
Наличие пульс-терапии	0,685 (0,254-1,855)	0,457		
Временной интервал до проведения пульс-терапии	1,104 (0,811-1,503)	0,529		
Временной интервал до назначения модифицирующей терапии	1,028 (0,984-1,073)	0,213		
Длительная пероральная терапия КС	0,569 (1,024-1,840)	0,368		
Стероидорезистентность	81,600 (8,638-770,824)	<0,001		
Толщина СНВС	0,905 (0,866-0,946)	<0,001		
Толщина ГКС	0,877 (0,821-0,936)	<0,001		
Очаг в ЗН при МРТ	3,793 (0,413-34,833)	0,239		
Двустороннее изменение сигнала со стороны ЗН при МРТ	8,937 (1,561-51,184)	0,014		

Продолжение Таблицы 16

Изменение сигнала в области зрительного тракта	5,250 (0,946-29,147)	0,058		
Изменение сигнала в проксимальном (заднем) отделе ЗП	5,250 (0,946-29,147)	0,058		
Атрофия ЗН	5,000 (1,400-17,857)	0,013		
ЗСОНМ	8,556 (2,710-27,015)	<0,001		
МОГАЗ	0,677 (0,258-1,778)	0,429		
РС	0,125 (0,027-0,589)	0,009		

При однофакторном анализе увеличение риска неблагоприятного неврологического исхода ($EDSS > 3$) (таблица 17) было сопряжено с высокой частотой внеоптических обострений, наличием у пациента полного поперечного миелита, симптомов поражения ствола мозга и наличием очагового поражения ствола мозга по данным МРТ. ЗСОНМ повышало риск неблагоприятного неврологического исхода. Однако при многофакторном анализе данные параметры теряли свое предиктивное значение за исключением очагового поражения ствола головного мозга при МРТ (ОР 30,0 (95% ДИ 2,037-441,839), $p=0,013$).

Таблица 17 – Факторы риска неблагоприятного неврологического исхода по результатам регрессионного анализа

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	Р	ОР (95% ДИ)	Р
Длительность заболевания	1,01 (0,976-1,045)	0,580		
Возраст начала заболевания	1,032 (0,942-1,131)	0,495		
Женский пол	1,117 (0,499–2,500)	0,959		
Годовая частота обострений	1,298 (0,756-2,23)	0,344		
Ремиттирующее течение внеоптических симптомов	4,111 (0,708-23,855)	0,115		
Частота внеоптических обострений	2,211 (1,008-4,852)	0,048		

Продолжение Таблицы 17

Временной интервал до назначения модифицирующей терапии	1, 013 (0,957-1,072)	0,655		
Стероидорезистентность	3,889 (0,669–22,664)	0,130		
Полный поперечный миелит	45,000 (3,524-574,660)	0,003		
Частичный поперечный миелит	0,375 (0,040-3,491)	0,389		
Стволовой синдром	45,000 (3,524-574,660)	0,003		
ЗСОНМ	4,750 (0,807-27,960)	0,05		
МОГАЗ	0,595 (0,099-3,579)	0,571		
РС	0,341 (0,037-3,170)	0,344		
Наличие очага в шейном отделе спинного мозга	0,588 (0,086-4,009)	0,588		
Наличие очага в стволе мозга	16,500 (1,652-164,809)	0,017	30,000 (2,037-441,839)	0,013

Кумулятивный риск обострения заболевания был наиболее высоким у пациентов с МОГАЗ ($p=0,009$) (рисунок 49).

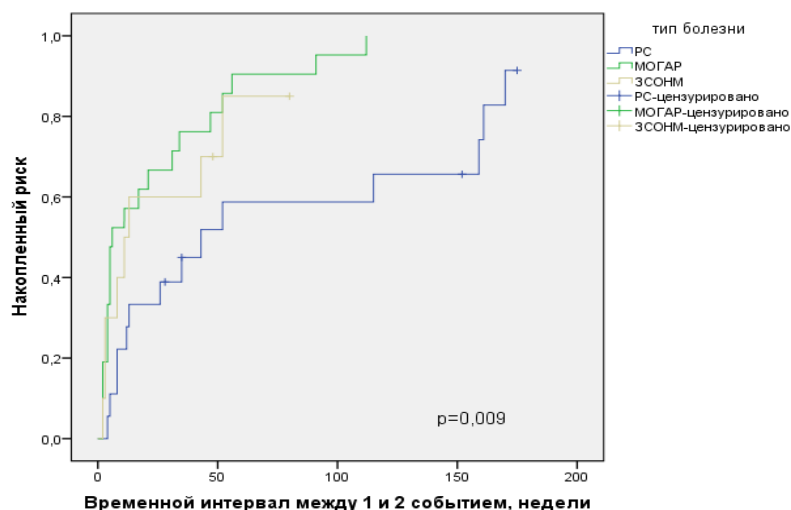


Рисунок 49 – Кумулятивный риск обострения заболевания

При анализе факторов риска возникновения обострения ОН повышение риска было сопряжено с женским полом (ОР 8,956 (95% ДИ 1,341–59,788), $p=0,024$), наличием утолщения ЗН при МРТ (ОР 6,083 (95% ДИ 1,783–47,268),

$p=0,05$); продолжительное течение заболевания было ассоциировано со снижением риска обострения ОН (ОР 0,937 (95% ДИ 0,892–0,985), $p=0,01$) (таблица 18).

Таблица 18 – Факторы риска рецидивирования ОН в регрессионной модели Кокса

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	P	ОР (95% ДИ)	P
Длительность заболевания	0,975 (0,952-0,996)	0,019	0,937 (0,892-0,985)	0,01
Возраст начала ОН	1,010 (0,969-1,052)	0,640		
Женский пол	8,192 (2,196-3,550)	0,002	8,956 (1,341-59,788)	0,024
Nadir ОЗ	0,552 (0,147-2,079)	0,38		
Длительная пероральная терапия КС	0,934 (0,311-2,801)	0,903		
Модифицирующая терапия	0,312 (0,108-0,924)	0,774		
Фенотип дебюта – ОН	1,138 (0,332-3,905)	0,837		
Фенотип дебюта – двусторонний ОН	1,065 (0,280-4,057)	0,927		
Стероидорезистентность	1,867 (0,526–6,627)	0,334		
Атипичный ОН	1,069 (0,492-2,325)	0,865		
ЗСОНМ	0,885 (0,327-2,394)	0,810		
МОГАЗ	1,938 (0,880-4,269)	0,101		
РС	0,436 (0,158-1,205)	0,109		
Наличие очага в ЗН	1,203 (0,158-9,168)	0,858		
Двустороннее изменение сигнала со стороны ЗН при МРТ	0,533 (0,211-1,349)	0,184		
Изменение сигнала в проксимальном отделе ЗН	1,491 (0,549-4,049)	0,433		
Утолщение ЗН при МРТ	7,711 (1,478-40,231)	0,015	6,083 (0,783-47,268)	0,05
Периневральное накопление КВ при МРТ	8,667 (0,542-138,558)	0,127		
Изменение сигнала на всем протяжении ЗН	2,863 (0,802-10,220)	0,105		
Временной интервал до установления диагноза	0,996 (0,991-1,001)	0,102		

При анализе факторов риска возникновения внеоптического обострения наличие модифицирующей терапии, РС и длительное течение заболевания снижали риск обострения, тогда как длительный временной промежуток до инициации модифицирующей терапии, стероидорезистентность, стволовой синдром в дебюте, наличия очагового поражения головного мозга, и в частности ствола мозга, повышали риск обострения. Однако, при многофакторном анализе сохраняли свое предиктивное значение только длительность заболевания (ОР 0,932 (95% ДИ 0,894-0,973), $p=0,001$), время до назначения модифицирующей терапии (ОР 1,059 (95% ДИ 1,009-1,111), $p=0,021$) и наличие очагового поражения ствола мозга при МРТ (ОР 0,113 (95% ДИ 0,029-0,444), $p=0,002$) (таблица 19).

Таблица 19 – Факторы риска неврологических обострений в регрессионной модели Кокса

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	Р	ОР (95% ДИ)	Р
Длительность заболевания	0,986 (0,971-1,001)	0,05	0,932 (0,894-0,973)	0,001
Продолжение Таблицы 19				
Женский пол	0,878 (0,415-1,854)	0,732		
Длительная пероральная терапия КС	0,359 (0,055-2,349)	0,285		
Модифицирующая терапия	0,314 (0,107-0,923)	0,035		
Время до назначения модифицирующей терапии	1,013 (0,957-1,072)	0,05	1,059 (1,009-1,111)	0,021
Фенотип дебюта – ОН	1,470 (0,759-2,846)	0,253		
Фенотип дебюта – двусторонний ОН	0,869 (0,414-1,827)	0,712		
Фенотип дебюта – стволовой синдром	10,987 (2,108-57,257)	0,004		
Стероидорезистентность	1,94 (1,000-3,944)	0,05		
ЗСОНМ	1,192 (0,544-2,612)	0,661		
МОГАЗ	2,280 (1,207-4,304)	0,01		
РС	0,359 (0,172-0,748)	0,006		
Наличие очага в области конуса спинного мозга	1,431 (0,487-4,209)	0,515		
LETM	2,469 (0,819-7,446)	0,108		

Продолжение Таблицы 19

Наличие очага в стволе головного мозга	5,170 (1,642-16,280)	0,005	0,113 (0,029-0,444)	0,002
Наличие очагов головного мозга при МРТ	2,461(1,216-4,980	0,012		

Благоприятный исход оптического неврита ассоциирован с более высокими показателями остроты зрения в период обострения оптического неврита (ОШ 43,5 (95% ДИ 13,4-97,8)) $p=0,03$. Шансы благоприятного исхода оптического неврита ниже при наличии двусторонних изменений сигнала зрительных нервов по данным МРТ (ОШ 0,059 (95% ДИ 0,004-0,872) $=0,039$) (таблица 20).

Таблица 20 – Вероятность благоприятного зрительного исхода по результатам регрессионного анализа

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Длительность заболевания	0,986 (0,959-1,013)	0,301		
Возраст начала ОН	1,009 (0,922-1,069)	0,495		
Женский пол	2,562 (0,851-7,713)	0,094		
Nadir ОЗ	50,6 (16,5-113,6)	0,018	43,5 (13,4-97,8)	0,03
Частота ОН на 1 глаз	0,789 (0,51-1,221)	0,287		
Годовая частота ОН	0,998 (0,845-1,179)	0,985		
Фенотип дебюта – ОН	0,769 (0,202-2,936)	0,701		
Фенотип дебюта – односторонний ОН	4,062 (1,166-14,154)	0,028		
Фенотип дебюта – двусторонний ОН	0,105 (0,023-0,482)	0,004		
Односторонний ОН	7,333 (2,010-26,758)	0,003		
Наличие пульс-терапии	1,333 (0,496-3,578)	0,569		
Временной интервал до проведения пульс-терапии	0,890 (0,650-1,217)	0,465		
Временной интервал до назначения модифицирующей терапии	0,968 (0,926-1,012)	0,154		
Стероидрезистентность	0,015 (0,002-0,139)	<0,001		
ЗСОМ	0,130 (0,041-0,405)	0,05		

Продолжение Таблицы 20

МОГАЗ	1,287 (0,497-3,330)	0,603		
РС	8,681 (1,832-40,569)	0,006		
Двустороннее изменение сигнала со стороны ЗН при МРТ	0,182 (0,038-0,864)	0,032	0,059 (0,004-0,872)	0,039
Изменение сигнала на всем протяжении ЗН	0,457 (0,08-2,608)	0,378		
Изменение сигнала в проксимальном отделе ЗН	0,082 (0,009-0,725)	0,025		
Поражение преимущественно интраорбитального сегмента ЗН при МРТ	7,412 (1,455-37,746)	0,016		

3.9. Клинические наблюдения

ЗСОНМ

Клинический случай 1

Пациент Ж., 52 года обратился на консультацию в НИИГБ с жалобами на низкое зрение обоими глазами. При осмотре: Vis (ОЗ, Visus) OD (правый глаз, Oculus Dexter) = светоощущение с правильной светопроекцией; Vis OS (левый глаз, Oculus Sinister) = счет пальцев с 30 см в височной половине поля зрения. Реакция зрачков практически отсутствует. Офтальмоскопическая картина соответствует частичной атрофии ЗН (ЧАЗН).

Из анамнеза известно, что за 6 месяцев до обращения в НИИГБ произошло безболезненное снижение ОЗ до полной потери зрения на оба глаза (Vis OU (оба глаза, Oculus Uterque) = 0) в течение суток. В острый период заболевания в течение 10 дней проводились инстилляции КС в конъюнктивальную полость и нейрометаболическая терапия. В результате лечения отмечался частичный регресс зрительных нарушений. В связи с тем, что пациент сообщил о факте приема

алкоголя незадолго до развития зрительных нарушений, а также с учетом наличия коморбидных заболеваний (сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, ИБС), проводилась дифференциальная диагностика токсической и ишемической этиологией ОН. В НИИ ГБ с учетом особенностей течения ОН, а именно, полной утратой зрения в дебюте с последующим незначительным регрессом зрительного дефицита на OS, был заподозрен перенесенный атипичный двусторонний ОН. По данным ОКТ (рисунок 50) – выраженное снижение толщины перипапиллярного СНВС (OD/OS: 59,7; 71,2 мкм) и кГКС (OD/OS: 56,6; 63,4 мкм).

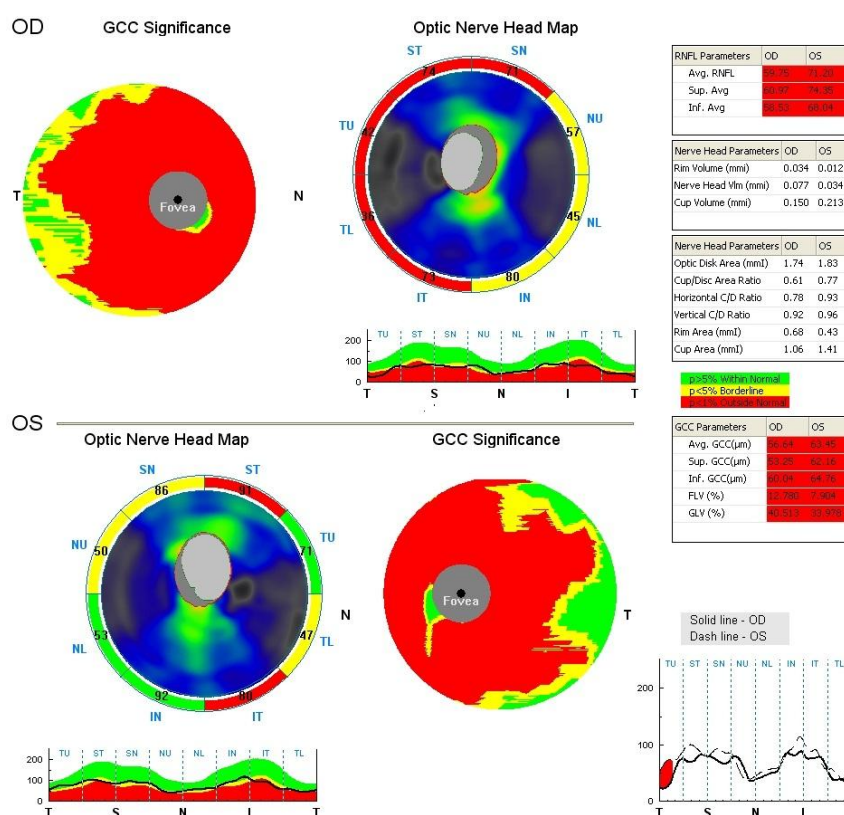


Рисунок 50 – Показатели ОКТ пациента Ж., 52 года

При анализе ранее проведенных МРТ головного мозга (Рисунок 51) отмечалось повышение интенсивности МР-сигнала в режиме T2 FLAIR в аксиальной плоскости от зрительного перекреста и обоих зрительных трактов на всем видимом их протяжении, не накапливающие контрастное вещество (КВ) (желтые стрелки и овал), а также отмечалась атрофия обоих ЗН (1,32 и 1,33 мм).

При МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга интрамедуллярных изменений выявлено не было.

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

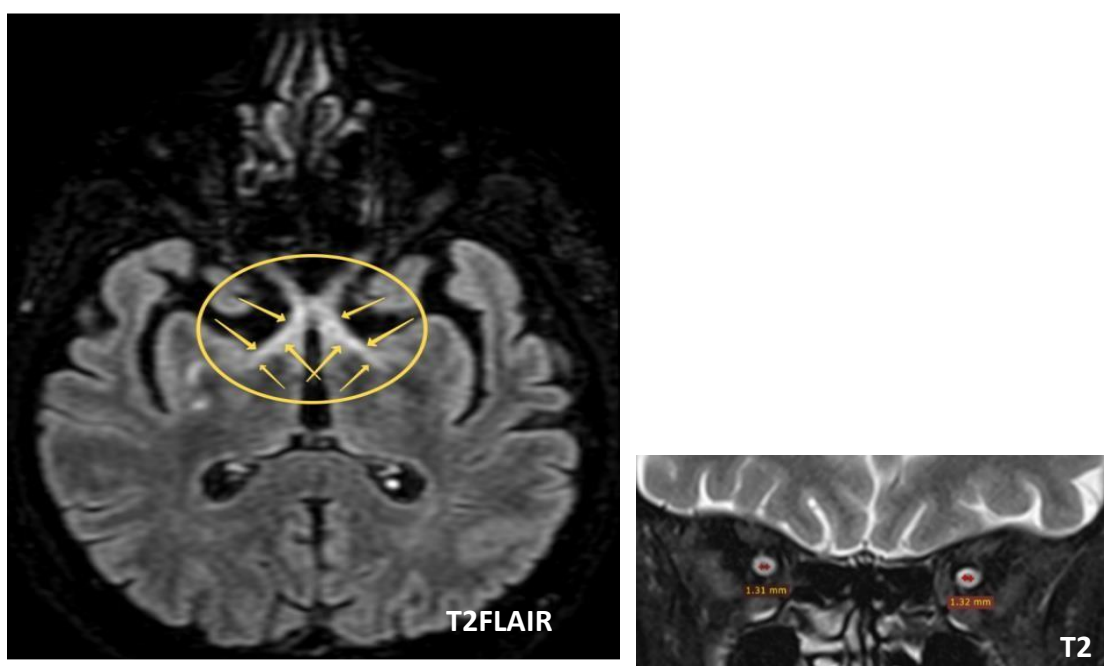


Рисунок 51 – МРТ головного мозга и зрительных нервов пациентки Ж. в режимах T2 и T2 FLAIR

Клинический случай 2

Пациент К., 38 лет. В декабре 2023 года отметил постепенное снижение ОЗ на левый глаз, которое сопровождалось болью за левым. Выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением (15.12.2023): МР-признаки частичного накопления парамагнетика левым ЗН, отмечается повышение МР – сигнала в режиме FLAIR от левого ЗН. В феврале 2024 г. присоединилось снижения ОЗ на правый глаз. Nadir ОЗ: Vis OD = 0,01, Vis OS=0,01. Пациент различал только силуэты. Клеточная презентация антигена AQP4 – титр 1:3200 (+++) – резко положительный. При МРТ головного мозга с КВ от 26 февраля 2024 года

(рисунок 52) отмечаются изменения в зрительном перекресте и обоих ЗН с наличием патологического контрастирования в проксимальном отделе правого ЗН (стрелки, в центре). Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном №5, курс 3 сеанса плазмафереза без эффекта. При выписке был назначен прием преднизолона перорально длительно и запланировано проведение высокодозной иммуносупрессивной терапии ритуксимабом. При осмотре через 6 месяцев конечная ОЗ Vis OD = 0,02, Vis OS=0,01.

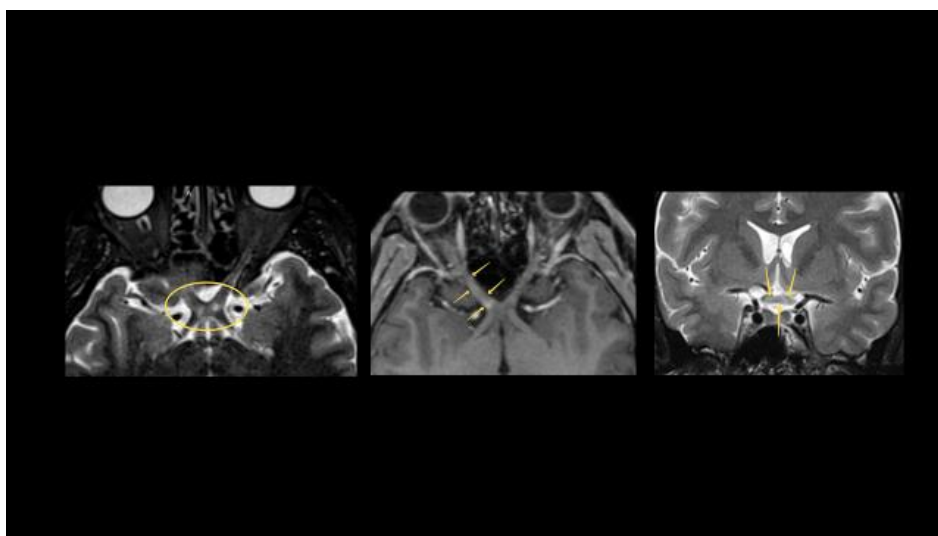


Рисунок 52 – МРТ головного мозга и ЗП пациента К, 38 лет в режимах T2, T1 и T2 FLAIR

МОГАЗ

Клинический случай 3

Пациент Щ., 42 года. В октябре 2023 года отметил резкое снижение ОЗ и цветового восприятия правого глаза (сначала потускнели цвета, затем стал видеть в сером цвете). При МРТ орбит с внутривенным контрастированием (от 17 октября 2023 года) (рисунок 53) отмечалось изменение МР-сигнала и утолщение правого ЗН на всем протяжении интраорбитального сегмента, однородно диффузно накапливающего КВ. Установлен диагноз «Неврит зрительного нерва». Были выполнены парабульбарные инъекции дексазона №5 с положительным эффектом – значительно улучшилась ОЗ и цветовое восприятие.

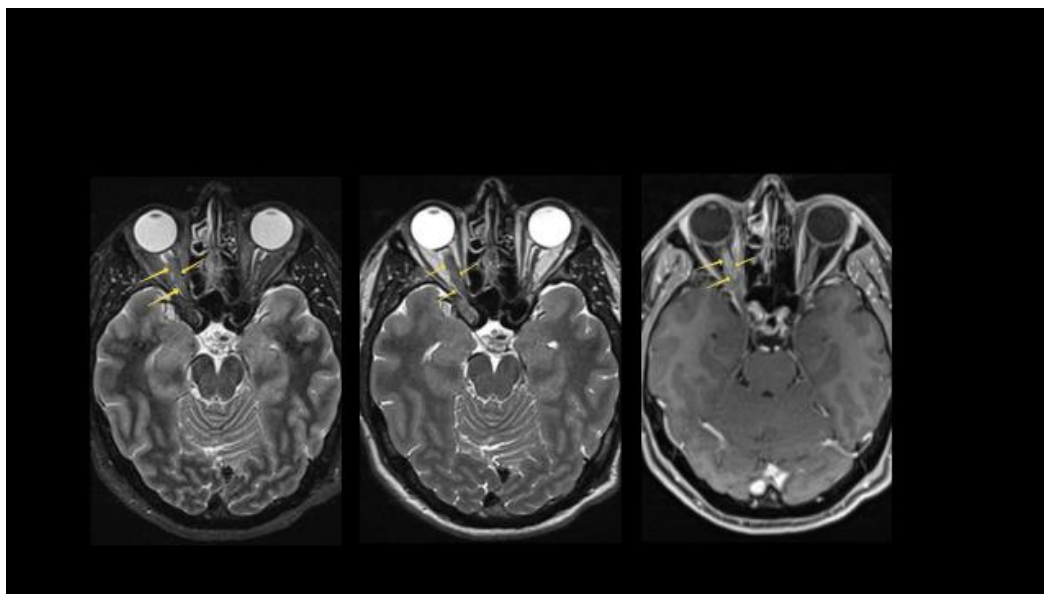


Рисунок 53 – МРТ головного мозга и ЗП пациента Щ., 42 лет в режимах T2, T1 и T2 FLAIR

30 октября 2023 года (через 3 недели) – повторный эпизод резкого ухудшение ОЗ и цветового восприятия правого глаза. Повторный курс парабульбарных инъекций дексазона №4 с частичным положительным эффектом (улучшение четкости зрения и цветового восприятия). Осмотрен офтальмологом, Vis OD 0,05 н/к.

При обследовании ЦСЖ: тип синтеза олигоклональных антител 1, положительные антитела к МОГ (нРИФ), титр более 1:100, антитела к AQP4 <1:10. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарная доза 5.0 г.), с последующим переходом на пероральный прием преднизолона 90 мг через день. В результате лечения отмечалась положительная динамика.

При осмотре через 8 месяцев после ОН конечная ОЗ Vis OD=1,0. По результатам ОКТ (рисунок 54): OD выраженное снижение средних показателей СНВС (74,86 мкм) и кГКС (77,76 мкм) при нормальных показателях OS.

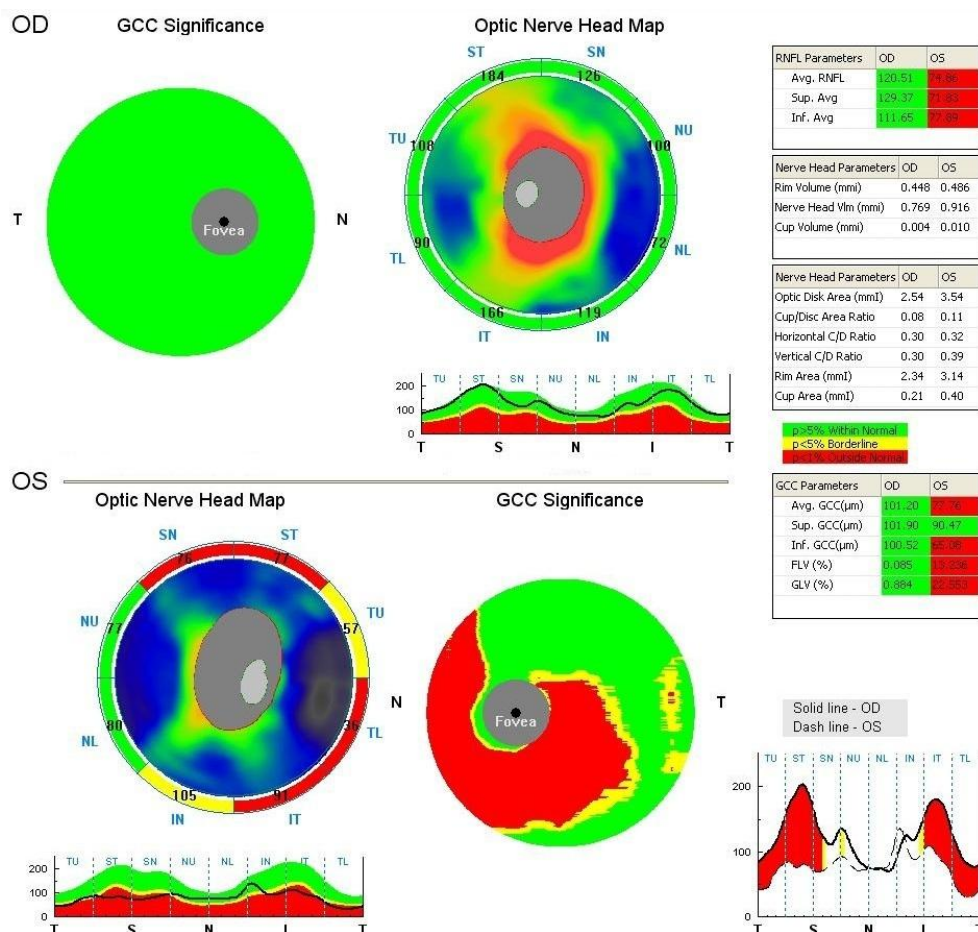


Рисунок 54 – Показатели ОКТ пациента Щ., 42 лет

Клинический случай 4

Пациентка К., 20 лет. В мае 2022 года появились сенсорные нарушения в виде онемения правой верхней конечности, регрессировавшие самостоятельно. В сентябре 2022 года – обострение в виде снижения силы и онемения в правой нижней конечности. МРТ головного и спинного мозга от ноября 2022 года – немногочисленные очаги демиелинизации в головном мозге, множественные интрамедуллярные очаги с С2 до конуса спинного мозга. В январе 2023 года появились жалобы на снижение ОЗ на оба глаза. Nadir ОЗ: Vis OD=0,9, Vis OS=0,9. Проводилась пульс-терапия КС №3 с положительным эффектом. При МРТ головного и спинного мозга от 25 апреля 2023 года (рисунок 55) выявлялся протяженный очаг в левом ЗН (стрелки, слева и в центре) и множественные интрамедуллярные очаги, включая конус/эпиконус в грудном отделе спинного

мозга (стрелки, справа). При МРТ головного мозга с контрастом от 25 апреля 2023 года (рисунок 56) выявлялось периневральное накопление КВ оболочками ЗН с обеих сторон (стрелки) – симптом «трамвайных путей» в аксиальной плоскости (слева).

