

СОЧЕТАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ ЛЕБЕРА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Прохоров Д.Е.¹, Набиев Ш.Р.¹, Жетишев Р.Р.^{2,3}, Жетишева И.С.⁴, Воскресенская О.Н.¹

¹«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

³Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Россия

⁴Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение сочетания наследственной оптической невропатии Лебера (НОНЛ) и рассеянного склероза (РС) у 19-летней пациентки. Начальные симптомы заболевания проявились в виде безболезненной потери зрения на правый глаз в течение двух недель. Через 2 месяца присоединилось нарушение зрения на левый глаз. МРТ головного мозга и спинного мозга выявило изменения, характерные для РС. При анализе цереброспинальной жидкости был выявлен олигоклональный интратекальный синтез антител (2-й тип синтеза). Несмотря на проведенную пульс-терапию метилпреднизолоном и высокообъемный плазмаферез, улучшения зрения не наблюдалось. Течение оптической невропатии было нетипичным для РС и была заподозрена наследственная оптическая невропатия Лебера (НОНЛ). Генетический анализ на мутацию *m.11778G > A* в гене *MT-ND4* подтвердил этот диагноз. Данное наблюдение демонстрирует необходимость дальнейшего изучения вопросов коморбидности РС с НОНЛ и, возможно, общих патофизиологических механизмов развития двух этих заболеваний.

Ключевые слова: рассеянный склероз, наследственная оптическая невропатия Лебера, оптический неврит, митохондриальные наследственные заболевания

Для цитирования: Прохоров Д.Е., Набиев Ш.Р., Жетишев Р.Р., Жетишева И.С., Воскресенская О.Н. Сочетание наследственной оптической невропатии Лебера и рассеянного склероза. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(4):38–43. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-4-38-43

Для корреспонденции: Прохоров Д.Е., e-mail: dm_prokhorov@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Прохоров Д.Е., <https://orcid.org/0000-0001-7149-726X>; e-mail: dm_prokhorov@mail.ru

Набиев Ш.Р., <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>

Жетишев Р.Р., <https://orcid.org/0000-0002-1266-5304>

Жетишева И.С., <https://orcid.org/0000-0001-9621-3411>

Воскресенская О.Н., <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

COMBINATION OF LEBER'S HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY AND MULTIPLE SCLEROSIS

Prokhorov D.E.¹, Nabiev Sh.R.¹, Zhetishev R.R.^{2,3}, Zhetisheva I.S.⁴, Voskresenskaya O.N.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova (Pirogov University), Moscow, Russia

³Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

⁴Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Abstract

In this article we present a clinical case of a combination of Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) and multiple sclerosis (MS) in a 19-year-old female patient. Initially disease manifested with painless vision loss in the right eye. Two weeks later, the patient experienced visual impairment in the second eye. MRI of the brain and spinal cord revealed lesions typical for MS. Laboratory examination revealed CSF oligoclonal bands (type 2 synthesis). Despite undergoing pulse therapy with methylprednisolone and plasma exchange, no improvement in vision was observed. The course of optic neuropathy was atypical for MS, leading to a suspicion of LHON. Genetic testing identified the mutation *m.11778G > A* in the *MT-ND4* gene, confirming the diagnosis. This case highlights the need for further investigation into the comorbidity of MS with LHON and the shared pathophysiological mechanisms underlying both diseases.

