

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ОПТИКОМИЕЛИТА

Ю. А. Макарова^{1, 2}, Л. М. Тибекина¹, Л. П. Чурилов^{1, 3}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», г. Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

PATHOPHYSIOLOGIC BASIS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS AND OPTICOMYELITIS

Yu. A. Makarova^{1, 2}, L. M. Tibekina¹, L. P. Churilov^{1, 3}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² City Hospital N 40, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

Резюме. В статье анализируется клиническая патофизиология таких сходных аутоиммунных заболеваний, как рассеянный склероз и оптикомиелит (neuromyelitis optica, болезнь Девика). Рассмотрены история их изучения, критерии диагностики и особенности патогенеза, а также место среди демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Описана мультифакторная этиология данных нозологических форм, определяемая генетической предрасположенностью и эпигенетическими механизмами, запускаемыми внешними факторами. Среди них можно выделить инфекционные (паразитарные) агенты, играющие двойную роль — инициаторов и ингибиторов аутоагрессии. Приведены примеры, показывающие возможность участия в патогенезе рассеянного склероза опосредованных Т-лимфоцитами механизмов молекулярной мимикрии микроорганизмов и активации аутореактивных Т-лимфоцитов под влиянием суперантигенов. Показано, что паразитарные инвазии способны ингибировать аутоагрессию на животных моделях, что может служить целям более эффективного лечения пациентов.

Обобщены современные сведения о патофизиологических основах дифференциальной диагностики оптикомиелита и рассеянного склероза, а также об основных группах моноклональных антител, применяемых при терапии этих демиелинизирующих заболеваний (в зависимости от их механизмов действия и антигенов-мишеней). Подчеркнута ключевая роль для диагностики оптикомиелита определения маркерных антител к аквапорину-4. Патогенез оптикомиелита может определяться различными сосуществующими типами аутоантител, вероятно, детерминирующих различные типы поражения нервной системы. Частое наличие коморбидных аутоиммунных заболеваний у одного и того же пациента доказывает сложность феномена патологического аутоиммунитета, для проявления которого необходимо сочетание генетически детерминированных и внешних факторов, и общность патофизиологии различных аутоиммунных болезней, что известно как принцип «калейдоскопа аутоиммунитета». Качество и сроки постановки диагноза и раскрытие этиологии болезней в каждом конкретном случае влияют на тактику ведения пациента, результаты лечения и прогноз (3 рис., 4 табл., библи.: 53 ист.)

Ключевые слова: аутоантитела к аквапорину-4, аутоиммунитет, болезнь Девика, демиелинизация, neuromyelitis optica, оптикомиелит, рассеянный склероз.

Статья поступила в редакцию 12.11.2019 г.

Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания (ВДЗ) центральной нервной системы (ЦНС) являются второй по частоте причи-

Abstract. The article is devoted to the clinical pathophysiology of two similar autoimmune diseases: multiple sclerosis and optical myelitis (neuromyelitis optica, Devic's disease). The paper refers to the history of their studies, criteria of diagnosis, specifics of their etiology and pathogenesis and their place among the demyelinating diseases of central nervous system. The multifactorial etiology of these nosological entities is described as determined by the genetic predisposition and epigenetic mechanisms triggered by external factors. Among them, one can distinguish infectious/parasitic agents that play an equivocal role — acting both as initiators and inhibitors of autoaggression. Examples are given showing the possibility of participation in the pathogenesis of multiple sclerosis, mechanisms mediated by T-lymphocytes: molecular mimicry of microorganisms and self antigens and activation of autoreactive T-lymphocytes under the influence of superantigens. It has been shown that parasitic infections can inhibit autoaggression in animal models, which can serve as an approach to cure the patients more effectively.

The paper summarizes current data on the pathophysiological basis of the differential diagnosis of these similar illnesses and also about main groups of monoclonal antibodies used for the treatment of these demyelinating diseases (in relation to their antigenic specificity and mechanisms of action). The key role of specific marker antibodies to aquaporin-4 for diagnosis of opticomyelitis is emphasized. The pathogenesis of optical myelitis can also depend on various coexisting types of autoantibodies, probably determining different types of damage to the nervous system. The presence of comorbid autoimmune disorders in one patient shows the complexity of the pathological autoimmunity phenomena, depending both on inherent genetic predisposal and a set of external factors. The quality and time of diagnosis and the disclosure of the etiology of every particular case of disease will determine the therapeutic tactics, results of treatment and prognosis (3 figs, 4 tables, bibliography: 53 refs).

Key words: aquaporin-4 autoantibodies, autoimmunity, demyelination, Devic's disease, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, optical myelitis.

Article received 12.11.2019.

ной инвалидизации лиц молодого возраста после черепно-мозговой травмы. В настоящее время в России насчитывается более 150 тыс. больных рассеян-

ным склерозом (РС), причем заболеваемость продолжает увеличиваться. Предполагается, что это связано с лучшей диагностикой, большей продолжительностью жизни пациентов на фоне современной терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), а также общими медико-гигиеническими и медико-социальными сдвигами в жизни населения, вызвавшими снижение частоты паразитарных и ряда инфекционных болезней с реципрокным увеличением частоты аутоиммунопатий (последнее обстоятельство известно как «гигиеническая гипотеза») [1] (см. ниже).

Диагностика РС в течение длительного периода базировалась сугубо на клинических проявлениях заболевания: пирамидная недостаточность, центральные парезы, координаторные и чувствительные нарушения, расстройства функции тазовых органов и черепных нервов, в том числе зрительного, изменения со стороны психоэмоциональной и когнитивной сфер. Принималась во внимание диссеминация симптомов по месту и времени проявления, что позволяло диагностировать заболевание, однако чаще уже в развернутой стадии, с выраженным органическим дефицитом. Это положение сформировало среди многих неврологов и пациентов точку зрения на РС как на заболевание, неизбежно приводящее к инвалидизации и смерти. Совершенствование диагностических технологий ВДЗ позволило уменьшить долю РС в структуре этой группы заболеваний. По данным 2004 г., на долю РС приходилось 90% случаев ВДЗ, на сегодняшний день это уже 86,3%, что может свидетельствовать о повышении качества диагностики и дифференциальной диагностики ВДЗ [2]. Правильный выбор спектра заболеваний при проведении дифференциальной диагностики у больных с ВДЗ и ранняя постановка диагноза — важнейшие задачи неврологов, поскольку подходы к терапии при РС и сходной с ним внешне патологии могут принципиально отличаться. Сложность постановки диагноза подтверждается данными исследований: в 10% случаев у умерших при наличии этого диагноза РС на аутопсии не выявляется, а около 20% пациентов, направляемых на консультацию с диагнозом «РС», имеют другие заболевания [3].