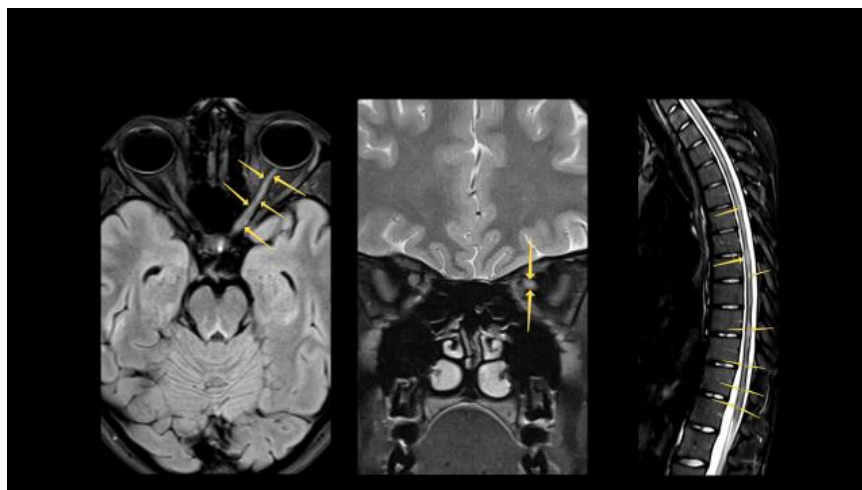


Рисунок 55 – МРТ ЗП и спинного мозга пациентки К., 20 лет, в режимах Т2 и Т1 после контрастного усиления

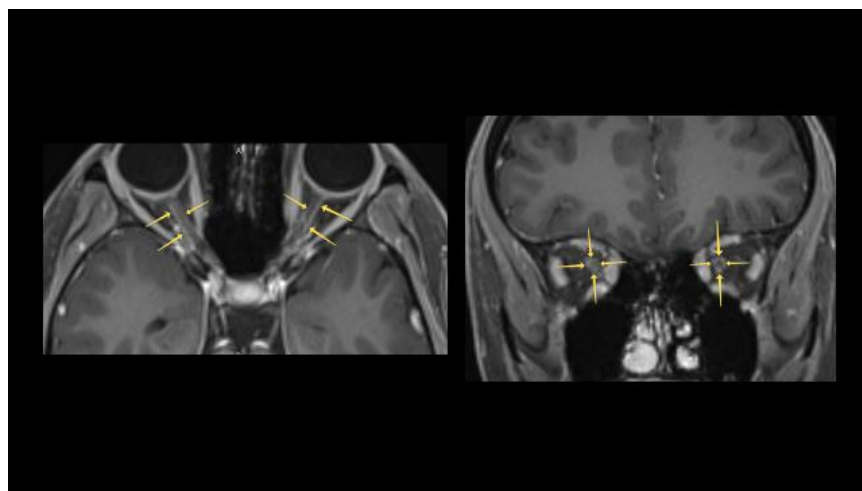


Рисунок 56 – МРТ ЗП пациентки К., 20 лет, в режимах Т2 и Т1 после контрастного усиления

26 апреля 2023 года начата терапия ритуксимабом. При осмотре через 6 месяцев конечная ОЗ Vis OD=1,0, Vis OS=1,0.

Представленные клинические случаи иллюстрируют особенности атипичного ОН, характерного для ЗСОНМ и МОГАЗ. В 1 и 2 клиническом случае

имеет место двустороннее снижение остроты зрения до слепоты на оба глаза в 1 случае и до 0,01 на оба глаза во 2 случае с отсутствием восстановления остроты зрения через 6 месяцев. По данным ОКТ в обоих случаях определяется выраженное снижение толщины СНВС на обоих глазах (59,7; 71,2 мкм). По результатам МРТ выявляется поражение хиазмы в обоих случаях, и зрительных трактов – в 1 случае. Данные клинические случаи подтверждают выводы проведенного исследования о высоком риске неблагоприятного зрительного исхода при двустороннем ОН и о высокой частоте данных МРТ-изменений при ЗСОНМ. Клинические случаи 3 и 4 демонстрируют особенности МОГ-ОН – рецидивирующее течение ОН с коротким временным промежутком между первым и вторым эпизодом ОН (3 недели), подтверждая наши выводы о высокой распространенности ремиттирующего течения ОН при МОГАЗ. В обоих клинических случаях наблюдалось хорошее восстановление остроты зрения до 1,0, характерное для МОГАЗ. МРТ-исследования пациентов демонстрировали протяженные очаги поражения ЗН и периневральное накопления КВ оболочками ЗН, что отражая выводы проведенного исследования - изменение сигнальных характеристик на всем протяжении зрительного нерва наблюдалось в 33,3%, а периневральное накопление контрастного вещества в 25,9%. Выраженное утолщение ЗН по данным МРТ у пациента в клиническом случае 3 подтверждает наш вывод о высоком риске рецидивирующего течения ОН при выявлении данного МРТ-паттерна.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Оптический неврит при демиелинизирующих заболеваниях представляет собой медицинскую и социальную проблему, так как зачастую имеет непредсказуемое, тяжелое, стероидорезистентное течение с высокой частотой обострений, и нередко приводит к зрительной инвалидизации пациентов молодого возраста. По последним данным у 3-5% пациентов с ОН наблюдаются необратимые зрительные нарушения, а частота рецидивов достигает 35% в течение 10 лет [266].

За последние пять лет значительно возрос интерес к теме неврита зрительного нерва в рамках демиелинизирующих заболеваний. Актуальность данной проблемы обусловлена необходимостью быстрого и достоверного установления этиологической формы ОН, так как от этого зависит прогноз конечного зрительного дефицита [16]. Пути решения данной проблемы в настоящее время реализуются с помощью новых методов лабораторной диагностики, с выявлением специфических антител, и совершенствованием технических возможностей визуализации зрительного анализатора с помощью ОКТ и МРТ.

Необходимо стратифицировать ОН у пациентов на типичный и атипичный для последующего построения алгоритма обследования и лечения [16]. Раннее выявление, дифференциальная диагностика и правильное лечение ОН имеют решающее значение для минимизации осложнений [256].

Исследования, посвященные демиелинизирующим ОН, в нашей стране единичны [21, 22]. Структурно-функциональных изменений сетчатки и ЗН в исходе ОН при демиелинизирующих заболеваниях представляют прогностическую ценность, и их оценка необходима для дифференциальной диагностики данных заболеваний. Настоящее исследование, сосредоточенное на изучении данных изменений, и поиске предикторов неблагоприятного исхода ОН, является первым в российской популяции.

Для выполнения поставленных задач было обследовано 52 пациента с ОН (11 пациентов с ЗСОНМ, 23 пациента с МОГАЗ и 18 пациентов с РС).

Анализировали клиническую картину заболеваний: фенотип дебюта, клинические проявления их характера течения заболевания, клинические особенности ОН.

Широко известно, что клинические проявления демиелинизирующих заболеваний носят синдромальный характер, отражая патологию определенной нейроанатомической области. С целью анализа распространенности клинических проявлений заболевания мы разделили их на две группы – оптические (ОН) и внеоптические, в зависимости от локализации поражения ЦНС. Аналогичным образом классифицировались варианты дебюта заболеваний. При анализе внеоптических проявлений заболеваний мы преимущественно сфокусировались на следующих синдромах:

- миелит (полный или частичный), к которому относили моно- и гемипарезы, парепарезы, утрату чувствительности по проводниковому типу, симптома Лермитта, императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи, задержки мочеиспускания;

- поражение больших полушарий головного мозга, которое обозначали как церебральный синдром, и относили к нему центральный гемипарез, гемигипестезию, гемианопсии и эпилептические приступы;

- мозжечковый синдром;

- стволовой синдром, при выявлении у пациента слуховых нарушений, межъядерной офтальмоплегии, бульбарных нарушений, чувствительных нарушениями на лице. Отдельно выделялся синдром *area postrema* (неукротимая тошнота, рвота, икота). Кроме неврологического статуса, у каждого пациента анализировались особенности ОН: фиксировалось наличие атипичных признаков ОН и значение максимального снижения остроты зрения за период заболевания. Степень тяжести неврологического дефицита оценивалась по функциональным системам шкалы EDSS. Тяжесть зрительного дефицита оценивалась по функциональной шкале отдельно.

При ремиттирующем течении заболевания рассчитывалось время между обострениями, годовая частота обострений, и анализировалась связь обострений

с проводимой терапией: регистрировались обострения, возникающие на фоне снижения дозировки или отмены ГК, которые обозначались как стероидозависимые. Оценивалось проводимое лечение в остром периоде ОН, рассчитывался процент стероидорезистентных случаев, а также назначение терапии, направленной на профилактику обострений.

В части исследования инструментальных биомаркеров демиелинизирующих ОН были проанализированы результаты ОКТ и МРТ, выполненные пациентам в отдаленном периоде ОН (не ранее чем через 6 месяцев после последнего обострения ОН).

Сравнение возраста дебюта заболевания в наблюдаемых группах пациентов показало, что средний возраст пациентов с ЗСОНМ ($38,6 \pm 12,1$ лет) больше, чем в группах РС ($30,06 \pm 8,6$ лет) и МОГАЗ ($34,5 \pm 11,4$ лет), что согласуется с данными крупного систематического обзора и мета-анализа, где средний возраст начала ЗСОНМ составил 38,3 года (95% ДИ 35,9–40,8) [160]. По данным пересмотренных рекомендаций группы по изучению оптиконейромиелита (NEMOS, от англ. Neuromyelitis Optica Study Group) от 2023 года медианный возраст клинического начала заболевания при РС и МОГАЗ у взрослых составляет около 30 лет [171].

Сопоставление клинической картины ОН в наблюдаемых группах пациентов показало, что ОН с атипичными признаками (двухсторонний дебют, отсутствие болевого синдрома, выраженное снижение ОЗ с плохим прогнозом восстановления) наиболее часто встречается в группах ЗСОНМ и МОГАЗ, и наблюдается крайне редко при РС. Снижение остроты зрения было наиболее значительным в группе AQP4-ОН (0 (0; 0,004)), по сравнению с MOG-ОН (0,05 (0,008; 0,6) и РС-ОН 0,6 (0,1; 0,9). Полученные результаты согласуются с данными других исследований [197, 214, 277]. В группе ЗСОНМ у большинства пациентов нашей когорты ОН был двусторонним, что характерно для данной патологии. По данным последних диагностических критериев ЗСОНМ (2015 год) именно двусторонний ОН, наряду с полным поперечным миелитом и синдром areapostrema, особенно типичен для ЗСОНМ [146].

Вторым по частоте синдромом после ОН в клинической картине заболеваний в трех группах пациентов был миелит: полный поперечный миелит у 4 (36,4%) пациентов с ЗСОНМ, у 9 (39,1%) пациентов с МОГАЗ; частичный поперечный миелит – у 8 (44,4%) пациентов с РС. По данным литературы распространенность поражения спинного мозга очень высока для ЗСОНМ, и достигает 70–90%, тогда как при МОГАЗ и РС сопоставима – 30-50% [184]. Различие полученных результатов от данных других авторов можно объяснить тем, что ведущим клиническим синдромом у пациентов нашего исследования был ОН.

Характерным для ЗСОНМ является поражение ствола мозга, которое наблюдалось у трех пациентов группы ЗСОНМ нашего исследования. У двух пациентов (18,2%) поражение вовлекало область *area postrema*, с характерными симптомами неукротимой тошноты и рвоты, что не встречалось при других заболеваниях. Синдром поражения *area postrema* патогномоничен для ЗСОНМ [51,258].

У абсолютного большинства пациентов заболевание дебютировало оптическим невритом – у 81,8% в группе ЗСОНМ, у 16 (69,6%) в группе МОГАЗ, у 13 (72,2%) в группе РС. В группе ЗСОНМ презентировавший ОН наиболее часто был двусторонним (55,6%), в группах МОГАЗ (52,2%) и РС – односторонним (75% и 84,6%, соответственно). Полученные результаты согласуются с данными других авторов [126,213] и имеют важное практическое значение – ОН часто является первым симптомом демиелинизирующего заболевания ЦНС, что требует динамического наблюдения за пациентом, перенесшим ОН, для своевременного выявления демиелинизирующего заболевания и назначения лечения.

ЗСОНМ и МОГАЗ – демиелинизирующие заболевания, для которых в особенности характерно ремиттирующее течение, и наиболее частыми являются рецидивы в виде ОН [226]. По нашим данным ремиттирующее течение ОН имело высокую распространенность у пациентов с МОГАЗ (69,6%) и ЗСОНМ (72,7%), тогда как только у 38,9% пациентов с РС имели место рецидивы ОН. В группе МОГАЗ ряд пациентов испытывали рецидивы ОН многократно

(до 7 эпизодов), интервал между невритами зрительного нерва был наиболее коротким (медиана 8 (2,5; 38,5) недель) по сравнению с другими группами. Кроме того, только у пациентов с МОГАЗ (47,8%) имели место обострения, возникшие на фоне отмены КС (стероидозависимость). Подобные особенности МОГАЗ подтверждаются множеством других исследований [172, 173]. При возникновении у пациента частых повторных ОН, особенно на фоне снижения дозировки КС, необходимо исключать у пациента МОГАЗ.

Одной из главных задач настоящего исследования было оценить структурные (по данным ОКТ) и функциональные (конечная острота зрения) показатели пациентов после перенесенного ОН. При анализе карт ОКТ, мы сфокусировались на оценке изменений толщины СНВС и кГКС. СНВС состоит из аксонов ГКС, которые затем формируют ЗН, и тем самым является структурой, позволяющей быстро и достоверно судить о степени повреждения ЗН при ОН. Комплекс ГКС представлен телами ганглиозных клеток и зоной синапсов между дендритами ганглиозных клеток и биполярными клетками. Оценка данного параметра ОКТ важна тем, что отражает гибель тел нейронов.

В ходе данного исследования наименьшая толщина СНВС была выявлена в группе ЗСОНМ (57,6 (50,4; 60,1) мкм, при норме 90–110 мкм), что согласуется с многочисленными данными аналогичных работ [159, 259]. Менее выраженное истончение было выявлено в группе МОГАЗ (75,3 (58,6; 92,6) мкм), и самой сохранной была сетчатка у пациентов с РС (102,8 (78,0; 109,3) мкм), что также соответствует литературным данным [250].

При оценке толщины кГКС, удалось установить, что степень повреждения данного компонента сетчатки была сопоставима у пациентов с ЗСОНМ (70,4 (63,3; 79,2) мкм), МОГАЗ (76,5 (64,6; 86,7) мкм и РС 84,5 (76,5; 94,7 мкм). Полученные результаты согласуются с литературными данными о том, что при ОН истончение кГКС развивается раньше и выраженнее, отражая гибель тел нейронов, тогда как дегенерация аксонов (СНВС) развивается постепенно [265, 266]. При этом, несмотря на сопоставимую тяжесть истончения кГКС при АQP4-ОН и MOG-ОН,

пациенты с MOG-ОН демонстрировали значительно лучшие конечные результаты ОЗ ((1 (0,9; 1,0)) по сравнению с AQP4-ОН (0,06 (0,007; 0,85)). Выявленная структурно-функциональная диссоциация у пациентов с МОГАЗ, которая выражается в сохранности ОЗ при выраженном истончении кГКС и является интересным наблюдением, описанным и ранее Filippatou, Gigengack и Trewin, однако механизм этой особенности МОГАЗ остается неясным [111].

В ходе данного исследования было выявлено влияние рецидивов ОН на степень повреждения сетчатки. Сопоставление показателей СНВС у пациентов с ремиттирующим и неремиттирующим течением ОН в группах ЗСОНМ и МОГАЗ показало, что толщина СНВС значительно меньше у пациентов с рецидивами ОН (57,6 (50,4; 60,1) и 75,3 (58,6; 92,6) мкм), чем у тех, кто перенес ОН однократно (67,7 (56,4; 89,2) и 85,8 (68,0; 101,0) мкм). Также была выявлена статистически значимая обратная корреляция между показателями СНВС и количеством обострений ОН у пациентов с МОГАЗ ($\rho=-0,42$) и у пациентов с ЗСОНМ ($\rho=-0,454$). Полученные результаты согласуются с данными других исследований о кумулятивном структурном повреждении сетчатки с каждым последующим обострением ОН при ЗСОНМ и МОГАЗ [223, 172, 87] и подтверждают необходимость своевременного назначения терапии, направленной на предотвращение обострений.