Key words: multiple sclerosis, Leber's hereditary optic neuropathy, optic neuritis, mitochondrial hereditary diseases

For citation: Prokhorov D.E., Nabiev Sh.R., Zhetishev R.R., Zhetisheva I.S., Voskresenskaya O.N. Combination of Leber's Hereditary Optic Neuropathy and Multiple Sclerosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(4):38–43. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-4-38-43

For correspondence: Prokhorov D.E., e-mail: dm_prokhorov@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Prokhorov D.E., <https://orcid.org/0000-0001-7149-726X>; e-mail: dm_prokhorov@mail.ru

Nabiev Sh.R., <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>

Zhetishev R.R., <https://orcid.org/0000-0002-1266-5304>

Zhetisheva I.S., <https://orcid.org/0000-0001-9621-3411>

Voskresenskaya O.N., <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Received 07.01.2025

Accepted 17.01.2025

Сокращения: АТФ — аденозинтрифосфат, ЗСОНМ — заболевания спектра оптиконевромиелита, МРТ — магнитно-резонансная томография, НОНЛ — наследственная оптическая невропатия Лебера, ОН — оптический неврит, ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, РС — рассеянный склероз.

Введение. Наследственная оптическая невропатия Лебера (НОНЛ) — наследуемое по материнской линии преимущественно моносимптомное митохондриальное заболевание, характеризующееся двусторонней безболевого подострой потерей зрения. Заболевание обычно дебютирует в молодом возрасте [1]. Известно, что у большинства пациентов с НОНЛ (90–95%) имеется одна из трех мутаций митохондриальной ДНК: m.11778G > A в гене MT-ND4, m.3460G > A в гене MT-ND1 и m.14484T > C в гене MT-ND6. Это гены, кодирующие субъединицы комплекса I дыхательной цепи [2]. У некоторых пациентов с НОНЛ обнаруживаются клинические проявления и изменения МРТ, характерные для рассеянного склероза (РС). Сочетание НОНЛ с РС иногда называют в литературе как «синдром Хардинг» — по имени профессора Аниты Хардинг, под руководством которой впервые была изучена и описана серия случаев комбинации данных заболеваний. Отмечается, что у большинства пациентов с синдромом Хардинг обнаруживается мутация m.11778G [3]. Изолированная НОНЛ поражает мужчин в 4–5 раз чаще, чем женщин. Средний возраст начала заболевания составляет 20–30 лет [4]. Напротив, сочетание НОНЛ с РС наблюдается преимущественно у женщин — примерно в 2/3 случаев. Причина различий в пенетрантности и фенотипе между полами остается неясной [5].

Клиническое наблюдение. Пациентка Ж., 19 лет. Считает себя больной с начала января 2023 г., когда отметила снижение зрения на правый глаз. В связи с этим пациентка обратилась к офтальмологу. При офтальмологическом осмотре была выявлена атрофия зрительного нерва справа. После консультации невролога выполнена МРТ головного мозга, где выявлены изменения, соответствующие демиелинизирующему заболеванию (рис. 1).

На T1-взвешенном постконтрастном изображении накопления контрастного препарата выявлено не было. При МРТ спинного мозга на шейном уровне также был выявлен очаг демиелинизации, протяженностью менее 1 сегмента, занимающий около

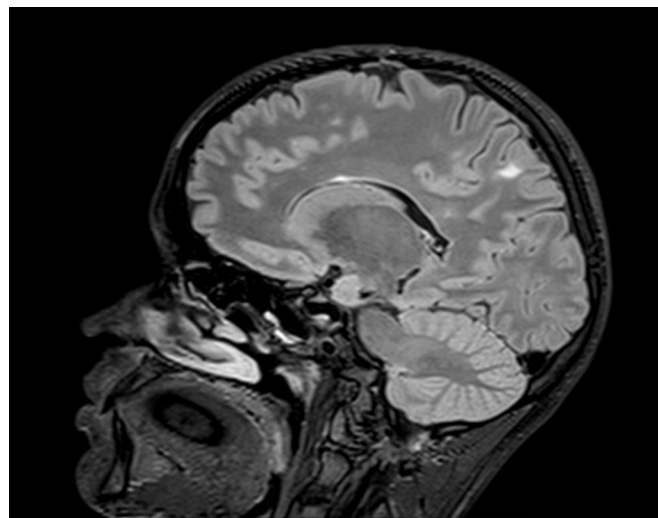


Рис. 1. МРТ головного мозга (FLAIR-изображение). Обнаруживаются очаги T2/FLAIR-гиперинтенсивного сигнала (очаги демиелинизации), расположенные перивентрикулярно и юкстакортикально (указаны стрелками)