Необходимо отметить, что дефекты ведения пациентов с РС, а также его торпидные к лечению формы приводят к инвалидизации трудоспособных граждан. Большинство из них, однако, имеют курательные заболевания, позволяющие при адекватном и своевременном лечении избежать столь тяжелых последствий.

История изучения РС начинается с 1830 г., когда французский патологоанатом Леон Жан Батист Крювелье (1791–1874) при аутопсии в головном мозге умершего пациента выявил «пятнистый», или «островковый», склероз. Приоритет описания клинической картины и выделения заболевания в 1868 г.

принадлежит его соотечественнику Жану Мартену Шарко (1825–1893).

На существование синдромологической связи между поражениями спинного мозга и зрительного нерва указывали многие авторы, среди них, возможно, самыми ранними описаниями случаев, вероятно, представлявших собой оптикомиелит (ОМ), отметились: в 1804 г. — французский придворный медик Антуан Порталь (1742–1832), описавший случай миелита с потерей зрения у маркиза де Козана; в 1844-м — итальянский врач Джованни-Баттиста Пешетто (1806–1884), добившийся купирования приступа болезни кровопусканием, а также ряд британских авторов: в 1829 г. — Джон Эберкромби (1780–1844), в 1850-м — Кристофер Мерсер Дюран (1814–1901), в 1862 г. — Джейкоб Огастес Локхарт Кларк (1817–1880) и, наконец, в 1870-м — сэр Томас Клиффорд Оллбат (1836–1925) [4].

В 1893 г. изобретатель щелевой лампы немецкий офтальмолог Фридрих Альбин Шанц (1863–1923) описал большинство симптомов ОМ и связал его этиологию с нейроинфекциями [5]. Но детально ОМ, или, по-латыни, *neuromyelitis optica*, как нозологическая единица был впервые описан на 16 случаях, включая аутопсию 46-летней пациентки, французским врачом Эженом Девиком (1858–1930) (рис. 1) и его аспирантом Фернаном Голтом (1873–1936) в октябре–ноябре 1894 г., впервые — на Французском медицинском конгрессе в Лионе [4, 6]. Этими авторами были предложено название нового синдрома: «*neuro-myélite optique aiguë*». Тогда же Ф. Голт защитил в Лионском университете докторскую диссертацию, посвященную описанию новой болезни (рис. 1).

Долгие годы заболевание, эпонимически названное в 1907 г. по предложению турецкого физиотерапевта и невролога Пепо Акшийота (1870–1916) [4] «болезнь Девика», считалось одной из форм РС, однако открытие при этом недуге в 2004 г. специфических антител к аквапорины-4 (AQP4-IgG) позволило доказать его патогенетическую самостоятельность.

Однозначного мнения о структуре ВДЗ на сегодняшний день не существует, и все современные классификации основываются на клинической картине заболеваний, а также разных предположениях об их этиологических факторах и патогенезе. В табл. 1 приведена классификация, предложенная в 2015 г. В. Brochet [7].

РС — хроническое прогрессирующее аутоиммунное воспалительное нейродегенеративное заболевание ЦНС, проявляющееся множественной неврологической симптоматикой вследствие повреждения нормально синтезированного миелина. Наиболее информативным методом исследования в диагностике РС считается магнитно-резонансная томография с контрастированием, позволяющая выявлять участки воспаления или демиелинизации.

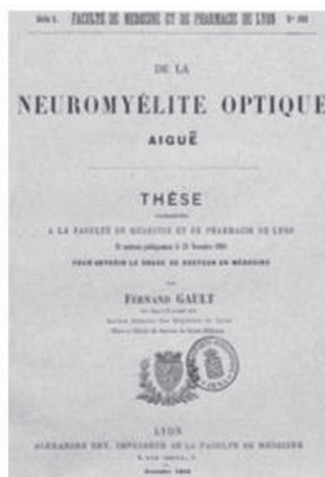


Рис. 1. Э. Девик и титульный лист диссертации Ф. Голта, посвященной острому оптикомиелиту [4]

В спинном мозге определяются очаги, располагающиеся, как правило, в боковых или задних канатиках, без вовлечения серого вещества (рис. 2) [8].

Современные критерии McDonald в редакции 2017 г., предложенные для диагностики РС, включают наличие неуклонного прогрессирования неврологического дефицита в течение 12 мес и более в сочетании по крайней мере с двумя из следующих признаков:

1. Один T2-гиперинтенсивный очаг в двух или более областях головного мозга: перивентрикулярно, кортикально/субкортикально, инфратенториально.
2. Два или более T2-гиперинтенсивных очага в спинном мозге.
3. Олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [9].

В последнее время прогрессирующие неврологические нарушения при изолированном демиелинирующем повреждении в спинном мозге были описаны под названием «единичный склероз» [10].

Заболеваемость РС достигает пика в возрасте 20–40 лет, однако болезнь может начаться как в детском возрасте, так и у лиц старше 60 лет (редко). РС в два раза чаще заболевают женщины. У 10–40% больных он протекает агрессивно. При подобном течении инвалидизация наступает в 2–4 раза быстрее и длительность жизни сокращается в среднем на 11 лет [11].

Генетическая предрасположенность в развитии РС имеет большое значение. Описано около 200 аллелей, повышающих риск возникновения РС. Среди них показана роль локуса *HLA-DRB1*. Полиморфизм промотора *Fc-γRIIB*, приводящий к снижению его экспрессии, представлен у больных РС с полиневропатией [12]. В последнее время обсуждается роль в патогенезе РС эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов, приводящих к метилированию ДНК, посттрансляционным модификациям гистонов и изменениям в регуляции экспрессии генов с помощью микроРНК после транскрипции.

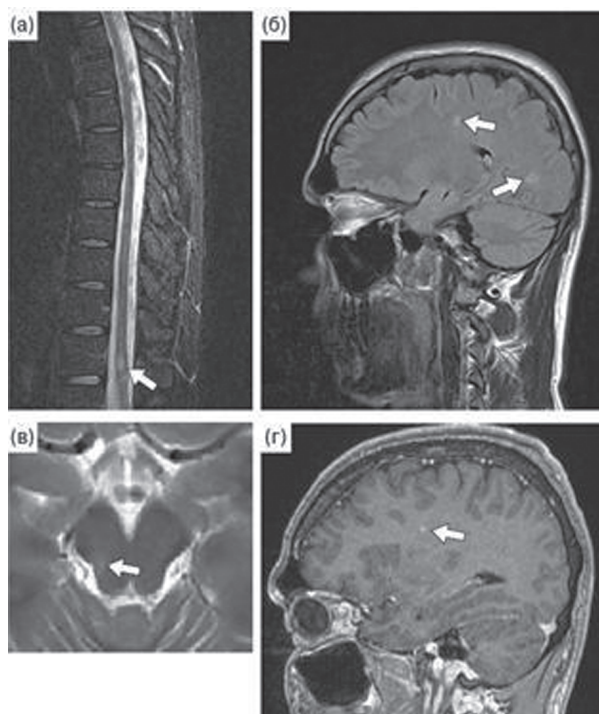


Рис. 2. МРТ грудного отдела спинного мозга в режиме T2 в сагиттальной проекции (а), головного мозга в режиме FLAIR в сагиттальной проекции (б), в режиме T2 в аксиальной проекции (в), а также в режиме T1 в сагиттальной проекции после введения контрастного вещества (г) у пациента с РС. В субкортикальных и глубоких отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга, перивентрикулярно, в мозолистом теле, в правых отделах среднего мозга, а также интрамедуллярно, на уровне тел позвонков Th5 и Th12 определяются множественные очаги демиелинизации (указаны стрелками). Один из очагов в лобной доле правого полушария большого мозга однородно накапливает контрастное вещество [1]