Одной из основных задач исследования было проследить структурно-функциональные изменения сетчатки и ЗН после ОН. Была установлена прямая корреляция между степенью структурных повреждений сетчатки (показателями СНВС и кГКС) и конечной ОЗ у пациентов трех групп, что подтверждает влияние степени истончения сетчатки на конечную остроту зрения.

Визуализация головного мозга имеет решающее значение для диагностики и мониторинга демиелинизирующих заболеваний. При этом детальная оценка состояния зрительных путей при МРТ является актуальной и важной задачей. Соблюдение стандартизированного МРТ-протокола зрительных путей и верная интерпретация выявленных изменений играют большую роль в дифференциальной

диагностике ОН. Клиникой ОН в области ЗП не выявлялось изменений сигнальных характеристик.

Как в нашем исследовании, так и в работах других авторов было установлено, что двустороннее изменение сигнальных характеристик чаще наблюдается при ЗСОНМ (70,0%) и МОГАЗ (58,8%), чем при РС (28,6%) [273]. Анализ МРТ-исследований показал, что для ЗСОНМ характерно протяженное поражение проксимальных (задних) отделов ЗП – зрительные тракты и хиазма (40 % и 50%, соответственно), а также атрофия ЗН и хиазмы (60%); для МОГАЗ – поражение дистальных (передних) отделов ЗП (20%), протяженные очаги измененного сигнала, вовлекающие всю длину ЗН (30%), а также периневральное накопление контрастного вещества – симптом «трамвайных путей» (20%) [197]. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы [183, 82, 221]. В структуре МРТ-признаков MOG-ОН у пациентов исследуемой когорты утолщение ЗН, отражающее воспаление и отек, составило 22,2% и не наблюдалось у пациентов с ЗСОНМ и РС, что согласуется с мнением большинства авторов о патогномоничности данного признака для МОГАЗ [173, 183].

У пациентов с РС настоящего и более ранних исследований наиболее часто выявлялись короткие очаги поражения ЗН (57,2%), локализовавшиеся преимущественно в интраканаликулярном или интраорбитальном сегменте ЗН [220].

При анализе МРТ головного и спинного мозга только у пациентов с ЗСОНМ (20%) нашей когорты выявлялось очаговое поражение области areapostrema, которое является характерным для данной патологии. По данным других авторов поражение area postrema наблюдалось у 50% пациентов [51]. Некоторыми исследованиями показано частое очаговое поражение периепендимальных областей, особенно в области водопровода мозга [190]. Периакведуктальное поражение наблюдалось и в нашей когорте пациентов с ЗСОНМ (10%).

Протяженные интрамедуллярные очаги (LETМ) наиболее часто встречаются при ЗСОНМ, особенно на шейном уровне, однако могут встречаться также и при МОГАЗ. Данный МРТ-паттерн был выявлен у 3 (37,5%) пациентов ЗСОНМ и у 1 (5,8%) пациента с МОГАЗ нашей когорты, и не встречался у пациентов с РС. По результатам исследования Sahoo LETМ выявлялся в 59,46% случаев ЗСОНМ, по данным Höftberger – у 5/84 (6%) пациентов с МОГАЗ [252,58]. Известная МРТ-особенность локализации интрамедуллярного поражения в области конуса спинного мозга при МОГАЗ выявлялась у 33,3% пациентов нашей когорты, что согласуется с результатами Mariano [87].

Самым неблагоприятным был исход по ОЗ у пациентов с АQR-ОН (0,02), что согласуется с данными многочисленных исследований [175, 81, 191]. У двоих пациентов с ЗСОНМ в отдаленном периоде зафиксирована слепота, у трех пациентов группы ЗСОНМ ОЗ осталась на уровне счета пальцев с расстояния 50 см, у двоих пациентов осталась сохранной только возможность различать движение руки у лица. Зрительные нарушения у пациентов МОГАЗ менее выражены (0,8), чем у пациентов с ЗСОНМ. Тем не менее, некоторые пациенты с МОГАЗ могут испытывать серьезные необратимые последствия для зрительного анализатора [226], что отмечено и в нашем исследовании – у 6 пациентов из 23 зрение не восстановилось выше 0,5.

Отдельно проводился анализ результатов пациентов с однократным эпизодом заболевания и у пациентов с многократными обострениями в пределах каждой из трех групп. Степень снижения ОЗ в отдаленном периоде ОН была сопоставима у пациентов с однократным и многократным АQR4-ОН (0,06 (0,007; 0,85) и 0,02 (0; 0,2)), что говорит о тяжести даже однократного ОН при ЗСОНМ. Полученные результаты отвечают известным характеристикам АQR4-ОН, как тяжелого, глубокоинвалидизирующего заболевания.

У пациентов группы МОГАЗ мы наблюдали худший зрительных исход по ОЗ у пациентов с ремиттирующим течением MOG-ОН (0,8 (0,01; 1,0)) по сравнению с пациентами, которые перенесли MOG-ОН однократно (1,0 (0,9; 1,0)). Также

у пациентов с МОГАЗ была выявлена значимая корреляция степени зрительных нарушений в виде конечной ОЗ и частотой ОН на один глаз ($\rho=-0,379$), что согласуется с данными Nicolescu, которые также определили влияния частоты ОН на зрительные функции при МОГАЗ [271]. Инвалидизация по ОЗ у пациентов с МОГАЗ является следствием обострений, и, как правило, не связана с прогрессированием, независимым от рецидивов. Субклиническая активность заболевания встречается редко [187].

Выявленные нами важные характеристики ОН в рамках двух данных заболеваний подтверждаются также еще одним крупным исследованием Gao, результаты которого показали, что в отличие от AQP4-ОН, при котором нарушение зрения обусловлено тяжестью приступа, зрительный дефицит при MOG-ОН обусловлен частотой приступов [249].

У пациентов с МОГАЗ и ЗСОНМ исследуемой когорты выявлялась прямая корреляция тяжести неврологических нарушений по шкале EDSS с частотой обострений. Степень инвалидизации была значимо выше у пациентов с ремиттирующим течением заболеваний по сравнению с пациентами с однократным событием. Полученный нами результат согласуется с результатами исследований, которые показали, что большинство пациентов с ЗСОНМ и МОГАЗ испытывают нарастающую инвалидизацию за счет частых приступов болезни, а прогрессирующее течение болезни, подобно РС, не характерно [44]. В своем исследовании Ghezzi также продемонстрировал с помощью оценки по шкале EDSS, что нетрудоспособность и бремя болезни у пациентов с ЗСОНМ неуклонно увеличивались после последующих приступов [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание прогностических факторов восстановления зрения и долгосрочного неврологического дефицита имеет решающее значение для оптимизации клинического ведения пациентов в остром периоде заболевания и особенно в остром периоде ОН. Предиктором неблагоприятного исхода зрительного исхода по результатам данного исследования являлся двусторонний ОН в дебюте заболевания, а также его атипичное течение, что также отражено в большом количестве работ, посвященных поиску прогностических факторов зрительной инвалидизации [215]. По данным Sun более 60% пациентов с двусторонним ОН в дебюте заболевания при осмотре через 3,2 года имели ОЗ уровне 0,1 [66].

Также в этом и других исследованиях по результатам логистической регрессии были выявлены факторы неблагоприятного зрительного исхода, среди которых значимое место занимала степень снижения ОЗ в остром периоде ОН [216]. По нашим данным благоприятный исход ОН также был ассоциирован с более высоким значением ОЗ в период обострения ОН. Вероятность благоприятного исхода снижало двустороннее изменение сигнала со стороны ЗН при МРТ. Полученные результаты согласуются с данными других исследований. Shaw продемонстрировал более низкую частоту благоприятного ($\geq 0,5$) восстановления зрения у пациентов с атипичным ОН по сравнению с типичным (6,7% против 79,8%) [60]. Среди причин неблагоприятного исхода важное место занимает тип течения заболевания. При анализе выживаемости кумулятивный риск обострения заболевания был выше у пациентов с МОГАЗ, чем у пациентов с ЗСОНМ и РС.

По полученным результатам проведенного многофакторного анализа риск возникновения обострения (оптического и внеоптического) снижался с течением времени, о чем также свидетельствуют результаты предыдущих исследований и данные Международной группы по изучению МОГАЗ 2023 года о том, что

рецидивы чаще встречаются в первые 6 месяцев, чем на более поздних сроках после первого приступа [104, 226].

Предикторами возникновения обострения ОН были женский пол и наличие утолщения ЗН при МРТ. Ранее в исследованиях также отмечалась сопряженность женского пола с риском рецидивирующего течения демиелинизирующих ОН [272], однако анализ литературы не выявил такого фактора риска обострения ОН, как утолщения ЗН при МРТ. Тем не менее, данный МРТ-признак выявлялся только у пациентов с МОГАЗ-нозологией с высоким риском рецидивирующего течения, что следует иметь ввиду при обследовании пациента с ОН.

Предиктором неврологической инвалидизации и возникновения внеоптического обострения являлось наличие очагового поражения ствола головного мозга. Сопряженность риска тяжелого неврологического дефицита с поражением ствола головного мозга подтверждается также другими исследованиями [112]. Полученные результаты могут объясняться наличием в области ствола мозга многих жизненно важных центров [207]. Существуют данные о смертельных исходах при ЗСОНМ вследствие респираторной недостаточности при поражении ствола [209]. У одной пациентки нашего исследования эпизод поражения ствола мозга проявлялся грубым тетрапарезом, бульбарными нарушениями, расстройством тазовых функций и нарушением чувствительности по проводниковому типу. Полученные данные согласуются с результатами исследования, включавшего 259 пациентов, где многофакторный логистический регрессионный анализ также определил поражение ствола мозга в качестве предиктора рецидива ЗСОНМ [124]. По данным Qiao, у 78,6 % с МОГАЗ пациентов наблюдалось поражение ствола во время второй атаки заболевания [77]. Ряд исследований показал, что у большинства пациентов МОГАЗ, ЗСОНМ и РС, как правило, во время второго и третьего приступов вовлекается ствол головного мозга [225, 260]. Факторами, определяющими топографию поражения ЦНС в дебюте заболевания и при обострениях могут являться наличие и плотность аутоантигенов в ЦНС, локальная иммунная среда в местах развития поражений,

маршруты перемещения и условия перемещения иммунных клеток, особенно в ГЭБ, и характеристики и фенотипы инфильтрирующих ЦНС клеток и клеточных субпопуляций Т-лимфоцитов [156]. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Определение механизмов, лежащих в основе топографии поражения демиелинизирующих заболеваний, могут привести к новым диагностическим или терапевтическим подходам. Также предиктором возникновения внеоптического обострения являлся увеличенный интервал до назначения профилактической терапии.

При анализе алгоритмов ведения пациентов с ЗСОНМ и МОГАЗ в большинстве случаев имели место протяженные сроки до верификации заболеваний антителами и назначения модифицирующей терапии. Так, при ЗСОНМ медиана временного интервала между дебютом заболевания и выявлением АТ у пациентов с МОГАЗ составила 31 (10; 79) недель, у пациентов с ЗСОНМ - 14 (4; 50) недель. Медиана временного интервала инициации профилактической терапии в группах ЗСОНМ и МОГАЗ составила 6 (3; 15) и 8 (4; 27) недель, соответственно. Таким образом, в ходе проведенного исследования было выявлено, что от момента появления симптомов до постановки диагноза может пройти до 1,5 лет, и при даже постановке диагноза пациенты не получают необходимое лечение своевременно.

Проведенное исследование подтверждает необходимость раннего выявления признаков атипичного неврита зрительного нерва и факторов риска неблагоприятного течения и исхода демиелинизирующих ОН с целью снижения инвалидизации пациентов молодого возраста.

ВЫВОДЫ

1. Изолированный оптический неврит часто наблюдается у пациентов с заболеваниями спектра оптиконеуромиелита (54,5%), у пациентов с заболеванием, ассоциированным с антителами к МОГ (47,8%) и реже у пациентов с рассеянным склерозом (33,3%). Атипичное течение оптического неврита чаще возникает при заболеваниях спектра оптиконеуромиелита (81,8%) и заболевании, ассоциированном с антителами к МОГ (65,2%), чем при рассеянном склерозе (11,1%). Ремиттирующее течение оптического неврита значимо с большей частотой возникает при заболеваниях спектра оптиконеуромиелита (72,7%) и заболевании, ассоциированном с антителами к МОГ (69,6%), чем при рассеянном склерозе (38,9%).

2. Толщина слоя нервных волокон сетчатки и комплекс ганглиозных клеток сетчатки при заболеваниях спектра оптиконеуромиелита (67,7 и 70,4 мкм, соответственно) значимо меньше, чем при заболевании, ассоциированном с антителами к МОГ (85,8 и 76,5 мкм, соответственно) и рассеянном склерозе (92,5 и 84,5 мкм, соответственно). Конечная острота зрения значимо ниже у пациентов с заболеваниями спектра оптиконеуромиелита (0,06), чем при заболевании, ассоциированном с антителами к МОГ (1,0) и рассеянном склерозе (1,0).

3. При МРТ зрительных путей у пациентов с заболеваниями спектра оптиконеуромиелита часто наблюдается атрофия зрительного нерва (60%), при заболевании, ассоциированном с антителами к МОГ – периневральное накопление контрастного вещества (20%) и утолщение зрительного нерва (20%), при рассеянном склерозе – наличие короткого очага измененных сигнальных характеристик зрительного нерва (57,2 %).

4. В качестве факторов риска рецидивирующего течения оптического неврита установлены женский пол и утолщение зрительного нерва при МРТ. Большая длительность течения заболевания уменьшает риск рецидива оптического неврита.

5. Фактором риска неблагоприятного исхода оптического неврита является двусторонний оптический неврит в дебюте заболевания (ОШ 34,000 (95% ДИ 1,479–781,787) и его атипичное течение (ОШ 99,1 (95% ДИ 5,8–332,33). Благоприятный исход оптического неврита ассоциирован с более высокими показателями остроты зрения в период обострения оптического неврита (ОШ 43,5 (95% ДИ 13,4-97,8)). Шансы благоприятного исхода оптического неврита ниже при наличии двусторонних изменений сигнала зрительных нервов по данным МРТ (ОШ 0,059 (95% ДИ 0,004-0,872)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Атипичное течение оптического неврита, двустороннее вовлечение глаз в дебюте, а также двустороннее изменение сигнальных характеристик при МРТ зрительных нервов могут быть рассмотрены как предикторы инвалидизации по зрительным функциям. Необходимо оценивать наличие клинических признаков атипичности течения оптического неврита у всех пациентов с оптическим невритом. Наличие атипичных признаков или частых рецидивов оптического неврита при предполагаемом рассеянном склерозе требует исключения заболеваний спектра оптиконейромиелита и заболевания, ассоциированного с антителами к МОГ.

2. Степень выраженности структурных изменений сетчатки по данным ОКТ в отдалённом периоде может быть использована в качестве дифференциально-диагностического и прогностического критерия: более выраженное истончение СНВС и кГКС характерно для ЗСОНМ и заболевания, ассоциированного с антителами к МОГ и ассоциируется с более низкой конечной остротой зрения.