Fig. 1. Brain MRI (FLAIR image). Foci of T2/FLAIR hyperintense signal (demyelinating lesions) are detected, located periventricularly and juxtacortically (indicated by arrows)

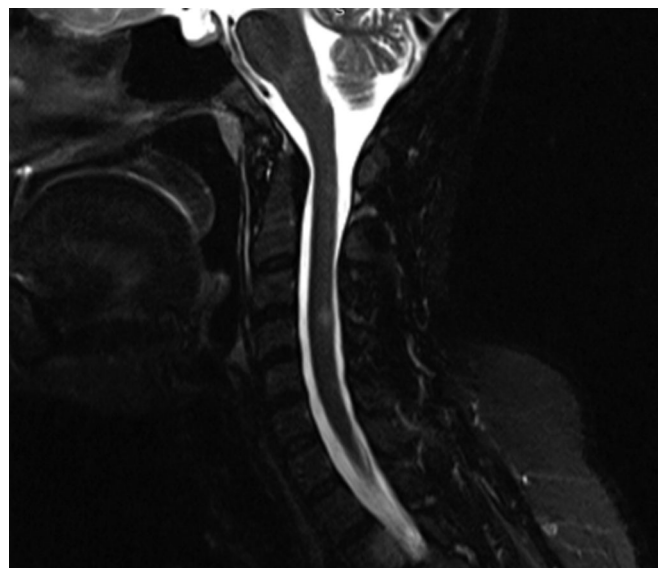


Рис. 2. МРТ шейного отдела спинного мозга (T2-взвешенное изображение). Обнаруживается очаг демиелинизации, расположенный на уровне сегментов C3-C4 (указан белой стрелкой)

Fig. 2. MRI of the cervical spinal cord (T2-weighted image). A demyelinating lesion is detected, located at the C3-C4 level (indicated by a white arrow).

половины поперечника спинного мозга, не накапливающий контрастный препарат (рис. 2).

Пациентка была госпитализирована в городскую клиническую больницу по месту жительства. В стационаре проведено дообследование. При МРТ глазниц выявлены сигнальные изменения на всем протяжении правого зрительного нерва с наличием участка, подозрительного на накопление контраста. Оптическая когерентная томография дисков зрительных нервов показала выраженное истончение слоя нервных волокон сетчатки и истончение слоя ганглиозных клеток сетчатки справа; выраженное истончение слоя ганглиозных клеток сетчатки слева, толщина слоя нервных волокон сетчатки в пределах нормы. Анализ цереброспинальной жидкости обнаружил интратекальный олигоклональный синтез IgG (2-й тип синтеза). Анализ на антитела к аквапорины — $4 < 1:10$ (соответствует нормальному значению). Пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 7000 мг в течение 7 дней без эффекта. В последующем пациентка стала отмечать постепенное снижение зрения на левый глаз. В марте 2023 г. повторно госпитализирована в стационар по месту жительства, вновь проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3000 мг. Клинического эффекта снова достигнуто не было. В апреле 2023 г. с жалобами на снижение зрения на оба глаза была госпитализирована в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. В неврологическом статусе при поступлении отмечалось выраженное снижение остроты зрения. Другой неврологической симптоматики выявлено не было. Проведено исследование зрительных вызванных потенциалов: латентный период волны P100 с левого глаза составил 180–190 мс (норма 109 мс), с правого глаза — форма ответа изменена, дифференцировать пики невозможно. Компьютерная периметрия выявила относительные и абсолютные центральные и парацентральные скотомы. Выполнен генетический анализ на наследственную оптическую невропатию Лебера — обнаружена мутация $m.11778G > A$ в гене MT-ND4. Установлен диагноз: рассеянный склероз, наследственная оптическая невропатия Лебера, связанная с мутацией в гене MT-ND4. Выполнено 3 сеанса высокообъемного плазмафереза — без существенного эффекта. Пациентка была выписана с рекомендацией приема идебенона — 3 мг три раза в сутки и терапии ПИТРС — в центре РС был назначен глатирамера ацетат. Через неделю пациентка отметила постепенное улучшение зрения на левый глаз. С мая 2023 г. по настоящее время не отмечает дальнейших изменений зрения. Какой-либо новой неврологической симптоматики у пациентки также не появилось.