Так как подобные модификации могут запускаться рядом внешних факторов, наибольшее признание получила теория мультифакторной этиологии РС [13].

Классификация ВДЗ

Название	Распределение поражений	Типичное течение	Комментарий
Клинический изолированный синдром (КИС)			
Оптический неврит	Зрительный нерв	Монофазное, возможно выздоровление без последствий	Отсутствие распространения во времени. Возможно ограниченное распространение в пространстве
Острый частичный миелит	Спинальный мозг		
Другие КИС	Ствол мозга, мозжечок, полушария мозга		
Синдром, имитирующий первично прогрессирующий РС			
Хроническая прогрессирующая воспалительная миелопатия	Спинальный мозг	Хроническое, прогрессирующее	Нет распространения вне спинного мозга
Рассеянный склероз			
По критериям McDonald, «активный КИС»	Проявляется как КИС, но многоочаговый	Имеет развитие во времени	Обычно развивается в рецидивирующе-ремиттирующий РС (PPPC)
Рецидивирующе-ремиттирующий РС (PPPC)	Многоочаговый, диссеминированный	Рецидивирующе-ремиттирующее	Может быть классифицирован как активный/ неактивный
Вторично-прогрессирующий		Прогрессирующая инвалидизация	
Первично-прогрессирующий			
Синдромы, ассоциированные с РС			
Радиологический изолированный синдром	Многоочаговый, диссеминированный	Клинически малосимптомное	Визуализационная картина типичная для РС
Марбургский вариант		Быстро развивающееся. Фатальное	Очень редкие варианты
Болезнь Шильдера			
Заболевания спектра ОМ			
ОМ	Зрительный нерв, спинной мозг, возможно, ствол мозга и промежуточный мозг	Рецидивирующее (описана нечастая вторичная прогрессия)	Положительные AQP4-IgG в большинстве случаев
Изолированные монофазные синдромы с клиническими проявлениями, не похожими на РС			
Острый рассеянный энцефаломиелит	ЦНС, спинной мозг (многоочаговый, диссеминированный)	Монофазное (реже многофазное и рецидивирующее). Возможно выздоровление без последствий	Характерно: постинфекционный; встречается чаще у детей; затронуто серое вещество мозга
Острый геморрагический лейкоэнцефаломиелит (тип Херста)		Монофазное, часто фатальное	Очень редкий вариант
Идиопатический поперечный миелит	Спинальный мозг	Монофазное	Отрицательные AQP4-IgG
Другие рецидивирующие воспалительные заболевания, не похожие на РС			
Хронический рецидивирующий воспалительный оптический неврит	Зрительный нерв	Рецидивирующее	Имеется положительный ответ на стероиды и рецидив при сокращении их дозы

Предполагается, что обострение и развитие ряда аутоиммунных заболеваний сезонно. Факторы, находящиеся в этой связи под подозрением, — уровень витамина D и мелатонина. Содержание этих биорегуляторов в крови находится на низком уровне в весеннее время, в тот же период, когда регистрируется высокая частота РС [14].

Ранние исследования выявили роль некоторых инфекций в инициации аутоагрессии при РС. Обсуждаются четыре механизма демиелинизации: макрофаг-ассоциированный; антитело-индуцированный; связанный с дистальной олигодендроглиопатией; обусловленный первичной олигодендроцитарной дегенерацией. Общая черта этих

механизмов — развитие воспаления с участием активированных Т-клеток, макрофагов и микроглии [15]. Долгое время активированным аутореактивным CD4⁺ Т-хелперам отводилась роль триггера в развитии воспаления в ЦНС. Помимо дефектов в селекции и созревании Т-клеток в тимусе было предложено еще два возможных механизма их вовлечения в процесс: молекулярная мимикрия и активация аутореактивных Т-лимфоцитов под влиянием суперантигенов. Феномен молекулярной мимикрии, на существование которого в природе впервые указал автор теории симбиогенеза, выпускник Санкт-Петербургского университета ботаник-эволюционист Константин Сергеевич Мережковский (1855–1921), заключается в гомологии аутоантигенов и антигенов инфекционных агентов, имеющих сходные пептидные последовательности. К потенциальным антигенам-мишеням относят белки миелина, наиболее изученными среди которых являются основной белок миелина, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, протеолипидный протеин и миелин-ассоциированный гликопротеин [16].

Подтверждением гипотезы молекулярной мимикрии послужил факт недавней идентификации пептида, гомологичного как капсидному белку VP1 парвовируса, так и человеческому цитокератину. Интересно, что он имеет сходство с эритроидным фактором транскрипции (GATA1), играющим существенную роль в мегакарио- и эритропоэзе. При этом парвовирус B₁₉ — этиологический агент не только эритемы новорожденных, но и аутоиммунных: апластической анемии, гепатита, артрита и других форм патологии у генетически предрасположенных лиц [17, 18]. В составе боррелий выявлена группа белков, объединенных под названием «общего антигена», близких по структуре таковым других бактерий и человека. Эти белки вызывают продукцию аутоантител при хроническом течении иксодовых клещевых боррелиозов. Недавно сообщалось, что поперечный миелит является распространенным проявлением нейроборрелиоза во время ранней диссеминированной фазы болезни Лайма. *Borrelia burgdorferi* выявлялась у некоторых больных при обострениях РС, что было связано с отсутствием иммуномодулирующего лечения [19]. *Campylobacter jejuni*, экспрессирующий на липополисахаридной стенке эпитопы, подобные ганглиозидам человека, является причиной-значимым инфекционным агентом при демиелинизирующих синдромах Гийена–Барре и Миллера–Фишера [20]. А стрептококковый пептид, обозначенный как NT4, содержит как Т-, так и В-клеточные эпитопы, перекрестно реагирующие с сердечным миозином. Введенный мышам, он вызывает молниеносный миокардит, сходный с вызванным вирусом Коксаки типа 3 [21].