3. У всех пациентов с клинической картиной оптического неврита необходимо выполнение специализированного МРТ-протокола зрительных путей. При наличии атрофии зрительных нервов следует исключать наличие заболеваний спектра оптиконейромиелита. При утолщении зрительного нерва и периневральном накоплении контрастного вещества по типу «трамвайных путей» следует исключать наличие заболевания, ассоциированного с антителами к МОГ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПК – антигенпрезентирующие клетки
- ВПС – внутренний плексиформный слой
- ВЯС – внутренний ядерный слой
- ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
- ДЗН – диск зрительного нерва
- ЗН – зрительный нерв
- ЗП – зрительный путь
- ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконейромиелита
- ИФА – иммуноферментный анализ
- кГКС – комплекс ганглиозных клеток сетчатки
- КВ – контрастное вещество
- КС – кортикостероиды
- КИС – клинически изолированный синдром
- МОГАЗ – заболевание, ассоциированное с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НПС – наружный плексиформный слой
- НЯС – наружный ядерный слой
- нРИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции
- ОЗ – острота зрения
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ОН – оптический неврит
- ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- РС – рассеянный склероз
- РС – ОН (MS-ON) ОН, ассоциированный с РС
- СНВС – слой нервных волокон сетчатки

ФС (FS) – функциональная система

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва

ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит

ADEM – acutedisseminatedencephalomyelitis

ADEM-ON – оптический неврит в рамках острого рассеянного энцефаломиелита

AQP4 – Aquaporin-4

AQP-ОН (AQP4-ON) – ОН, ассоциированный с ЗСОНМ, положительным по AQP-IgG

CBA – cell-based assay

CMSC – Consortium of Multiple Sclerosis Centres

CRMP5 – collapsin response mediator protein 5

CRMP5-ON – ОН, ассоциированный с паранеопластическими антителами CRMP5

CRION – хроническая рецидивирующая воспалительная нейропатия зрительного нерва

EDSS – Expanded Disability Status Scale

ECTRIMS – The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

GCC – Ganglion Cell Complex

HLA – область главного комплекса гистосовместимости

IgG – иммуноглобулины G

IL- интерлейкин

INF –интерферон

ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay

FLAIR – Fluid attenuation inversion recovery

LETM - Longitudinally Extensive Transverse Myelitis

mGCIPL – Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer
MAGNIMS – Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
NAIMS – North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative
MOG– Myelin oligodendrocyte glycoprotein
MOG-OH (MOG-ON) OH, ассоциированный с МОГАЗ
MOGAD – myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease
nadir OЗ – наименьший показатель OЗ за период наблюдения
NMO – Neuromyelitis optica
OCB – oligoclonal bands
OD – правый глаз, Oculus Dexter
OS – левый глаз, Oculus Sinister
OU – оба глаза, Oculus Uterque
pRNFL – peripapillary retinal nerve fibre layer
RAPD – relative afferent pupillary deficit
SION – единичный случай изолированного ОН
RION – рецидивирующий изолированный ОН
Th – Т-хелперы
T-reg – Т-регуляторные клетки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптиконейромиелита при определении антител к аквапорино-4 в сыворотке крови / В. С. Краснов, Н. А. Тотолян, В. Д. Назаров, А. В. Мазинг, Г. С. Макшаков, С. В. Лапин, Е. П. Евдошенко, А. А. Скоромец // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 7-2. – Ч. 2. – С. 24–31.
2. Бойко, А. Н. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента / А. Н. Бойко, Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117. – № 2-2. – С. 92-106.
3. Волков, А. И. Механизмы защиты мозга от аутоиммунного воспаления / А. И. Волков, М. В. Мельников, А. Н. Бойко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 1S. – С. 4-9.
4. Двусторонняя потеря зрения на фоне программного гемодиализа (клиническое наблюдение) / А. А. Калошина, Н. А. Андреева, Н. В. Жоржоладзе, А. К. Калашникова, Н. Л. Шеремет // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138. – № 5-2. – С. 221-226.
5. Дивозилимаб снижает риск развития обострений у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита / А. Н. Бойко, М. Н. Захарова, Т. О. Симанив, В. М. Алифирова, Е. Г. Арефьева, М. А. Барабанова, З. А. Гончарова, И. В. Грешнова, Н. В. Дорогов, В. А. Дудин, Д. С. Коробко, С. В. Котов, Г. Н. Мишин, Е. В. Паршина, И. Е. Повереннова, Д. В. Похабов, В. М. Лебедев, И. В. Смагина, Н. Н. Спирин, С. А. Сиверцева, Н. А. Тотолян, Д. Ф. Хайрутдинова, Т. Н. Трушникова, Л. Г. Заславский, К. З. Бахтиярова, Е. В. Праздничкова, Ф. А. Хабиров, А. Г. Буняк, Р. Э. Якубцевич, Д. Г. Толкачева, К. В. Сапожников, О. Н. Мироненко, А. А. Лазарев, В. Д. Баторова, М. В. Краснова, А. А. Порозова, А. В. Еремеева, Ю. Н. Линькова, А. В. Зинкина-Орихан // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – Т. 17. – № 4. – С. 16-25.

6. Елисеева, Д. Д. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе / Д. Д. Елисеева, М. Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – Т. 122. – № 7-2. – С. 5-13.
7. Елисеева, Д. Д. Миелинолигодендрокитарный гликопротеин — аутоантиген при воспалительных демиелинизирующих заболеваниях ЦНС / Д. Д. Елисеева, М. Н. Захарова // Биохимия. – 2023. – Т. 88. – № 4. – С. 671-687.
8. Заболевания спектра оптиконевромиелита, вопросы терминологии и терапии: обновленное консенсусное мнение / В. С. Краснов, Я. В. Власов, Е. П. Евдошенко, Д. С. Коробко, М. Д. Матсон, А. И. Нилов, А. А. Соколова, Н. А. Тотолян, Н. В. Хачанова, М. В. Шумилина, М. В. Давыдовская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 6. – С. 134–143.
9. Зайцева, П. А. Заболевания оптиконевромиелита: от патогенеза к таргетной терапии / П. А. Зайцева, А. Н. Бойко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15. – № Прил. 1. – С. 49-57.
10. Изменение сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом в течение 3-летнего периода / М. А. Жосткова, М. В. Давыдовская, А. Н. Бойко, В. С. Акопян // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – Т. 116. – № 10-2. – С. 35-41.
11. Клинические особенности и современные диагностические критерии заболевания, ассоциированного с антителами к гликопротеину олигодендрокитарного миелина / А. Н. Белова, Г. Е. Шейко, Е. М. Рахманова, А. Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 11. – С. 47-56.
12. Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита / А. Н. Бойко, К. З. Бахтиярова, Л. В. Брылев, М. Н. Захарова, Д. С. Касаткин, Д. С. Коробко, С. В. Котов, В. С. Краснов, Н. А. Малкова, Е. В. Попова, С. А. Сиверцева, Т. О. Симанив, А. А. Соколова, Н. А. Тотолян, Т. Н. Трушникова, Ф. А. Хабилов, Н. В. Хачанова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 5. – С. 140–147.

13. Мельников, М. В. Дендритные клетки при рассеянном склерозе / М. В. Мельников, М. В. Пашенков, А. Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117. – № 2-2. – С. 22–30.
14. Митохондриальный геном и риск рассеянного склероза / А. Н. Бойко, М. С. Козин, Г. Ж. Осьмак, О. Г. Кулакова, О. О. Фаворова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 43-46.
15. МРТ в диагностике рассеянного склероза / В. В. Брюхов, С. Н. Куликова, И. А. Кротенкова, М. В. Кротенкова, А. В. Переседова // Медицинская визуализация. – 2014. – № 2. – С. 10-21.
16. Наследственная оптическая нейропатия в сочетании с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы / Д. Д. Елисеева, А. К. Калашникова, В. В. Брюхов, Н. А. Андреева, Н. В. Жоржоладзе, Ю. К. Мураховская, Т. Д. Крылова, П. Г. Цыганкова, М. Н. Захарова, Н. Л. Шеремет // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 7-2. – Ч. 2. – С. 122–132.
17. Обзор исследований ассоциаций всего генома при рассеянном склерозе: классические и гипотезо-ориентированные подходы / В. В. Башинская, О. Г. Кулакова, А. Н. Бойко, А. В. Фаворов, О. О. Фаворова // Human Genetics. – 2015. – Т. 134. – № 11–12. – С. 1143-1162.
18. Оптические невриты при различных демиелинизирующих заболеваниях / А. К. Калашникова, Д. Д. Елисеева, Н. А. Андреева, Н. В. Жоржоладзе, И. А. Ронзина, Р. Ц. Бембеева, Н. Н. Венедиктова, М. Р. Калганова, Н. Л. Шеремет // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 3. – С. 52-57.
19. Оптикомиелит, ассоциированный с наличием антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов. Клинический случай / А. К. Калашникова, Н. Л. Шеремет, Н. А. Андреева, Н. В. Жоржоладзе, И. А. Ронзина, А. А. Калошина // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 132-136.
20. Оптические нейропатии как предмет междисциплинарного изучения / Н. Л. Шеремет, Д. Д. Елисеева, В. В. Брюхов, А. К. Калашникова, А. А. Калошина, Ю. К.

Мураховская, Т. Д. Крылова, П. Г. Цыганкова, М. Н. Захарова // Вестник офтальмологии. – 2023. – Т. 139. – № 3-2. – С. 63–70.

21. Оптическая когерентная томография в диагностике рассеянного склероза / А. Ж. Фурсова, М. Ю. Зубкова, М. А. Васильева, Ю. А. Карлаш, И. Ф. Никулич, А. С. Дербенева // Вестник офтальмологии. – 2024. – Т. 140. – № 3. – С. 59-68.

22. Особенности клинического течения атипичных демиелинизирующих оптических невритов: серия клинических наблюдений / Н. Л. Шеремет, Д. Д. Елисеева, В. В. Брюхов, Н.А. Андреева, Н. В. Жоржоладзе, Ю. К. Мураховская, А. К. Калашникова, М. Н. Захарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2023. — Т. 15. — Приложение 1. — С. 35-42.

23. Патент № RU 2 816 307 C1 Российская Федерация, МПК А61В 3/12 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики ишемической оптической нейропатии и оптического неврита : № 2023105205 : заявл. 07.03.2023 : опубл. 28.03.2024 / Шеремет Н. Л., Калашникова А. К., Калошина А. А. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2816307C1/ru>

24. Патент № RU 2 786 811 C1 Российская Федерация, МПК А61В 3/12 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики наследственной оптической нейропатии и оптического неврита : № 2022113997 : заявл. 25.05.2022 : опубл. 26.12.2022 / Калашникова А. К., Калошина А. А., Шеремет Н. Л., Андреева Н. А., Жоржоладзе Н. В. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2786811C1/ru>

25. Роль макрофагов в развитии нейровоспаления при рассеянном склерозе / М. В. Мельников, А. А. Свиридова, В. С. Роговский, А. Н. Бойко, М. В. Пашенков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 5. – С. 51–56.

26. Симанив, Т. О. Сложности диагностики заболеваний спектра оптиконевромиелита без антител к аквапорину-4 / Т. О. Симанив, М. Н. Захарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – Т. 17. – № 4. – С. 11–15.

27. Типичный и атипичный оптический неврит / Н. Л. Шеремет, Д. Д. Елисеева, А. К. Калашникова, М. Н. Захарова // Вестник офтальмологии. — 2023. — Т. 139. — № 6. — С. 175-182.
28. Шерман, М. А. Эпидемиология расстройства спектра нейромиелиита оптического / М. А. Шерман, А. Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2021. — Т. 121. — № 7. — С. 5.
29. Шмидт, Т. Е. Дифференциальный диагноз оптического неврита (обзор литературы) / Т.Е Шмидт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2012. — Т. 112. — №. 9. — С. 5-9.
30. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза / А. Н. Бойко, Н. Ф. Смирнова, С. Н. Золотова, Е. И. Гусев // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10. — № 7. — С. 5-8.
31. Anterior optic pathway pathology in CNS demyelinating diseases / M. Pisa, J. Pansieri, S. Yee [et al.] // Brain. — 2022. — Vol. 145. — № 12. — P. 4308-4319.
32. Age-dependent favorable visual recovery despite significant retinal atrophy in pediatric MOGAD: how much retina do you really need to see well? / J. Havla, T. Pakeerathan, C. Schwake [et al.] // Journal of Neuroinflammation. — 2021. — Vol. 18. — № 1. — P. 121.
33. A single relapse induces worsening of disability and health-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder / A. Berthele, M. Levy, D. M. Wingerchuk [et al.] // Frontiers in Neurology. — 2023. — Vol. 14. — P. 1099376.
34. Ayzenberg, I. Therapie antikörpervermittelter Enzephalomyelitiden: Strategien zur Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankung und der Myelooligodendrozytenglykoprotein-Antikörper-assoziierten Erkrankung / I. Ayzenberg, I. Kleiter // Der Nervenarzt. — 2021. — Vol. 92. — № 4. — P. 334–348.
35. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG–Associated Disorders / A. S. López-Chiriboga, M. Majed, J. Fryer [et al.] // JAMA Neurology. — 2018. — Vol. 75. — № 11. — P. 1355.

36. Anatomy-driven segmentation of parafoveal optical coherence tomography (OCT) measures may improve associations with clinical outcomes in multiple sclerosis / O. Mirmosayyeb, B. Weinstock-Guttman, R. Zivadinov, D. Jakimovski // *Journal of Neurology*. – 2025. – Vol. 272. – № 2. – P. 141.
37. Application of the international criteria for optic neuritis in the Acute Optic Neuritis Network / P. Klyszcz, S. Assemer, R. Alonso [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2024. – Vol. 11. – № 9. – P. 2473-2484.
38. Atypical optic neuritis: An overview / P. Sarkar, A. Mehtani, H. C. Gandhi [et al.] // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 69. – № 1. – P. 27-35.
39. A Comparative Review of Typical and Atypical Optic Neuritis: Advancements in Treatments, Diagnostics, and Prognosis / N. J. Spillers, P. M. Luther, N. C. Talbot [et al.]. – Text : electronic // *Cureus*. – 2024. – A Comparative Review of Typical and Atypical Optic Neuritis. – URL: <https://www.cureus.com/articles/228220-a-comparative-review-of-typical-and-atypical-optic-neuritis-advancements-in-treatments-diagnostics-and-prognosis> (date accessed: 01.02.2026).
40. A new way to estimate neurologic disease prevalence in the United States: Illustrated with MS / L. M. Nelson, M. T. Wallin, R. A. Marrie [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92. – № 10. – P. 469-480.
41. Central vein sign and paramagnetic rim sign: From radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis / T. Abou Mrad, K. Naja, S. J. Khoury, S. Hannoun // *European Journal of Neurology*. – 2023. – Vol. 30. – № 9. – C. 2912-2918.
42. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany / T. Kümpfel, S. Thiel, I. Meinl [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. e913.
43. Antibody response to myelin oligodendrocyte glycoprotein and myelin basic protein depend on familial background and are partially associated with human leukocyte antigen alleles in multiplex families and sporadic multiple sclerosis / A. Lutterotti, M. Reindl, C. Gassner [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2002. – Vol. 131. – № 1-2. – P. 201-207.

44. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis / S. Ramanathan, S. W. Reddel, A. Henderson [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2014. – Vol. 1. – № 4. – P. e40.
45. Atypical Anti-MOG syndrome with aseptic meningoencephalitis and pseudotumor cerebri-like presentations / R. N. Narayan, C. Wang, P. Sguigna [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2019. – Vol. 27. – P. 30-33.
46. Atypical Optic Neuritis: The Potential Red Flags / P. T. Ojha, P. P. Barvalia, R. Singh [et al.] // *Neurology India*. – 2022. – Vol. 70. – Atypical Optic Neuritis. – № 5. – P. 1982-1987.
47. Amiry-Moghaddam, M. The molecular basis of water transport in the brain / M. Amiry-Moghaddam, O. P. Ottersen // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2003. – Vol. 4. – № 12. – P. 991-1001.
48. Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica / A. S. Verkman, J. Ratelade, A. Rossi [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2011. – Vol. 32. – -4. – № 6. – P. 702-710.
49. Autoimmune aquaporin-4 induced damage beyond the central nervous system / D. He, A. Zhang, Y. Li [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2017. – Vol. 18. – P. 41-46.
50. Apheresis therapies in MOGAD: a retrospective study of 117 therapeutic interventions in 571 attacks / C. Schwake, T. Ladopoulos, V. Häußler [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2025. – Vol. 96. – № 7. – P. 639–646.
51. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD / E. Shosha, D. Dubey, J. Palace [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91. – № 17. – P. e1642–e1651.
52. Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Status Predict Outcome of Recurrent Optic Neuritis / J. Jitrapaikulsan, J. J. Chen, E. P. Flanagan [et al.] // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 125. – № 10. – P. 1628-1637

53. Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria: A Longitudinal, Prospective, Multicenter Study / A. Vidal-Jordana, A. Rovira, W. Calderon [et al.] // *Neurology*. – 2024. – Vol. 102. – № 1. – P. e200805.
54. A comparative analysis of demographic, clinical and imaging features of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive, aquaporin 4 antibody positive, and double seronegative demyelinating disorders – An Indian tertiary care center prospective study / M. Salunkhe, P. Gupta, R. K. Singh [et al.] // *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. – 2023. – Vol. 14. – P. 313-319.
55. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS / S.-M. Kim, M. R. Woodhall, J.-S. Kim [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 2. – № 6. – P. e163.
56. Anti-MOG associated disorder–Clinical and radiological characteristics compared to AQP4-IgG+ NMOSD–A single-center experience / T. Rempe, B. Tarhan, E. Rodriguez [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2021. – Vol. 48. – P. 102718.
57. AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis—Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. G. Filippatou, L. Mukharesh, S. Saidha [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 540156.
58. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease / R. Höftberger, M. Sepulveda, T. Armangue [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2015. – Vol. 21. – № 7. – P. 866-874.
59. Adiele, R. C. Metabolic defects in multiple sclerosis / R. C. Adiele, C. A. Adiele // *Mitochondrion*. – 2019. – Vol. 44. – P. 7-14.
60. Analysis of the initial orbital MRI in aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis (AQP4-ON): lesion location and lesion length can be predictive of visual prognosis / H. Shaw, C. Feng, M. Qi [et al.] // *Neuroradiology*. – 2024. – Vol. 66. – № 6. – P. 897-906.
61. Barkhof, F. Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine) / F. Barkhof, K. K. Koeller. – Text : electronic // *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023 : IDKD Springer Series* / eds. J. Hodler [et al.]. – Cham : Springer International

Publishing, 2020. – P. 165-176. – URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-38490-6_13 (date accessed: 01.02.2026).

62. Bonnan, M. Multiple sclerosis-like NMOSD patients suffer severe worsening of status after fingolimod initiation / M. Bonnan, E. Berthelot, P. Cabre // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2021. – Vol. 52. – P. 102975.

63. Bruno, L. Practical Retinal OCT / L. Bruno, R. Marco. – DL: Jaypee Brothers Medical Publishers(jaypee), 2014. – 1 p.

64. Bar-Or, A. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances / A. Bar-Or, R. Li // *The Lancet Neurology*. – 2021. – Vol. 20. – № 6. – P. 470-483.

65. Beck, R. W. The Course of Visual Recovery after Optic Neuritis / R. W. Beck, P. A. Cleary, J. C. Backlund // *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101. – № 11. – P. 1771-1778.

66. Clinical and immunological characteristics and predicted factors of vision outcome in patients with acute severe bilateral optic neuritis / H. L. Sun, S. L. Cui, L. Liu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2018. – Vol. 98. – № 21. – P. 1674-1678.

67. Baecher-Allan, C. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy / C. Baecher-Allan, B. J. Kaskow, H. L. Weiner // *Neuron*. – 2018. – Vol. 97. – № 4. – P. 742-768.

68. Baranzini, S. E. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years / S. E. Baranzini, J. R. Oksenberg // *Trends in Genetics*. – 2017. – Vol. 33. – № 12. – P. 960-970.

69. Bennett, J. L. Optic Neuritis / J. L. Bennett // *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. – 2019. – Vol. 25. – № 5. – P. 1236-1264.

70. Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis / L. J. Balk, M. D. Steenwijk, P. Tewarie [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2015. – Vol. 86. – № 4. – P. 419-424.

71. Cabrera-Maqueda, J. M. Multiple Sclerosis / J. M. Cabrera-Maqueda, Y. Blanco. – Text : electronic // *Autoimmune Disease Diagnosis* / eds. Y. Shoenfeld [et al.]. – Cham :

Springer Nature Switzerland, 2024. – P. 559-565. – URL: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-69895-8_79 (date accessed: 28.01.2025).

72. Changes in B- and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis / L. Piccio, R. T. Naismith, K. Trinkaus [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2010. – Vol. 67. – № 6. – P. 707-714.

73. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset / N. Collongues, R. Marignier, A. Jacob [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2014. – Vol. 20. – № 8. – P. 1086-1094.

74. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devics Neuromyelitis Optica / A. Ghezzi, R. Bergamaschi, V. Martinelli [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2004. – Vol. 251. – № 1. – P. 47-52.

75. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination / S. Ramanathan, S. Mohammad, E. Tantsis [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2018. – Vol. 89. – № 2. – P. 127-137.

76. Clinical Features and Imaging Findings of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-IgG-Associated Disorder (MOGAD) / Y. Li, X. Liu, J. Wang [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. – P. 850743.

77. Cacciaguerra, L. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment / L. Cacciaguerra, E. P. Flanagan // *Neurologic Clinics*. – 2024. – Vol. 42. – № 1. – P. 77-114.

78. Clinical features of MOGAD with brainstem involvement in the initial attack versus NMOSD and MS / Q. Xu, X. Yang, Z. Qiu [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2023. – Vol. 77. – P. 104797.

79. Clinical features of demyelinating optic neuritis with seropositive myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in Chinese patients / Y. Zhao, S. Tan, T. C. Y. Chan [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 102. – № 10. – P. 1372-1377.

80. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study / M. Jurynczyk, S. Messina, M. R. Woodhall [et al.] // *Brain*. – 2017. – Vol. 140. – № 12. – P. 3128-3138.
81. Clinical profile, imaging features and short-term visual outcomes of Indian optic neuritis patients with and without seromarkers for myelin oligodendrocyte glycoprotein and neuromyelitis optica / S. Ambika, S. Durgapriyadarshini, K. Padmalakshmi [et al.] // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 70. – № 1. – P. 194-200.
82. Clinical spectrum of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in Brazil: a single-center experience / K. Messias, R. Moreto, C. A. Cruz [et al.] // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2023. – Vol. 81. – № 11. – P. 980-988.
83. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis / D. Miller, F. Barkhof, X. Montalban [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2005. – Vol. 4. – № 5. – P. 281-288.
84. Co, D. O. Acquired Demyelinating Syndromes / D. O. Co // *Medical Clinics of North America*. – 2024. – Vol. 108. – № 1. – P. 93-105.
85. Comparison between optic neuritis associated with antibody against myelin oligodendrocyte glycoprotein and presumed idiopathic optic perineuritis / Y. Jang, S.-M. Kim, Y. I. Yun [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2020. – Vol. 41. – № 10. – P. 2755-2760.
86. Comparison of 3D double inversion recovery and 2D STIR FLAIR MR sequences for the imaging of optic neuritis: pilot study / J. Hodel, O. Outteryck, A.-L. Bocher [et al.] // *European Radiology*. – 2014. – Vol. 24. – № 12. – P. 3069-3075.
87. Comparison of Clinical Outcomes of Transverse Myelitis Among Adults With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody vs Aquaporin-4 Antibody Disease / R. Mariano, S. Messina, K. Kumar [et al.] // *JAMA network open*. – 2019. – Vol. 2. – № 10. – P. e1912732.
88. Comparison of clinico-radiological profile, optical coherence tomography parameters, and outcome in MOGAD and Neuromyelitis optica spectrum disorder

- subtypes: A prospective observational study / N. Dhar, M. Kumar, A. Tiwari [et al.] // *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. – 2023. – Vol. 14. – P. 239-251.
89. Comparison of macular changes according to the etiology of optic neuritis: a cross-sectional study / Y. Moon, S. M. Kim, J. H. Jung // *International Journal of Ophthalmology*. – 2024. – Vol. 17. – № 4. – P. 686–692.
90. Comparison of MRI Lesion Evolution in Different Central Nervous System Demyelinating Disorders / E. Sechi, K. N. Krecke, S. A. Messina [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 97. – № 11. – P. e1097-e1109.
91. Comparing epidemiology and baseline characteristic of multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A case-control study / S. Eskandarieh, S. Nedjat, I. Abdollahpour [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2017. – Vol. 12. – Comparing epidemiology and baseline characteristic of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. – P. 39-43.
92. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients / S. Jarius, K. Ruprecht, B. Wildemann [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2012. – Vol. 9. – № 1. – P. 14.
93. Conversion of clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a prospective study / J. Kolčava, J. Kočica, M. Hulová [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 44. – P. 102262.
94. Corbali, O. Pathophysiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease / O. Corbali, T. Chitnis // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1137998.
95. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients / V. Parisi, G. Manni, M. Spadaro [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 1999. – Vol. 40. – № 11. – P. 2520-2527.
96. Corrigendum to “The distinction of area postrema syndrome between MOGAD and NMOSD” [*Heliyon* 10(10) (May 2024) e30633] / Z. Zhou, Y. Chen, J. Zhangbao [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10. – № 13. – P. e32900.
97. Costello, F. The role of optical coherence tomography in the diagnosis of afferent visual pathway problems: A neuroophthalmic perspective / F. Costello, J. J. Chen. – Text :

electronic // Handbook of Clinical Neurology. – Elsevier, 2021. – Vol. 178. – P. 97-113.
– URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128213773000076> (date accessed: 28.01.2025).

98. Costello, F. Vision Disturbances in Multiple Sclerosis / F. Costello // *Seminars in Neurology*. – 2016. – Vol. 36. – № 02. – P. 185-195.

99. Creating a Real-World Data, United States Healthcare Claims-Based Adaptation of Kurtzke Functional Systems Scores for Assessing Multiple Sclerosis Severity and Progression / C. T. L. Truong, H. V. Le, A. W. Kamaau [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2021. – Vol. 38. – № 9. – P. 4786-4797.

100. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions / F. D. Lublin, S. C. Reingold, J. A. Cohen [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83. – № 3. – P. 278-286.

101. Delayed access to conscious processing in multiple sclerosis: Reduced cortical activation and impaired structural connectivity / A. C. Has Silemek, J. Ranjeva, B. Audoin [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2021. – Vol. 42. – № 11. – P. 3379-3395.

102. Demyelination and neurodegeneration early in experimental autoimmune encephalomyelitis contribute to functional deficits in the anterior visual pathway / M. T. Sekyi, M. Feri, S. Desfor [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 24048.

103. Diagnosis and classification of optic neuritis / A. Petzold, C. L. Fraser, M. Abegg [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2022. – Vol. 21. – № 12. – P. 1120-1134.

104. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A. J. Thompson, B. L. Banwell, F. Barkhof [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17. – № 2. – P. 162-173.

105. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria / B. Banwell, J. L. Bennett, R. Marignier [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2023. – Vol. 22. – № 3. – P. 268-282.

106. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria” / C. H. Polman, S. C. Reingold, G. Edan [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2005. – Vol. 58. – № 6. – P. 840-846.

107. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2011. – Vol. 69. – № 2. – P. 292-302.
108. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder / T. Akaishi, T. Takahashi, T. Misu [et al.]. – Text: electronic // *Neurology*. – 2021. – Vol. 97. № 1. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000000012175> (date accessed: 29.01.2025).
109. Differences in morphology and visual function of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and multiple sclerosis associated optic neuritis / R. Vicini, D. Brügger, M. Abegg [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 268. – № 1. – P. 276-284.
110. Differences in the involved sites among different types of demyelinating optic neuritis in traditional MRI examination: A systematic review and meta-analysis / Y. Wang, J. Fu, H. Song [et al.] // *Advances in Ophthalmology Practice and Research*. – 2021. – Vol. 1. – № 2. – P. 100019.
111. Different magnetic resonance imaging features between MOG antibody- and AQP4 antibody-mediated disease: A Chinese cohort study / C. Chen, C. Liu, L. Fang [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2019. – Vol. 405. – P. 116430.
112. Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis / M. Le, C. Malpas, S. Sharmin [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2021. – Vol. 27. – № 5. – P. 755-766.
113. Disease Course of Clinically Isolated Optic Neuritis / S. Küchlin, G. Ihorst, S. P. Heinrich [et al.] // *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2024. – Vol. 11. – № 3. – P. e200223.
114. Distinct patterns of MRI lesions in MOG antibody disease and AQP4 NMOSD: a systematic review and meta-analysis / T. Carandini, L. Sacchi, F. Bovis [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2021. – Vol. 54. – P. 103118.

115. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis / W. J. Brownlee, D. R. Altmann, F. Prados [et al.] // *Brain*. – 2019. – Vol. 142. – № 8. – P. 2276-2287.
116. Early retinal atrophy predicts long-term visual impairment after acute optic neuritis / B. Sanchez-Dalmau, E. H. Martinez-Lapiscina, R. Torres-Torres [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2018. – Vol. 24. – № 9. – P. 1196-1204.
117. Epidemiology and diagnostic challenges in neuromyelitis optica spectrum disorder in Taiwan: a hospital-based surveillance accompanied by a nationwide study / J. L. Hsu, J. J. Su, M.-Y. Cheng [et al.] // *Brain Communications*. – 2025. – Vol. 7. – № 4. – P. fcac293.
118. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Etemadifar, Z. Nasr, B. Khalili [et al.] // *Multiple Sclerosis International*. – 2015. – Vol. 2015. – Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World. – P. 1-8.
119. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide / J. Y. Hor, N. Asgari, I. Nakashima [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 501.
120. Epidemiology of aquaporin-4 seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder in the Alicante health area, Spain: A population-based study / L. Moreno-Navarro, M. Farrerons-Llopart, S. Lorenzo-Garcia [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2025. – Vol. 98. – P. 106422.
121. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS) / C. S. Constantinescu, N. Farooqi, K. O'Brien [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2011. – Vol. 164. – № 4. – P. 1079-1106.
122. Exploring experimental autoimmune optic neuritis using multimodal imaging / P. Manogaran, C. Walker-Egger, M. Samardzija [et al.] // *NeuroImage*. – 2018. – Vol. 175. – P. 327-339.