Обсуждение. В дебюте заболевания у пациентки развилась картина безболезненной ОН, поразившей оба зрительных нерва в течение 3 мес. По данным МРТ головного и спинного мозга были выявлены очаги Т2-гиперинтенсивного сигнала округлой формы, расположенные перивентрикулярно, юкстакортикально, в шейном отделе спинного мозга — одиночный очаг протяженностью менее 1 сегмента,

занимающий около половины поперечника спинного мозга, не накапливающий контрастный препарат, не сопровождающийся клинической симптоматикой. Также был выявлен 2-й тип интратекального синтеза иммуноглобулинов IgG. Учитывая выявление при МРТ Т2-гиперинтенсивных очагов более, чем в двух областях ЦНС, 2-й тип синтеза IgG, наличие ОН пациентке был установлен диагноз РС. Дважды проведенная пульс-терапия не оказала положительного эффекта. Дефицит зрительных функций нарастал, что не характерно для ОН при РС. Данное обстоятельство послужило причиной поиска мутаций, характерных для наследственных ОН. Генетический анализ выявил мутацию $m.11778G > A$ в гене MT-ND4 в гомоплазическом состоянии, которая является одной из трех наиболее часто встречающихся мутаций у пациентов с сочетанием РС и НОНЛ [6]. Интервал между появлением ОН и других симптомов, типичных для РС, может составлять от нескольких месяцев до 20 лет [7]. ОН при РС проявляется острой односторонней потерей зрения. Характерны ретроорбитальные боли и болезненные ощущения при движении глаз, которые возникают в 92% случаев [8, 9], чего не было у нашей пациентки. В свою очередь для НОНЛ характерно преимущественно подострое развитие безболезненного нарушения зрения. В 75% случаев развивается одностороннее поражение, однако, другой глаз часто поражается в течение одного года — в большинстве случаев в течение 6–8 нед. Острота зрения продолжает подостро снижаться с момента появления симптомов в течение следующих шести месяцев, достигая плато [10]. Основные особенности ОН при РС и при НОНЛ представлены в таблице 1 [8–12]. В дифференциально-диагностическом списке следует рассмотреть и заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), которые могут привести к инвалидизирующим изменениям зрения, тем более, что у нашей пациентки был обнаружен очаг демиелинизации при МРТ в шейном отделе спинного мозга, а МРТ глазниц выявляла изменения сигнала по ходу правого зрительного нерва с наличием участка, подозрительного на накопление контраста. Особенно труден и важен дифференциальный диагноз ЗСОНМ с РС, так как часть препаратов, используемых для лечения РС (интерферон- β , натализумаб, алемтузумаб и финголимод) могут ухудшать течение оптикомиелита [13]. С целью ранней диагностики ЗСОНМ в случае дебюта с оптического неврита в план офтальмологического обследования пациентов предлагается включать МРТ спинного мозга, так как очаги миелита могут на определенном этапе заболевания остаться незамеченными [14]. Согласно критериям ЗСОНМ без антител к аквапорины-4 очаг в зрительном нерве гиперинтенсивный на Т2-ВИ или накапливающий контрастное вещество на Т1-ВИ, должен распространяться на более чем половину длины зрительного нерва или вовлекать хиазму. Обязательно наличие дополнительных МРТ-признаков при остром миелите: интрамедуллярный очаг, длина которого больше или равна длине трех сегментов спинного

мозга (продольно распространенный поперечный миелит) [15]. В связи с указанными критериями диагноз ЗСОНМ был отвергнут.