Однако показано, что некоторые инфекции, в частности паразитарные, способны ингибировать аутоагрессию за счет ряда механизмов и в зависимости

от стадии ее прогрессирования. Аналогично гигиенической гипотезе, выдвинутой в 1989 г. D. P. Strachan, можно объяснить возрастание частоты развития патологического аутоиммунитета снижением микробной антигенной нагрузки. Результатом является уменьшение возможности переключения Th2-клеточного ответа, балансирующего Th1-клеточный ответ, вовлеченный во многие аутоиммунные заболевания. Мощными модуляторами иммунной системы хозяина являются гельминты. Они индуцируют Т-лимфоциты, продуцирующие противовоспалительные цитокины, и угнетают Т-лимфоциты с противоположными свойствами, ввиду чего дегельминтизация населения эпидемиологически сопряжена с нарастанием частоты аутоиммунной патологии [15]. Показано, что такие продукты *Schistosoma mansoni*, как растворимый глистный (SWA) и яичный (SEA) антигены могут предотвратить развитие сахарного диабета 1-го типа, Th1-опосредованного заболевания, у NOD-мышей. SEA индуцирует продукцию IL-10 дендритными клетками вместе со снижением продукции IL-12 [22]. Также эти секреторно-эксреторные продукты гельминтов увеличивают число инвариантных естественных киллеров (iNKT) *in vivo*. Вместе с тем они вызывают производство IL-25, ингибирующего ответа Th17. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) опосредуется во многом именно продуктами Th17-лимфоцитов [1]. Существует большой интерес к терапевтическому использованию очищенных молекул, полученных из паразитов. Исследования на животных показали, что некоторые из продуктов гельминтов эффективны в предотвращении ряда аутоиммунных заболеваний (волчаночный нефрит, височный артериит и др.) [23], а также бронхиальной астмы у грызунов [24].

В 2019 г. учеными из Лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ впервые в мире продемонстрирована терапевтическая и профилактическая эффективность препарата на основе секреторно-эксреторного продукта гельминтов — тафтсинфосфорилхолина при заболевании ЦНС — на модели аналога РС — ЭАЭ у мышей [23].

Тем не менее подобные факты не объясняют многих других примеров подавления аутоиммунитета при инфекциях, например неясно, как именно *Mycobacterium spp.* предотвращает развитие аутоиммунного сахарного диабета у мышей на поздних стадиях, так как при этом производятся провоспалительные цитокины. Предполагается, что ведущую роль здесь играют макрофаги 2-го типа или регуляторные Т-клетки. Во всяком случае, энцефалитогенные Т-клетки после микобактериальной инфекции обеспечивают защиту от ЭАЭ [22].

Наряду с этим существуют доказательства важной роли В-клеток в патогенезе РС, о чем свидетельствует их идентификация в спинномозговой жидкости, мягкой мозговой оболочке и паренхиме мозга.

Они принимают участие в развитии адаптивного иммунитета и аутоиммунных нарушений как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток, эктопический лимфонеогенез и выработку цитокинов, а не только в качестве эффекторных клеток, предшественников антитело- и аутоантитело-продуцирующих плазматических клеток или В-клеток памяти [16].

Есть данные, свидетельствующие о том, что микробиом или кишечная флора могут модулировать воспалительные реакции хозяина, в том числе аутоиммунные [24].

«Спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств» (NMOSD) — термин, введенный в 2007 г. и включающий в себя и серонегативные по AQP4-IgG случаи, — демиелинизирующие заболевания, характеризующиеся селективным поражением зрительных нервов и спинного мозга при относительной интактности головного мозга. При этом на магниторезонансных томограммах (МРТ) головного мозга либо не выявляется никаких патологических изменений, либо они неспецифичны. Очаг поражения в спинном мозге имеет центральную или дорсальную локализацию с вовлечением как серого, так и белого вещества (рис. 3) [8].

В 2015 г. международной группой по диагностике ОМ (IPND) были разработаны критерии, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Диагностические критерии ОМ

При наличии AQP4-IgG	1. Не менее одного основного клинического проявления. 2. Положительный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов — клеточной презентации антигена (cell-based assay). 3. Исключение альтернативных диагнозов
При отсутствии AQP4-IgG либо неизвестном статусе	1. Не менее двух основных клинических проявлений, явившихся результатом одного или нескольких клинических обострений и соответствующих всем характеристикам: а) как минимум одно клиническое проявление должно относиться к оптическому невриту, острому продольному распространенному поперечному миелиту либо синдрому area postrema; б) диссеминация по месту (два или более различных клинических проявлений, относящихся к категории основных); в) соответствие дополнительным требованиям к МРТ. 2. Отрицательный тест на AQP4-IgG либо невозможность его проведения. 3. Исключение альтернативных диагнозов

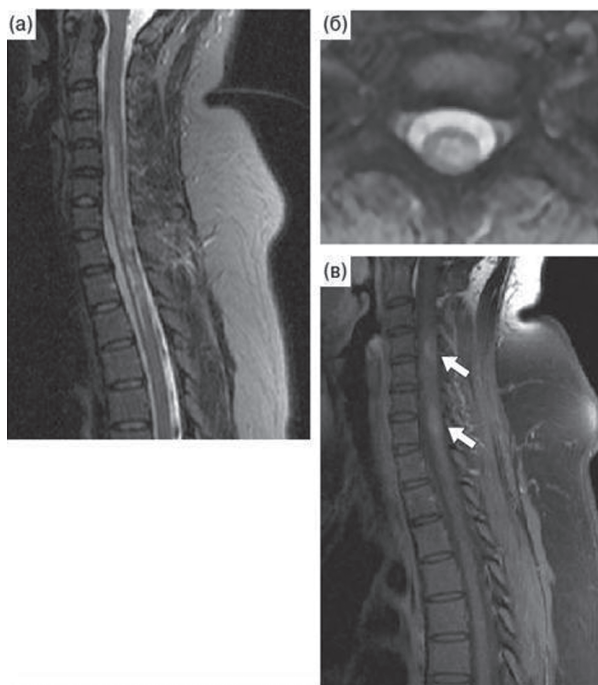


Рис. 3. МРТ шейного и верхнегрудного отделов спинного мозга в режиме T2 в сагиттальной (а) и аксиальной (б) проекциях и в режиме T1 после введения контрастного вещества в сагиттальной проекции (в) у пациента с ОМ. Интрамедуллярно, на уровне тел позвонков С3–Т4 определяется протяженная зона с нечеткими контурами, неоднородно повышенной интенсивностью МР-сигнала в режиме T2, занимающая более половины поперечника спинного мозга и частично накапливающая контрастное вещество (указано стрелками) [1]

Основные клинические синдромы NMOSD:

- Неврит зрительного нерва.
- Острый миелит.
- Синдром area postrema: эпизод икоты или тошноты/рвоты, который не объясняется иными причинами.
- Острый стволовой синдром.
- Симптоматическая нарколепсия или острый дисцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных очагов поражения.
- Симптоматический церебральный синдром с наличием на МРТ типичных очагов поражения [25].