123. Expression of aquaporin 8 in human astrocytomas: Correlation with pathologic grade / S. Zhu, K. Wang, S. Gan [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2013. – Vol. 440. – № 1. – P. 168-172.
124. Factors associated with disease relapse rate in the Neuromyelitis optica spectrum disorder / H. Li, C. Cui, H. Yang [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 2024. – Vol. 134. – № 10. – P. 1114-1119.
125. Factors Associated With Relapse and Treatment of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Associated Disease in the United Kingdom / C. Satukijchai, R. Mariano, S. Messina [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5. – № 1. – P. e2142780.
126. Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study / Á. Cobo-Calvo, H. d'Indy, A. Ruiz [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. e649.
127. From diagnosis to treatment: exploring the mechanisms underlying optic neuritis in multiple sclerosis / B. Tong, X. Zhang, H. Hu [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2025. – Vol. 23. – № 1. – P. 87.
128. Ganglion Cell Loss in Relation to Visual Disability in Multiple Sclerosis / S. D. Walter, H. Ishikawa, K. M. Galetta [et al.] // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – № 6. – P. 1250-1257.
129. Gerson, B. Oligoclonal Bands and Quantitation of IgG in Cerebrospinal Fluid as Indicators of Multiple Sclerosis / B. Gerson, J. M. Orr // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1980. – Vol. 73. – № 1. – P. 87-91.
130. Gospe, S. M. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment / S. M. Gospe, J. J. Chen, M. T. Bhatti // *Eye*. – 2021. – Vol. 35. – № 3. – P. 753-768.
131. Grebenciucova, E. Interleukin 6: at the interface of human health and disease / E. Grebenciucova, S. VanHaerents // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1255533.

132. Grigoriadis, N. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology / N. Grigoriadis, V. Van Pesch // *European Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 22. – № S2. – P. 3-13.
133. Grzybowski, A. OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases: The Eye as a Window to the Brain. *OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases* / eds. A. Grzybowski, P. Barboni. – Cham : Springer International Publishing, 2020. – Text : electronic. – URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-26269-3> (date accessed: 27.01.2025).
134. Hickman, S. J. Update on Optic Neuritis: An International View / S. J. Hickman, A. Petzold // *Neuro-Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 46. – № 1. – P. 1-18.
135. High incidence and prevalence of MS in Møre and Romsdal County, Norway, 1950–2018 / J. S. Willumsen, J. H. Aarseth, K.-M. Myhr, R. Midgard // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. e713.
136. Hor, J. Y. Epidemiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a review of prevalence and incidence worldwide / J. Y. Hor, K. Fujihara // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1260358.
137. Identification and management of subclinical disease activity in early multiple sclerosis: a review / D. Ontaneda, T. Chitnis, K. Rammohan, A. Z. Obeidat // *Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 271. – Identification and management of subclinical disease activity in early multiple sclerosis. – № 4. – P. 1497-1514.
138. Imaging of the optic nerve / M. Becker, K. Masterson, J. Delavelle [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2010. – Vol. 74. – № 2. – P. 299-313.
139. Imaging of the optic nerve: technological advances and future prospects / V. Biousse, H. V. Danesh-Meyer, A. M. Saindane [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2022. – Vol. 21. – № 12. – P. 1135-1150.
140. Improved optic nerve visualization and treatment planning through a dedicated optic nerve MRI protocol / K. C. Wu, J. P. Guenette, R. Y. Huang [et al.] // *Neurosurgical Focus*. – 2024. – Vol. 56. – № 4. – P. E9.

141. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders / N. Borisow, I. Kleiter, A. Gahlen [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2017. – Vol. 23. – № 8. – P. 1092-1103.
142. Interleukin 6 Receptor Blockade in Patients With Neuromyelitis Optica Nonresponsive to Anti-CD20 Therapy / I. Ayzenberg, I. Kleiter, A. Schröder [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2013. – Vol. 70. – № 3. – P. 394.
143. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica / N. Chihara, T. Aranami, W. Sato [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – Vol. 108. – № 9. – P. 3701-3706.
144. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain / D. J. Cua, J. Sherlock, Y. Chen [et al.] // *Nature*. – 2003. – Vol. 421. – № 6924. – P. 744-748.
145. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology / K. Fujihara, J. L. Bennett, J. De Seze [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 7. – № 5. – P. e841.
146. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders / D. M. Wingerchuk, B. Banwell, J. L. Bennett [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 85. – № 2. – P. 177-189.
147. International multicenter examination of MOG antibody assays / M. Reindl, K. Schanda, M. Woodhall [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. e674.
148. Jarius, S. Aquaporin-4 Antibodies (NMO - IGG) as a Serological Marker of Neuromyelitis Optica: A Critical Review of the Literature / S. Jarius, B. Wildemann // *Brain Pathology*. – 2013. – Vol. 23. – № 6. – P. 661-683.
149. Jarius, S. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance / S. Jarius, B. Wildemann // *Nature Reviews Neurology*. – 2010. – Vol. 6. – № 7. – P. 383-392.

150. Klineova, S. Clinical Course of Multiple Sclerosis / S. Klineova, F. D. Lublin // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. – 2018. – Vol. 8. – № 9. – P. a028928.
151. Kaur, K. Atypical optic neuritis - a case with a new surprise every visit / K. Kaur, B. Gurnani, N. Devy // GMS ophthalmology cases. – 2020. – Vol. 10. – P. Doc11.
152. Kraker, J. A. An update on optic neuritis / J. A. Kraker, J. J. Chen // Journal of Neurology. – 2023. – Vol. 270. – № 10. – P. 5113-5126.
153. Lana-Peixoto, M. A. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes / M. A. Lana-Peixoto, N. Talim // Biomedicines. – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. 42.
154. Laviers, H. How far should I manage acute optic neuritis as an ophthalmologist? A United Kingdom perspective / H. Laviers, A. Petzold, T. Braithwaite // Eye. – 2024. – Vol. 38. – № 12. – P. 2238-2245.
155. Levin, M. H. Optic neuritis in neuromyelitis optica / M. H. Levin, J. L. Bennett, A. S. Verkman // Progress in Retinal and Eye Research. – 2013. – Vol. 36. – P. 159-171.
156. Lindner, M. Mechanisms underlying lesion development and lesion distribution in CNS autoimmunity / M. Lindner, L. Klotz, H. Wiendl // Journal of Neurochemistry. – 2018. – Vol. 146. – № 2. – P. 122-132.
157. Link, H. Immunoglobulin class and light chain type of oligoclonal bands in CSF in multiple sclerosis determined by agarose gel electrophoresis and immunofixation / H. Link, M. Assunta Laurenzi // Annals of Neurology. – 1979. – Vol. 6. – № 2. – P. 107-110.
158. Long echo time STIR sequence MRI of optic nerves in optic neuritis / M. Onofrj, A. Tartaro, A. Thomas [et al.] // Neuroradiology. – 1996. – Vol. 38. – № 1. – P. 66-69.
159. Longitudinal Retinal Changes in MOGAD / F. C. Oertel, E. S. Sotirchos, H. G. Zimmermann [et al.] // Annals of Neurology. – 2022. – Vol. 92. – № 3. – P. 476-485.
160. Long-term outcomes of ADEM-like and tumefactive presentations of CNS demyelination: a case-comparison analysis / S. V. Arnett, K. Prain, S. Ramanathan [et al.] // Journal of Neurology. – 2024. – Vol. 271. – № 8. – P. 5275-5289.

161. Lucas, S. Paroxysmal painful tonic spasms in neuromyelitis optica spectrum disorder / S. Lucas, P. H. Lalive, A. M. Lascano // *eNeurologicalSci.* – 2023. – Vol. 30. – P. 100443.
162. Long-term safety of rituximab induced peripheral B-cell depletion in autoimmune neurological diseases / A. B. Memon, A. Javed, C. Caon [et al.] // *PLOS ONE.* – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. e0190425.
163. Macular spectral domain optical coherence tomography findings in Tanzanian endemic optic neuropathy / J. Kisimbi, Z. Shalchi, O. A. Mahroo [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology.* – 2013. – Vol. 136. – № Pt 11. – P. 3418-3426.
164. Microcystic inner nuclear layer abnormalities and neuromyelitis optica / J. M. Gelfand, B. A. Cree, R. Nolan [et al.] // *JAMA neurology.* – 2013. – Vol. 70. – № 5. – P. 629-633.
165. Management of acute optic neuritis / S. Hickman, C. Dalton, D. Miller, G. Plant [et al.] // *The Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – № 9349. – P. 1953-1962.
166. Methylprednisolone in multiple sclerosis exacerbation: changes in CSF parameters / T. J. Anderson, I. M. Donaldson, J. M. Shear, P. M. George // *Australian and New Zealand Journal of Medicine.* – 1990. – Vol. 20. – № 6. – P. 794-797.
167. Miller, D. H. Clinically isolated syndromes / D. H. Miller, D. T. Chard, O. Ciccarelli // *The Lancet Neurology.* – 2012. – Vol. 11. – № 2. – P. 157-169.
168. MOG antibody-associated optic neuritis / N. Jeyakumar, M. Lerch, R. C. Dale, S. Ramanathan // *Eye (London, England).* – 2024. – Vol. 38. – № 12. – P. 2289-2301.
169. MOG CNS Autoimmunity and MOGAD / C. E. Moseley, A. Virupakshaiah, T. G. Forsthuber [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation.* – 2024. – Vol. 11. – № 5. – P. e200275.
170. MOGAD: A comprehensive review of clinicoradiological features, therapy and outcomes in 4699 patients globally / B. P. Trewin, F. Brilot, S. W. Reddel [et al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2025. – Vol. 24. – № 1. – P. 103693.
171. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course,

association with AQP4-IgG, and origin / in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), S. Jarius, K. Ruprecht, I. Kleiter [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 13. – № 1. – P. 279.

172. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients / F. Pache, H. Zimmermann, J. Mikolajczak [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 13. – № 1. – P. 282.

173. Mader, S. Pathomechanisms in demyelination and astrocytopathy: autoantibodies to AQP4, MOG, GFAP, GRP78 and beyond / S. Mader, T. Kümpfel, E. Meinl // *Current Opinion in Neurology*. – 2022. – Vol. 35. – № 3. – P. 427-435.

174. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome / in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), S. Jarius, K. Ruprecht, I. Kleiter [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 13. – № 1. – P. 280.

175. MOG-IgG- versus AQP4-IgG-Positive Optic Neuritis in Thailand: Clinical Characteristics and Long-Term Visual Outcomes Comparison / C. Narongkhananukul, T. Padungkiatsagul, P. Jindahra [et al.] // *Clinical Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 14. – P. 4079-4088.

176. MOG-IgG-associated demyelination: focus on atypical features, brain histopathology and concomitant autoimmunity / A. Papathanasiou, R. Tanasescu, J. Davis [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2020. – Vol. 267. – № 2. – P. 359-368.

177. Monitoring oligoclonal immunoglobulins in cerebral spinal fluid using microLC-ESI-Q-TOF mass spectrometry / D. R. Barnidge, M. C. Kohlhagen, S. Zheng [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2015. – Vol. 288. – P. 123-126.

178. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update / H. J. Kim, F. Paul, M. A. Lana-Peixoto [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84. – № 11. – P. 1165-1173.

179. MRI Patterns Distinguish AQP4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From Multiple Sclerosis / L. Clarke, S. Arnett, W. Bukhari [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 722237.
180. Multiple Sclerosis in the Asia Pacific Region: A Systematic Review of a Neglected Neurological Disease / W. L. Cheong, D. Mohan, N. Warren, D. D. Reidpath // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 432.
181. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody (MOG-IgG)-Positive Optic Perineuritis / A. S. Lopez-Chiriboga, G. Van Stavern, E. P. Flanagan [et al.] // *Neuro-Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 44. – № 1. – P. 1-4.
182. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study / Y. Takai, T. Misu, K. Kaneko [et al.] // *Brain*. – 2020. – Vol. 143. – № 5. – P. 1431-1446.
183. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome / J. J. Chen, E. P. Flanagan, J. Jitprapaikulsan [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 195. – P. 8-15.
184. Myelitis in inflammatory disorders associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and aquaporin-4 antibody: A comparative study in Chinese Han patients / J. Zhang Bao, W. Huang, L. Zhou [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 28 – № 4. – P. 1308-1315.
185. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody-associated disorder: a new inflammatory CNS demyelinating disorder / M. Netravathi, V. V. Holla, A. Nalini [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 268. – № 4. – P. 1419-1433.
186. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease / R. Marignier, Y. Hacohen, A. Cobo-Calvo [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2021. – Vol. 20. – № 9. – P. 762-772.
187. Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) autoantibodies as potential markers of severe optic neuritis and subclinical retinal axonal degeneration / J. Havla, T. Kümpfel, R. Schinner [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 264. – № 1. – P. 139-151.

188. Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: Comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD / G. Fadda, E. P. Flanagan, L. Cacciaguerra [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1011579.
189. MRI to differentiate multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease / E. Carnero Contentti, D. T. Okuda, J. I. Rojas [et al.] // *Journal of Neuroimaging*. – 2023. – Vol. 33. – № 5. – P. 688-702.
190. Neuromyelitis optica / S. Jarius, F. Paul, B. G. Weinshenker [et al.] // *Nature Reviews. Disease Primers*. – 2020. – Vol. 6. – № 1. – P. 85.
191. Neuromyelitis Optica Brain Lesions Localized at Sites of High Aquaporin 4 Expression / S. J. Pittock, B. G. Weinshenker, C. F. Lucchinetti [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2006. – Vol. 63. – № 7. – P. 964.
192. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease / J. H. Rees, T. Rempe, I. S. Tuna [et al.] // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. – 2024. – Vol. 32. – № 2. – P. 233-251.
193. NMO-IgG: A Specific Biomarker for Neuromyelitis Optica / B. G. Weinshenker, D. M. Wingerchuk, S. J. Pittock [et al.] // *Disease Markers*. – 2006. – Vol. 22. – NMO-IgG. – № 4. – P. 197-206.
194. Normative Data and Minimally Detectable Change for Inner Retinal Layer Thicknesses Using a Semi-automated OCT Image Segmentation Pipeline / S. Motamedi, K. Gawlik, N. Ayadi [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1117.
195. OCT retinal nerve fiber layer thickness differentiates acute optic neuritis from MOG antibody-associated disease and Multiple Sclerosis / J. J. Chen, E. S. Sotirchos, A. D. Henderson [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2022. – Vol. 58. – P. 103525.
196. Oldstone, M. B. A. Molecular Mimicry: Its Evolution from Concept to Mechanism as a Cause of Autoimmune Diseases / M. B. A. Oldstone // *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy*. – 2014. – Vol. 33. – № 3. – P. 158-165.