Что же объединяет эти два, на первый взгляд, казалось бы, совершенно разные заболевания? На эпидемиологическую связь РС и НОНЛ было обращено внимание более двадцати лет назад, когда на основании клинического анализа 55 родословных с НОНЛ (103 пациента) и 40 пациентов с подтвержденным РС авторы исследования пришли к выводу, что связь между НОНЛ и РС — это не простое совпадение, а наличие первичной мутации НОНЛ является фактором риска развития РС. Было установлено, что все три первичные мутации гена НОНЛ, встречающиеся в европейской и североамериканской популяциях, связаны с синдромом, напоминающим РС. Эта связь особенно явна у женщин. Несмотря на то что НОНЛ преимущественно поражает мужчин, авторы пришли к выводу, что, по-видимому, РС может быть спровоцирован у женщин с НОНЛ при наличии определенных факторов окружающей среды [16]. В последующих исследованиях было подтверждено, что распространенность РС среди пациентов с НОНЛ больше по сравнению с общей популяцией [6]. В настоящее время изучается вопрос о возможных, общих патогенетических механизмах данных заболеваний и важной роли митохондриальных нарушений при РС. Разрушение миелина сопровождается увеличением энергетических потребностей нейронов, что в свою очередь приводит к снижению способности митохондрий вырабатывать АТФ и усилению окислительного стресса. По мнению ряда авторов [17, 18], воспаление при РС пагубно влияет на функцию митохондрий, а люди с генетическими нарушениями, предполагающими митохондриальную дисфункцию, могут подвергаться повышенному риску развития РС. С другой стороны, в патогенетическом механизме развития НОНЛ не исключается присутствие дизимунного компонента, что подтверждалось наличием накопления контрастного вещества зрительными нервами при выполнении МРТ в случаях относительно быстрого развития симптомов [19]. Согласно независимой оценке тремя экспертами стандартных протоколов МРТ головы пациентов с РС, НОНЛ у 26% пациентов с НОНЛ без каких-либо неврологических проявлений обнаружены типичные для РС изменения [20]. Выявляемые при НОНЛ очаговые изменения в ЦНС не имеют специфических отличий от очагов демиелинизации при РС [11, 21]. В одно из исследований было включено 54 пациента с симптомами НОНЛ и (в том числе 22 пациента с потерей зрения в течение ≤ 12 мес и 32 пациента с нарастанием симптомов больше года), а также 36 здоровых людей, составивших контрольную группу, у которых были абсолютно нормальными результаты стандартной МРТ головного мозга. Всем участникам была проведена МРТ по протоколу, включающем диффузионно-тензорную томографию и определение перфузии. Независимо от скорости нарастания зрительных симптомов у пациентов с НОНЛ было выявлено значительное снижение фракционной анизотропии

Таблица 1

Клинические особенности оптической невропатии при рассеянном склерозе и наследственной оптической невропатии Лебера

Показатель	Рассеянный склероз	Наследственная оптическая невропатия Лебера
Соотношение женщины:мужчины	2:1	1:4
Течение	Острое или подострое	Подострое
Дебют	Односторонний	Односторонний в 75% случаев, двусторонний в 25% случаев
Боль в глазнице	Характерна	Не характерна
Ответ на лечение глюкокортикостероидами	Хороший	Отсутствует
Прогноз	Благоприятный	Чаше неблагоприятный, зависит от конкретной мутации

Table 1

Clinical features of optic neuropathy in multiple sclerosis and hereditary Leber optic neuropathy

	Multiple sclerosis	Leber optic neuropathy
Female:Male ratio	2:1	1:4
Course	Acute or subacute	Subacute
The debut	One-sided	One-sided in 75% of cases, bilateral in 25% of cases
Pain in the eye socket	Typical	Not typical
Response to glucocorticosteroid treatment	Good	Absent
Forecast	Favorable	More often than not, it depends on the specific mutation.