Доля данной формы патологии от всех ВДЗ среди представителей европеоидной расы невелика (1–5%) в отличие от Юго-Восточной и Восточной Азии, где ОМ встречается намного чаще (27–28%). Однако многие случаи ОМ нередко ошибочно трактуются как РС, рецидивирующий поперечный миелит либо рецидивирующий ретроульбарный неврит, в связи с чем вышеназванные статистические показатели вряд ли адекватно отражают истинную частоту болезни.

Дебют заболевания колеблется от детского до пожилого возраста со снижением частоты после 50 лет. Средний возраст пациентов с впервые диагностированным эпизодом заболевания — 35–41 год при рецидивирующем типе течения и 29 лет — при

монофазном. Женщины болеют гораздо чаще (85% случаев). При монофазном типе соотношение мужчин и женщин приближается к 1 : 1 [3]. Заболевание развивается спорадически, хотя описано несколько семейных случаев.

Выделено шесть типов поражения нервной системы, предполагающих наличие различных патогенетических механизмов с вероятным участием в процессе различных типов аутоантител [26].

Антитела к AQP4 выявляются у 50–90% больных [11]. Патогенетическая роль данных аутоантител заключается в их комплемент-зависимой цитотоксичности, приводящей к гибели астроцитов. Предполагают, что они также могут менять презентацию антигенов астроцитами. В плазме крови концентрация этих аутоантител в 500 раз выше, чем в ЦСЖ. Возможно, их образование происходит на периферии, а в ЦНС они попадают вторично. Одной циркуляции в крови аутоантител недостаточно для формирования повреждений, характерных для ОМ. Это подтверждается их обнаружением в сыворотке крови больных не только во время обострений, но и в период ремиссии [3].

У некоторых AQP4-IgG-серонегативных пациентов описаны аутоантитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG). Также выявлены пациенты, серопозитивные по обоим типам антител [27]. Тем не менее сосуществование разных аутоантител при одном и том же случае заболевания — все еще дискуссионный вопрос [28]. Имеется точка зрения, что анти-MOG синдром является самостоятельным заболеванием. Ключевыми проявлениями для его выделения могут служить: двусторонний отек и продольно-распространенный миелит со склонностью к мозговому конусу, связанные с «псевдодилатацией» эпендимального канала [29]. В крови анти-AQP4-IgG-положительных пациентов обнаружено снижение уровня C₃ и C₄-компонентов комплемента. С другой стороны, у пациентов, имеющих MOG-IgG, были увеличены уровни C₃ [30]. Данные аутоантитела были найдены у больных с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом [31], острым диссеминированным энцефаломиелитом [32], асептическим менингитом [33], оптическим невритом и внутричерепной гипотензией [34]. Они могут присутствовать у больных стероид-чувствительной энцефалопатией, связанной с аутоиммунным тироидитом (энцефалопатией Хасимото) [35]. Анализ лабораторных данных группы пациентов с РС показал наличие MOG-IgG1 в низком титре у небольшого числа больных [36]. Описано совместное присутствие AQP4-IgG и аутоантител к нейрофасцину-155, повреждающих перехваты Ранвье и в большей степени ответственных за демиелинизацию периферических нервов. Они были идентифицированы при РС, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии и синдроме Гийена-Барре [37]. Исследуются аутоантитела к фло-

тиллину, которые встречались при серонегативном ОМ и у больных РС [38]. В 2015 г. получены сведения об участии коннексина-23 и AQP1-IgG в патогенезе ОМ [26].

У японских пациентов описано при ОМ совместное присутствие различных аутоантител, характерных для иных системных и органоспецифических аутоиммунитетов (антинуклеарных anti-SS-A и anti-SS-B, свойственных синдрому Шёгрена; антител к рецепторам тиротропного гормона, тироглобулину и тиропероксидазе, типичных для аутоиммунных поражений щитовидной железы). Кроме того, сообщается об ассоциации анти-SS-A с AQP4-IgG-положительным NMOSD. Однако обнаружение других аутоантител вместе с анти-MOG-IgG является редким [39].

Антитела к глиальному фибриллярному белку, вызывающие также астроцитопатию, были обнаружены в 2016 г. при обширном поперечном миелите и атипичных формах ОМ. Проявлениями, более характерными для данной формы ОМ, служили экстрапиальные симптомы, в то время как AQP4-IgG-положительному миелиту иногда предшествуют симптомы *area postrema*. Поражения, вызываемые аутоантителами к данному белку, оказались менее грубыми и с меньшим отеком спинного мозга [40].

Олигоклональные IgG выявляются при РС в 95% случаев. Однако данный показатель неспецифичен и встречается при инфекционных заболеваниях ЦНС и системных заболеваниях соединительной ткани [3].

Растет число сообщений об участии цитокинов и хемокинов в патогенезе ОМ. Так, уровни Th2-связанных цитокинов IL-5, IL-13 и цитокинов Th17-зависимого ряда, а именно IL-6, IL-17, повышены в ЦСЖ и сыворотке крови больных. Некоторые факты указывают на то, что металлопротеиназа-2 и IL-6 являются «виновниками» нарушения целостности гематоэнцефалического барьера при ОМ [41].

Широко признано, что ОМ может сосуществовать с множеством аутоиммунных заболеваний: в частности такими, как синдром Шёгрена, системная красная волчанка, генерализованная миастения, тироидит Хасимото, реже — анти-NMDA-рецепторный энцефалит и иммунная тромбоцитопеническая пурпура [42]. Описан случай анти-NMDA-рецепторного аутоиммунного энцефалита с нетипичной клинической картиной, которую можно считать согласующейся с серонегативным ОМ. Возможно, это результат действия синергичных аутоантител [43]. У пациентов с поражениями в перивентрикулярном белом веществе и височных долях полушарий (например, при РС) возможно развитие психических расстройств, обусловленных, вероятно, воспалительным процессом, опосредованным аутоиммунной реакцией [44].