197. Optic chiasm involvement in multiple sclerosis, aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated disease / A. Bianchi, R. Cortese, F. Prados [et al.] // *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). – 2024. – Vol. 30. – № 6. – P. 674-686.
198. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment / J. L. Bennett, F. Costello, J. J. Chen [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2023. – Vol. 22. – № 1. – P. 89-100.
199. Optic perineuritis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody / M. Yanagidaira, T. Hattori, H. Emoto [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 38. – P. 101444.
200. Optimization of spectral domain optical coherence tomography and visual evoked potentials to identify unilateral optic neuritis / R. Behbehani, A. Ali, H. Al-Omairah, R. T. Rousseff // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 41. – P. 101988.
201. Papadopoulos, M. C. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica / M. C. Papadopoulos, A. Verkman // *The Lancet Neurology*. – 2012. – Vol. 11. – № 6. – P. 535-544.
202. Papais-Alvarenga, R. M. Clinical Course of Optic Neuritis in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica / R. M. Papais-Alvarenga // *Archives of Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 126. – № 1. – P. 12.
203. Pathology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a comparison with multiple sclerosis and aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders / Y. Takai, T. Misu, K. Fujihara, M. Aoki // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – Pathology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. – P. 1209749.
204. Pattern of gray matter volumes related to retinal thickness and its association with cognitive function in relapsing–remitting MS / J. Stellmann, H. Cetin, K. L. Young [et al.] // *Brain and Behavior*. – 2017. – Vol. 7. – № 2. – P. e00614.
205. Perez-Giraldo, G. Transverse myelitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease / G. Perez-Giraldo, N. G. Caldito, E. Grebenciucova // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1210972.

206. Persistent MOG-IgG positivity is a predictor of recurrence in MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis / L. M. Oliveira, S. L. Apóstolos-Pereira, M. S. Pitombeira [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2019. – Vol. 25. – № 14. – P. 1907-1914.
207. Poonja, S. The atypical faces of optic neuritis: neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease / S. Poonja, N. Rattanathamsakul, J. J. Chen. – Text: electronic // *Current Opinion in Neurology*. – 2024. – The atypical faces of optic neuritis. – URL: <https://journals.lww.com/10.1097/WCO.0000000000001335> (date accessed: 28.01.2025).
208. Popiel, M. Severe disease exacerbation in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder during treatment with dimethyl fumarate / M. Popiel, M. Psujek, H. Bartosik-Psujek // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2018. – Vol. 26. – P. 204-206.
209. Predictors for acute respiratory failure in AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders patients with medullary lesions / J. Zhou, Y. Lu, S. Shen [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2023. – Vol. 114. – P. 131-136.
210. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK / K. O'Connell, A. Hamilton-Shield, M. Woodhall [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91. – № 10. – P. 1126-1128.
211. Prevalence of multiple sclerosis in Al Quseir city, Red Sea Governorate, Egypt / R. Badry, W. Farghaly, T. Rageh [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2016. – P. 155.
212. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis / G. A. Schumacher, G. Beebe, R. F. Kibler [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1965. – Vol. 122. – № 1. – P. 552-568.

213. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan / J. Kitley, M. I. Leite, I. Nakashima [et al.] // *Brain*. – 2012. – Vol. 135. – № 6. – P. 1834-1849.
214. Prognostic factors associated with disability in a cohort of neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG-associated disease from a nationwide Portuguese registry / J. Moura, R. Samões, A. P. Sousa [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2024. – Vol. 464. – P. 123176.
215. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive Chinese patients with acute optic neuritis / H. Kang, T. Chen, H. Li [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 264. – № 10. – P. 2130-2140.
216. Prognostic factors of first-onset optic neuritis based on diagnostic criteria and antibody status: a multicentre analysis of 427 eyes / Y. G. Min, Y. Moon, Y. N. Kwon [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2024. – Vol. 95. – № 8. – P. 753-760.
217. Prognostication and contemporary management of clinically isolated syndrome / C. M. Allen, E. Mowry, M. Tintore, N. Evangelou // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2021. – Vol. 92. – № 4. – P. 391-397.
218. Pure Relapsing Short Myelitis: Part of the Multiple Sclerosis Spectrum or New Entity? / Z. Pouillet, J. Pique, A. Maarouf [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2022. – Vol. 9. – № 4. – P. e1167.
219. Quantitative Contribution of Clinical Attacks to Residual Disability in Patients With AQP4-Antibody Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder / B. Chen, A. Francis, S. A. Cooper [et al.] // *Neurology*. – 2025. – Vol. 104. – № 1. – P. e210137.
220. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis / S. Ramanathan, K. Prelog, E. H. Barnes [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2016. – Vol. 22. – № 4. – P. 470-482.
221. Radiological features in pediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease—diagnostic criteria and lesion dynamics / L. Pratt, H. Meirson, M.

- Shapira Rootman [et al.]. – Text: electronic // *Pediatric Radiology*. – 2024. – URL: <https://link.springer.com/10.1007/s00247-024-06023-2> (date accessed: 30.01.2025).
222. Ramanathan, S. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination / S. Ramanathan, R. C. Dale, F. Brilot // *Autoimmunity Reviews*. – 2016. – Vol. 15. – Anti-MOG antibody. – № 4. – P. 307-324.
223. Rapid differentiation of MOGAD and MS after a single optic neuritis / T. Pakeerathan, J. Havla, C. Schwake [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 271. – № 11. – P. 7222-7231.
224. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis / W. I. McDonald, A. Compston, G. Edan [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2001. – Vol. 50. – № 1. – P. 121-127.
225. Reduced Volume of a Brainstem Substructure in Adolescents with Problematic Smartphone Use / I. H. Cho, J. H. Yoo, J. W. Chun [et al.] // *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2021. – Vol. 32. – № 4. – P. 137-143.
226. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease / T. Akaishi, T. Misu, K. Fujihara [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 269. – № 6. – P. 3136-3146.
227. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis / J. Schinzel, H. Zimmermann, F. Paul [et al.] // *BMC Neurology*. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 31.
228. Repeated treatment with chimeric anti-CD4 antibody in multiple sclerosis / R. J. W. Lindsey, S. Hodgkinson, R. Mehta [et al.] // *Annals of Neurology*. – 1994. – Vol. 36. – № 2. – P. 183-189.
229. Retinal atrophy in relation to visual functioning and vision-related quality of life in patients with multiple sclerosis / L. J. Balk, D. Coric, J. A. Nij Bijvank [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2018. – Vol. 24. – № 6. – P. 767-776.

230. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / A. Petzold, L. J. Balcer, P. A. Calabresi [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2017. – Vol. 16. – № 10. – P. 797-812.
231. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease / R. Inzelberg, J. A. Ramirez, P. Nisipeanu, A. Ophir // *Vision Research*. – 2004. – Vol. 44. – № 24. – P. 2793-2797.
232. Retinal nerve fibre layer thinning is associated with worse visual outcome after optic neuritis in children with a relapsing demyelinating syndrome / M. Eyre, A. Hameed, S. Wright [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2018. – Vol. 60. – № 12. – P. 1244-1250.
233. Retinal structural and microvascular deterioration independent of optic neuritis in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders: An optical coherence tomography angiography study / M. Wang, W. Wang, S. Liu [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2024. – Vol. 84. – P. 105423.
234. Retinal thinning differentiates treatment effects in relapsing multiple sclerosis below the clinical threshold / G. Bsteh, H. Hegen, N. Krajnc [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2024. – P. 52279.
235. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition / C. Walton, R. King, L. Rechtman [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2020. – Vol. 26. – № 14. – P. 1816-1821.
236. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study / A. Fambiatos, V. Jokubaitis, D. Horakova [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2020. – Vol. 26. – № 1. – P. 79-90.
237. Romano, N. Imaging of cranial nerves: a pictorial overview / N. Romano, M. Federici, A. Castaldi // *Insights into Imaging*. – 2019. – Vol. 10. - № 1. – P. 33.
238. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein / K. C. O'Connor, K. A. McLaughlin, P. L. De Jager [et al.] // *Nature Medicine*. – 2007. – Vol. 13. – № 2. – P. 211-217.

239. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes / P. Waters, G. Fadda, M. Woodhall [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2020. – Vol. 77. – № 1. – P. 82.
240. Sex ratio and age of onset in AQP4 antibody-associated NMOSD: a review and meta-analysis / S. Arnett, S. H. Chew, U. Leitner [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 271. – № 8. – P. 4794-4812.
241. Sharma, J. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein IGG associated disorder: A comprehensive neuro-ophthalmic review / J. Sharma, M. T. Bhatti, H. V. Danesh-Meyer // *Clinical & Experimental Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 49. – № 2. – P. 186-202.
242. Shen, M. Utility of Oligoclonal Band Testing in Differentiating Immune-Mediated from Infectious Central Nervous System Disorders / M. Shen. – Text: electronic // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2024. – URL: <https://journals.lww.com/10.1097/SCS.00000000000011014> (date accessed: 29.01.2025).
243. Simultaneous bilateral optic neuritis in China: clinical, serological and prognostic characteristics / H. Kang, Z. Liu, H. Li [et al.]. – Text: electronic // *Acta Ophthalmologica*. – 2019. – Vol. 97. – Simultaneous bilateral optic neuritis in China. – № 3. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14013> (date accessed: 30.01.2026).
244. Shin, H. J. Imaging the optic nerve with optical coherence tomography / H. J. Shin, F. Costello // *Eye (London, England)*. – 2024. – Vol. 38. – № 12. – P. 2365-2379.
245. Socioeconomic determinants of global distribution of multiple sclerosis: an ecological investigation based on Global Burden of Disease data / V. K. Moghaddam, A. S. Dickerson, E. Bazrafshan [et al.] // *BMC Neurology*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 145.
246. Sormani, M. P. Assessing Repair in Multiple Sclerosis: Outcomes for Phase II Clinical Trials / M. P. Sormani, M. Pardini // *Neurotherapeutics*. – 2017. – Vol. 14. – № 4. – P. 924-933.

247. Sospedra, M. B cells in multiple sclerosis / M. Sospedra // *Current Opinion in Neurology*. – 2018. – Vol. 31. – № 3. – P. 256-262.
248. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis / M. P. Wattjes, O. Ciccarelli, D. S. Reich [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2021. – Vol. 20. – № 8. – P. 653-670.
249. Structural and Functional Alterations in Visual Pathway After Optic Neuritis in MOG Antibody Disease: A Comparative Study With AQP4 Seropositive NMOSD / C. Gao, Z. Zhuo, Y. Duan [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 673472.
250. Structural and functional markers of optic nerve damage in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis / S. Barnes, Y. You, T. Shen [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. – 2021. – Vol. 7. – № 4. – P. 20552173211063126.
251. Structure–function correlates of vision loss in neuromyelitis optica spectrum disorders / N. K. Gigengack, F. C. Oertel, S. Motamedi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 17545.
252. Study of Clinicoradiological Profile and Prognosis of Longitudinally Extensive Transverse Myelitis from a Single Tertiary Center in Eastern India / L. Sahoo, A. Mallick, G. Mohanty [et al.] // *Neurology India*. – 2020. – Vol. 68. – № 5. – P. 1079.
253. Th17 cells increase in RRMS as well as in SPMS, whereas various other phenotypes of Th17 increase in RRMS only / S. Kalra, C. Lowndes, L. Durant [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. – 2020. – Vol. 6. – № 1. – P. 2055217319899695.
254. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis / M. Mehling, R. Lindberg, F. Raulf [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75. – № 5. – P. 403-410.
255. The blood-brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17-polarizing dendritic cells / I. Ifergan, H. Kebir, M. Bernard [et al.] // *Brain*. – 2008. – Vol. 131. – № 3. – P. 785-799.

256. Treatment outcomes of first-ever episode of severe optic neuritis / K. Galetta, S. Ryan, G. Manzano [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2022. – Vol. 66. – P. 104020.
257. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults / C. De Mol, Y. Wong, E. Van Pelt [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2020. – Vol. 26. – № 7. – P. 806-814.
258. The distinction of area postrema syndrome between MOGAD and NMOSD / Y. Chen, J. Zhangbao, J. Xu [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10. – № 10. – P. e30633.
259. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives / M. Jasiak-Zatonska, A. Kalinowska-Lyszczarz, S. Michalak, W. Kozubski // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17. – № 3. – P. 273.
260. The Importance of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Atypical or Subclinical Optic Neuritis: A Case Series Study / Y. Huang-Link, G. Yang, G. Gustafsson [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. 1309.
261. The onset location of neuromyelitis optica spectrum disorder predicts the location of subsequent relapses / M. E. Zandoná, S.-H. Kim, J.-W. Hyun [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2014. – Vol. 20. – № 14. – P. 1908-1911.
262. The role of TH17 cells in multiple sclerosis: Therapeutic implications / T. Moser, K. Akgün, U. Proschmann [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Vol. 19. – № 10. – P. 102647.
263. The spectrum of neuromyelitis optica / D. M. Wingerchuk, V. A. Lennon, C. F. Lucchinetti [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2007. – Vol. 6. – № 9. – P. 805-815.
264. Toosy, A. T. Optic neuritis / A. T. Toosy, D. F. Mason, D. H. Miller // *The Lancet Neurology*. – 2014. – Vol. 13. – № 1. – P. 83-99.
265. Time is vision in recurrent optic neuritis / E. Osinga, B. Van Oosten, W. De Vries-Knoppert, A. Petzold // *Brain Research*. – 2017. – Vol. 1673. – P. 95-101.
266. The optical detection of retinal ganglion cell damage / J. E. Morgan, J. Tribble, J. Fergusson [et al.] // *Eye*. – 2017. – Vol. 31. – № 2. – P. 199-205.

267. Uveitis and optic perineuritis in the context of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositivity / S. Ramanathan, C. Fraser, S. R. Curnow [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2019. – Vol. 26. – № 8. – P. 1137.
268. Validation of Computer-Adaptive Contrast Sensitivity as a Tool to Assess Visual Impairment in Multiple Sclerosis Patients / S. C. Rosenkranz, B. Kaulen, H. G. Zimmermann [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – P. 591302.
269. Verkman, A. S. Physiological importance of aquaporin water channels / A. S. Verkman // *Annals of Medicine*. – 2002. – Vol. 34. – № 3. – P. 192-200.
270. Visual disability in neuromyelitis optica spectrum disorders: prognostic prediction models / W. Luo, L. Kong, H. Chen [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1209323.
271. Visual quality of life in NMOSD and MOGAD: profiles, dynamics and associations with ageing and vision / M. Nicolescu, V. Häußler, F. Paul [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2025. – Vol. 272. – № 1. – P. 86.
272. Wingerchuk, D. M. Neuromyelitis optica: Effect of gender / D. M. Wingerchuk // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2009. – Vol. 286. – Neuromyelitis optica. – № 1-2. – P. 18-23.
273. Winter, A. MRI Characteristics of NMO, MOG and MS Related Optic Neuritis / A. Winter, B. Chwalisz // *Seminars in Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 35. – № 7-8. – P. 333-342.
274. Xie, J. S. Optic perineuritis: A Canadian case series and literature review / J. S. Xie, L. Donaldson, E. Margolin // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2021. – Vol. 430. – P. 120035.
275. Yamout, B. Multiple Sclerosis / B. Yamout, R. Alroughani // *Seminars in Neurology*. – 2018. – Vol. 38. – № 02. – P. 212-225.
276. Zamvil, S. S. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? / S. S. Zamvil, A. J. Slavin // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 2. – № 1. – P. e62.

277. Ziemssen, T. Molecular biomarkers in multiple sclerosis / T. Ziemssen, K. Akgün, W. Brück // *Journal of Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16. – № 1. – P. 272.
278. Žorić, L. Review of atypical optic neuritis / L. Žorić, E. Čolak // *Neurological Sciences*. – 2025. – Vol. 46. – № 4. – P. 1555-1564.