в таламусе, кортикоспинальных трактах с двух сторон, зубчатых ядрах мозжечка, шпорной борозде, что привело авторов к выводу о наличии субклинического поражения белого вещества головного мозга у пациентов с НОНЛ [22]. Аналогичные результаты были получены и у бессимптомных носителей генетической мутации НОНЛ [23]. Учитывая большую, чем в общей популяции, распространенность РС среди пациентов с НОНЛ, в нескольких исследованиях оценивалась роль скрининга на НОНЛ у пациентов с РС. Систематический обзор и мета-анализ показали, что в общей сложности 1666 пациентов с РС прошли скрининг на мутации НОНЛ, которые были выявлены только у 5 пациентов. Данные пациенты отличались дебютом заболевания в молодом возрасте и более тяжелым течением. Судя по вышеупомянутым результатам, скрининг на наличие мутаций в гене НОНЛ у пациентов с РС нецелесообразен, и, в настоящее время не рекомендован к обязательному применению в клинической практике [24]. НОНЛ следует рассматривать у лиц с РС, у которых наблюдается тяжелая последовательная потеря зрения и плохое восстановление, особенно если снижение

остроты зрения безболезненное. Наиболее часто применяемым препаратом для лечения НОНЛ является идебенон в суточной дозе 90 мг, стимулирующий образование связей АТФ и выступающий в качестве поглотителя свободных радикалов, тем самым защищая мембрану митохондрий от окислительного повреждения [12]. В настоящее время не разработаны рекомендации по лечению РС у пациентов с коморбидной НОНЛ. Вероятно, такие пациенты нуждаются в терапии препаратами, изменяющими течение РС для предотвращения обострений и прогрессирования заболевания [25]. Но на сегодняшний день ни один препарат, изменяющий течение РС, не изучался при НОНЛ в плане долгосрочного влияния на зрительные нарушения.