Недавние исследования показали, что ОМ (как и аутоиммунные лимбические энцефалиты) может

сочетаться с тератомой яичника, аденокарциномой легких, раком молочной железы, раком пищевода (что дает основание предположить паранеопластическую природу ОМ), а также с инфекционными заболеваниями, в том числе синдромом приобретенного иммунодефицита, туберкулезом и нейросифилисом [45]. Иммунотерапия опухолей, основанная на ингибиторах контрольных точек Т-лимфоцитов, может являться причиной аутоиммунной патологии, поскольку тормозные регуляторные молекулы последних — CTLA4 и PD1 — сдерживают активацию аутореактивных Т-клеток. Среди аутоиммунных осложнений такого лечения встречаются генерализованная миастения, энцефалит, асептический менингит, тиреоидит, миокардит, весьма часто — гипопизит и др. [46] Отметим, что аденогипофиз расположен у перекреста зрительных нервов. Вторичное развитие ОМ в условиях аутоиммунного лимфоцитарного гипопизита с его гиперпролактинемией, ввиду этих анатомических взаимоотношений, а также стимулирующего действия пролактина на аутоиммунитет, выглядит весьма вероятным. Было описано несколько случаев, когда ОМ определенно представлял собой паранеопластический синдром [47].

Некоторые признаки, используемые для дифференциальной диагностики ОМ и РС, собраны в табл. 3.

Наиболее курабельным заболеванием группы ВДЗ является РС. Стоимость годичного курса лечения одним из оригинальных ПИРС составляет в текущих ценах не менее 480 тыс. руб. Более того, если для РС существует группа иммуномодулирующих препара-

тов, которые снижают темпы инвалидизации пациентов, то для лечения других ВДЗ разработаны только тактика купирования острых состояний и симптоматическая терапия. Стандартное лечение в остром периоде может включать кортикостероиды в виде пульс-терапии, плазмаферез, внутривенные иммуноглобулины, нейропротекторы. Но не менее 20% пациентов не реагируют на лечение. Возможно, при высоких титрах аутоантител с помощью плазмафереза нельзя быстро и эффективно добиться их удаления, тем более из ЦСЖ. Кроме того, невозможно исключать наличие синергических антител и интрацельную продукцию новых аутоантител взамен устранимых. Истощение комплемента развивается при этом методе терапии быстро, но он может быстро и восстанавливаться [48].

NMOSD уже на ранних стадиях нуждаются в агрессивной терапии иммуносупрессорами для предотвращения обострений, а интерфероны-β, успешно применяемые при РС из-за способности понижать проникновение лимфоцитов в ЦНС, могут ухудшать их течение, так как обладают общим адъювантоподобным действием [49]. Возможные побочные эффекты заставляют искать новые препараты.

Терапевтические моноклональные антитела в зависимости от механизма действия и мишеней, на которые они направлены, разделяют на несколько групп, указанных в табл. 4 [50]. В настоящее время инебилизумаб проходит IIb фазу клинических исследований при ОМ. Он может обеспечить целенаправленную атаку на В-клетки при сохранности общего иммунитета [51]. Стимуляция ремиелинизации при РС связана с разработкой новых препаратов анти-

Таблица 3

Дифференциальный диагноз ВДЗ [3]

Признаки	ОМ	РС
Предшествующая инфекция или иммунизация	Вариабельно	
Пол (женщины : мужчины)	9 : 1	2 : 1
Средний возраст начала заболевания, годы	39	29
Миелит	Подострый, симметричный	Подострый, асимметричный
Симптомы	Оптический неврит, миелит	Разнообразие клинических симптомов, диссеминация в пространстве и времени
Начало и течение	Острое начало в 100% случаев, 80–90% — рецидивирующее, 10–20% — монофазное	10–15% — прогрессирующее течение, 85% — ремиттирующее, 50% — переход во вторично- прогрессирующее
Находки при МРТ: головного мозга	В дебюте нет очагов, 10% — гипоталамус, ствол, III и IV желудочки	Перивентрикулярные и субкортикальные очаги
спинного мозга	Протяженность очагового поражения более 3 сегментов, центральная локализация	Протяженность очагового поражения не более 1–2 сегментов, периферическая локализация
ЦСЖ	Плейоцитоз нейтрофильный (при бактериальной этиологии) >50 кл/мл ³ (возможен и лимфоцитарный плейоцитоз — при вирусной инфекции) Олигоклональные комплексы 15–30%	Плейоцитоз лимфоцитарный <50 кл/мл ³ . Олигоклональные комплексы 85–90%
Связанные с ОМ аутоантитела	+	–

Группы терапевтических моноклональных антител

Вид антител	Мишень	Препарат	Нозологическая единица
Анти-T- и B-клеточные	CD52	Алемтузумаб	РС
Анти-B-клеточные	CD20	Окрелизумаб, офатумумаб, ублитуксимаб	
		Ритуксимаб	ОМ
	CD19	Инебилизумаб	
Против компонентов системы комплемента	C5	Экулизумаб	
Антицитокиновые	IL-6R	Тоцилизумаб	РС
	GM-CSF	MOR103	
Против молекул адгезии	α4-интегрин	Натализумаб	

тел: anti-LINGO, человеческий иммуноглобулин M (rHlgM22). Некоторые препараты (диметилфумарат, идебенон, биотин) перспективны для устранения митохондриальной дисфункции, являющейся ключевым механизмом аксональной дегенерации. Уменьшению энергетического дефицита в аксоне и нейроне способствуют препараты, влияющие на перераспределение ионных каналов (ламотриджин, амилорид, фампридин) [52].

Таким образом, с течением времени появляются новые методы верификации редких форм ВДЗ, уточняются критерии диагностики их наиболее распространенных разновидностей, что позволяет с боль-

шей эффективностью дифференцировать каждое заболевание. При наличии у больного клинических проявлений доминирующего неврита зрительного нерва в сочетании с поражением спинного мозга и малой эффективности ПИТРС необходимо исключить заболевания спектра оптиконейромиелита с определением уровня антител к AQP4-IgG. О редких заболеваниях спектра ВДЗ и их диагностических критериях следует помнить. Ведь, по словам корифея отечественной медицины Сергея Петровича Боткина (1832–1889), врач не ставит диагнозов тех болезней, о существовании которых он не знает или забыл [53].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Zaccone P., Burton O. T., Cooke A. Interplay of parasite-driven immune responses and autoimmunity. *Trends Parasitol.* 2008; 24 (1): 35–42.
- Гончарова З. А., Погребнова Ю. Ю., Ярош Н. М. Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы: современный взгляд на классификацию, опыт создания регистра. *Практическая медицина.* 2018; 16 (10): 30–4. [Goncharova Z. A., Pogreb-nova Yu. Yu., Yarosh N. M. Idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the Central nervous system: modern view on classification, experience of making a register. *Prakticheskaya meditsina.* 2018; 16 (10): 30–4. (In Russian)]
- Симанив Т. О., Васильев А. В., Воробьева А. А., Захарова М. Н., Переседова А. В. Алгоритм диагностики оптиконевромиелита (болезнь Девика). *Нервные болезни.* 2014; 2: 6–11. [Simaniv T. O., Vasiliev A. V., Vorob'eva A. A., Zakharova M. N., Peresedova A. V. Diagnostic algorithm for optoneuromyelitis (Devic disease). *Nervnye bolezni.* 2014; 2: 6–11. (In Russian)]
- Jarius S., Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *Journal of Neuroinflammation.* 2013; 10: 8. URL: <http://www.jneuroinflammation.com/content/10/1/8>
- Schanz F. Ueber das Zusammenvorkommen von Neuritis optica und Myelitis acuta. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1893; 19: 615–7. (In German)
- Devic E. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull. Med.* 1894; 8: 1033–4.
- Brochet B. *Neuropsychiatric symptoms of inflammatory demyelinating diseases.* London: Springer; 2015.
- Бакулин И. С., Васильев А. В., Брюхов В. В. Дифференциальная диагностика миелитов при демиелинизирующих заболеваниях. *Нервные болезни.* 2015; 4: 9–17. [Bakulin I. S., Vasiliev A. V., Bryukhov V. V. Differential diagnosis of myelitis in demyelinating diseases. *Nervnye bolezni.* 2015; 4: 9–17. (In Russian)]
- Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* 2018; 17: 162–73.
- Lattanzi S., Logullo F., Cagnetti C., Bella P. D., Silvestrini M. Progressive multifocal myelopathy or multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.08.015> (accessed 15.08.19).
- Пономарев В. В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Минск: Беларус. навука; 2010. [Ponomarev V. V. Auto-immune diseases in neurology. Minsk: Belarus. Navuka Publisher; 2010. (In Russian)]
- Rodriguez Y., Vatti N., Ramirez-Santana C., Chang C., Mancera-Paez O., Gershwin M. E., Anaya J.-M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. *Journal of Autoimmunity.* 2019; 102: 8–37.
- Küçükali C. İ., Kürtüncü M., Çoban A., Çebi M., Tüzün E. Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review. *Neuromolecular Med.* 2015; 17: 83–96.
- Siuko M., Kivelä T. T., Setälä K., Tienari P. J. The clinical spectrum and prognosis of idiopathic acute optic neuritis: A longitudinal study in Southern Finland. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2019; 35: 215–20.
- Шмидт Т. Е. Эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика рассеянного склероза и оптикомиелита [по материалам совместного конгресса Американского и Европейского комитетов по изучению рассеянного склероза. Сентябрь 2014, Бостон, США].

- Неврологический журнал. 2015; 20 (1): 49–57. [Shmidt T. E. Epidemiology, pathogenesis, symptoms and differential diagnosis of multiple sclerosis and neuromyelitisoptica [based on a joint congress of the American and European Committees for the Study of Multiple Sclerosis. MSJ, 2014, V. 20, S1]. Neurological Journal. 2015; 20 (1): 49–57. (In Russian)]
16. Толпева О. А., Захарова М. Н. Диагностическое значение антител к белкам миелина при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы. Нейрохимия. 2017; 34 (2): 108–17. [Tolpeeva O. A., Zakharova M. N. The Diagnostic Significance of Antibodies to Myelin Proteins in Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. *Nejrohimiya*. 2017; 34 (2): 108–17. (In Russian)]
 17. Doria A., Zampieri S., Sarzi-Puttini P. Exploring the complex relationships between infections and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2008; 8: 89–91.
 18. Young N. S., Brown K. E. Mechanisms of disease: parvovirus B19. *New Engl. J. Med.* 2004; 350 (6): 586–97.
 19. Rodríguez Y., Rojas M., Gershwin M. E., Anaya J. M. Tick-borne diseases and autoimmunity: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2018; 88: 21–42.
 20. Varki A. Are humans prone to autoimmunity? Implications from evolutionary changes in hominin sialic acid biology. *Journal of Autoimmunity*. 2017; 83: 134–42.
 21. Huber S. A. Autoimmunity in myocarditis: relevance of animal models. *Clinical immunology and immunopathology*. 1997; 83 (2): 93–102.
 22. Cooke A., Zaccane P., Raine T., Phillips J. M., Dunne D. W. Infection and autoimmunity: are we winning the war, only to lose the peace? *TRENDS in Parasitology*. 2004; 20 (7): 316–21.
 23. Novikova N. S., Diatlova A. S., Derevtsova K. Z., Korneva E. A., Fedotkina T. V., Ostrinski Y., Abraham L., Quinn S., Segal Y., Churilov L. P., Blank M., Shoenfeld Y., Aharoni R., Amital H. Tuftsin-phosphorylcholine attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2019; 337: 577070.
 24. Zaccane P., Cooke A. Infectious triggers protect from autoimmunity. *Seminars in Immunology*. 2011; 23: 122–9.
 25. Kanikannan M. A., Arepareddy P. K., Mathukumalli N. L., Sireesha Y., Kandadai R. M., Jabeen A. S., Suryaprabha T., Borgohain R. Validation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders in a cohort of South Indian patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019; 35: 164–9.
 26. Masaki K. Early disruption of glial communication via connexin gap junction in multiple sclerosis, Baló's disease and neuromyelitis optica. *Neuropathology*. 2015; 35 (5): 469–80.
 27. Yan Y., Li Y., Fu Y., Yang L., Su L., Shi K., Li M., Liu Q., Borazanci A., Liu Y., He Y., Bennett J. L., Vollmer T. L., Shi F.-D. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. *Science China Life Sciences*. 2015; 59 (12): 1270–81.
 28. Papadopoulos M., Verkman A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (6): 535–44.
 29. Denève M., Biotti D., Patsoura S., Ferrier M., Meluchova Z., Mahieu L., Herand F., Vignale C., Deschamps R., Gout O., de Champfleur N. M., Aygnac X., Dallièrre C. C., Labauge P., Dulau C., Tourdias T., Dumas H., Cognard C., Bonneville F. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *Journal of Neuroradiology*. 2019; 46 (5): 312–8.
 30. Chuan Q., Bo C., Rana T., Man C., Xue M., Kea S., Long-Jun W., Wei W., Bi-Tao B., Dai-Shia T. The clinical value of complement proteins in differentiating AQP4-IgG-positive from MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019; 35: 1–4.
 31. Aoe S., Kokudo Y., Takata T., Kobara H., Yamamoto M., Touge T., Deguchi K., Masaki T. Repeated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis coexisting with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases: A case report. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019; 35: 182–4.
 32. Bellinva A., Pastò L., Razzolini L., Fratangelo R., Prestipino E., Fonderico M., Tudisco L., Amato M. P. The clinical spectrum of anti-MOG associated acquired demyelinating disorders: Three case-reports. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019; 33: 51–4.
 33. Nagabushana D., Shah R., Pendharkar H., Agrawal A., Kulkarni G. B., Rajendran S., Alladi S., Mahadevan A. MOG antibody seropositive aseptic meningitis: A new clinical phenotype. 2019; 333. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.05.001> (accessed 15.08.19).
 34. Haddad N., Roussel B., Pelcovits A., Rizvi S. Optic neuritis, encephalitis and leptomeningeal enhancement in a patient with anti-MOG antibodies: A case study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019; 34: 14–6.
 35. Chen K. A., Brilot F., Dale R. C., Lafferty A. R., Andrews P. I. Hashimoto's encephalopathy and anti-MOG antibody encephalitis: 50 years after Lord Brain's description. *Eur. J. Paediatric. Neurol.* 2017; 21: 898–901.
 36. Lopez-Chiriboga S., Pittock S. J., Weinschenker B. G., Chen, J. J., Flanagan E. Testing for myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody (MOG-IgG) in typical MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019; 35: 34–5.
 37. Jia K., Zhang X., Zhang L. J., Li L. M., Qi Y., Yi M., Zhang C., Yang C. S., Yang L. Anti-neurofascin-155 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of Neurological Sciences*. 2019; 398: 16–8.
 38. Hahn S., Trendelenburg G., Scharf M., Denno Y., Brakopp S., Teegen B., Probst C., Wandinger K. P., Buttman M., Haarmann A., Szabados F., Vom Dahl M., Kümpfel T., Eichhorn P., Gold H., Paul F., Jarius S., Melzer N., Stöcker W., Komorowski L. Identification of the flotillin-1/2 heterocomplex as a target of autoantibodies in bona fide multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*. 2017; 14 (1): 123.
 39. Ishikawa H., Kezuka T., Shikishima K., Yamagami A., Hiraoka M., Chuman H., Nakamura M., Hoshi K., Goseki T., Mashimo K., Mimura O., Yoshitomi T., Tanaka K. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Optic Neuritis in Japan. *Ophthalmology*. 2019; 126 (10): 1385–98.
 40. Sechi E., Morris P. P., McKeon A., Pittock S., Hinson S., Weinschenker B., Aksamit A. J., Krecke K. N., Kaufmann T. J., Jolliffe E. A., Zalewski N. L., Zekeridou A., Wingerchuk D. M., Jitrapaikulsan J., Flanagan E. P. Glial fibrillary acidic protein IgG related myelitis: characterisation and comparison with aquaporin-4-IgG myelitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2019; 90 (4): 488–90.
 41. Hou M. M., Li Y. F., He L. L., Li X. Q., Zhang Y., Zhang S. X., Li X. Y. Proportions of Th17 cells and Th17-related cytokines in neuromyelitisoptica spectrum disorders patients: A meta-analysis. *International Immunopharmacology*. 2019; 75: 10579.
 42. Tao S., Zhang Y., Ye H., Guo D. AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) coexisting with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis: A case report and literature review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019; 35: 185–92.
 43. Krueger M. C., Koch T. K., Bourdette D. N., Chabas D., Waubant E., Mueller S., Moscarello M. A., Dalmau J., Wolter R. L., Adamus G. NMDA receptor encephalitis mimicking seronegative neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010; 74 (18): 1473–5.
 44. Bergink V., Gibney S. M., Drexhage H. A. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry*. 2014; 75 (4): 324–31.
 45. Chen H. Q., Zhang Y., Wang S. B., Song Y. N., Bai M. S., Liu K. D., Zhu M. Q. Concurrent aquaporin-4-positive NMOSD and neurosyphilis: A case report. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019; 34: 137–40.

46. Kumar N., Abboud H. Iatrogenic CNS demyelination in the era of modern biologics. *Mult. Scler.* 2019; 25 (8): 1079–85.
47. Zekeridou, A., Lennon, V. A. Neurologic autoimmunity in the era of checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. *Mayo Clinic proceedings.* 2019; 94 (9): 1865–78.
48. Bonnan M., Mejdoubib M., Cabre P. Fulminant and fatal onset of pan-aquaporinopathy. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2019; 34: 116–8.
49. Chen J. J., Pittock S. J., Flanagan E. P., Lennon V. A., Bhatti M. T. Optic neuritis in the era of biomarkers. *Survey of Ophthalmology.* 2019: S0039-6257(19)30246-2.
50. Захарова М. Н. Моноклональные антитела в неврологии: реалии и перспективы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12: 99–104. [Zakharova M. N. Monoclonal antibodies in neurology: current state and future development. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018; 12: 99–104. (In Russian)]
51. Silbermann E., Bourdette D. A new era for neuromyelitis optica spectrum disorder. *The Lancet.* 2019. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31878-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31878-1) (accessed 05.09.19).
52. Захарова М. Н. Патогенетические основы современной терапии рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2018; 118 (8): 139. [Zakharova M. N. Pathogenetic principles of modern treatment of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova.* 2018; 118 (8): 139. (In Russian)]
53. Боткин С. П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. Т. 1–2. М.: Медгиз; 1950. [Botkin S. P. Course of Clinical Internal Medicine and Clinical Lectures. Vol. 1–2. Moscow: Medgiz Publisher; 1950. (In Russian)]

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Юлия Александровна — магистр биологии, биолог, Сектор биобанкирования и трансляционной медицины организационно-методического отдела по медицинской реабилитации, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9 лит. б., аспирант СПбГУ, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, В. О., Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(904)3431520, e-mail: mlle.julie.makarova@yandex.ru

Тибкина Людмила Михайловна — докт. мед. наук, профессор кафедры нейрохирургии и неврологии, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, В. О., Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(961)8026241, эл. почта: lmtibekina@mail.ru

Чурилов Леонид Павлович — канд. мед. наук, доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), член-корреспондент Международной академии наук высшей школы, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Автор, ответственный за переписку

Чурилов Леонид Павлович
Контактный тел.: +7(812)3260326(*5215)
e-mail: elpach@mail.ru

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declare no conflict of interest.

This work was supported by a grant of the Government of the Russian Federation (agreement No. 14.W03.31.0009 of February 13, 2017) on the allocation of a grant for state support of scientific research conducted under the supervision of leading scientists.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Makarova Yuliya A. — M. S. (Biology), biologist of the Department of Biobanking and Translational Medicine, City Hospital N 40, 9 lit. b, Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706, postgraduate student of St. Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk., V. O., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(904)3431520, e-mail: mlle.julie.makarova@yandex.ru

Tibekina Lyudmila M. — M. D., D. Sci. (Medicine), Professor of the Neurosurgery and Neurology Department, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk., V. O., Saint Petersburg, 199034, Russia, cont. phone: +7(961)8026241, e-mail: lmtibekina@mail.ru

Churilov Leonid P. — M. D., Ph. D. (Medicine), Assoc. Prof., Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Corr. Member of International Higher School Academy of Sciences, Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, Deputy-chief of the Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, leading research scientist at the Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, bld. 2–4, Ligovskiy av., Saint Petersburg, Russia, 191036, cont. phone: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Corresponding author

Churilov Leonid P.
Contact phone: +7(812)3260326(*5215)
e-mail: elpach@mail.ru