Заключение

Данное наблюдение демонстрирует необходимость дальнейшего изучения вопросов коморбидности РС с НОНЛ и, возможно, общих патофизиологических механизмов развития двух этих заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Землянушина С.М., Вашкулатова Э.А., Землянушин Л.С., Соколова А.А., Балагдашова Г.Т. Анализ клинического случая: наследственная оптическая нейропатия Лебера. *Практическая медицина*. 2019;17(7):170–172. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-170-172>
Zemlyanushina S.M., Vashkulatova E.A., Zemlyanushin L.S., Sokolova A.A., Balagdashova G.T. Clinical case analysis: hereditary optical Leber's neuropathy. *Practical Medicine*. 2019;17(7):170–172. (In Russ.). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-170-172>
2. Андреева Н.А., Мураховская Ю.К., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г., Шеремет Н.Л. Редкие патогенные нуклеотидные варианты митохондриальной ДНК, ассоциированные с наследственной оптической нейропатией Лебера. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(6):166–174. <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139061166>
Andreeva NA, Murakhovskaya YuK, Krylova TD, Tsygankova PG, Sheremet NL. Rare pathogenic nucleotide variants of mitochondrial DNA associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(6):166–174. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139061166>
3. Елисеева Д.Д., Калашникова А.К., Брюхов В.В., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Мураховская Ю.К., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г., Захарова М.Н., Шеремет Н.Л. Наследственная оптическая нейропатия в сочетании с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7 вып. 2):122–132. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123072122>
Eliseeva DD, Kalashnikova AK, Bryukhov VV, Andreeva NA, Zhorzholadze NV, Murakhovskaya YuK, Krilova TD, Tsygankova PG, Zakharova MN, Sheremet NL. Hereditary optic neuropathy associated with demyelinating diseases of the central nervous system. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(7 vyp 2):122–132. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123072122>
4. Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy. 2000 Oct 26 [updated 2021 Mar 11]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301353.
5. Pfeffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P, Compston DA, Chinnery PF. Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. *Neurology*. 2013;81(24):2073–81. doi: 10.1212/01.wnl.0000437308.22603.43. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24198293; PMCID: PMC3863351.
6. Palace J. Multiple sclerosis associated with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *J Neurol Sci*. 2009;286(1-2):24–7. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.009. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19800080.
7. Rościszewska-Żukowska I, Bartosik-Psujek H. Optic nerve atrophy and whole and regional brain atrophy in Leber's hereditary optic neuropathy with multiple sclerosis-like disease with m.11778G > A mutation. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102071. doi: 10.1016/j.msard.2020.102071. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32387972.
8. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016;8:195–202. doi: 10.2147/EB.S54131. PMID: 28539814; PMCID: PMC5398757.
9. Dhanapalaratnam R, Markoulli M, Krishnan AV. Disorders of vision in multiple sclerosis. *Clin Exp Optom*. 2022;105(1):3–12. doi: 10.1080/08164622.2021.1947745. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34348598.
10. Takai Y, Yamagami A, Ishikawa H. Leber's hereditary optic neuropathy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2024;64(5):326–332 (in Japanese). doi: 10.5692/clinicalneuro.001924
11. Joshi S, Kermode AG. Harding's disease: an important MS mimic. *BMJ Case Rep*. 2019;12(3):e228337. doi: 10.1136/bcr-2018-228337. PMID: 30936345; PMCID: PMC6453285.
12. Carelli V, La Morgia C, Yu-Wai-Man P. Mitochondrial optic neuropathies. *Handb Clin Neurol*. 2023;194:23–42. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00010-5 PMID: 36813316.
13. Пивень В.Д., Краснов В.С., Новикова А.С., Пивень Ф.М., Кушнир Я.Б., Тотолян Н.А. Заболевание спектра оптико-нейромиелита: диагностика и лечение, опыт клинических наблюдений. *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2018;25(3):7–13. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-7-13>
Piven V.D., Krasnov V.S., Novikova A.S., Piven F.M., Kushnir Ya.B., Totolian N.A. Neuromyelitis optica spectrum disorders: diagnosis and treatment, experience of clinical observations. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2018;25(3):7–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-7-13>
14. Светозарский С.Н., Копишинская С.В., Руина Е.А., Антипенко Е.А. Клинические фенотипы поражения зрительного нерва у пациентов с заболеваниями спектра оптического нейромиеелита. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):61–67. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902161>
Svetozarskiy SN, Kopishinskaya SV, Ruina EA, Antipenko EA. Clinical phenotypes of optic nerve damage in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(2):61–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902161>
15. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology*. 2015;85:177–89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
16. Vanopdenbosch L., Dubois B., D'Hooghe M.B., Meire F., Carton H. Mitochondrial mutations of Leber's hereditary optic neuropathy: a risk factor for multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2000;247(7):535–543. <https://doi.org/10.1007/s004150070153>
17. Rahimi G, Silverman M, Lucas M, Kazerooni L, Yousuf MM, Jafarpour S, Santoro JD. Leber's hereditary optic neuropathy and multiple sclerosis: overlap between mitochondrial disease and neuroinflammation. *Front Neurol*. 2025;16:1538358. doi: 10.3389/fneur.2025.1538358. PMID: 40040912; PMCID: PMC11876024.

18. Bargiela D, Chinnery PF. Mitochondria in neuroinflammation — Multiple sclerosis (MS), leber hereditary optic neuropathy (LHON) and LHON-MS. *Neurosci Lett*. 2019;710:132932. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.051. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668384.
19. Chow-Wing-Bom HT, Callaghan MF, Wang J, Wei S, Dick F, Yu-Wai-Man P, Dekker TM. Neuroimaging in Leber Hereditary Optic Neuropathy: State-of-the-art and future prospects. *Neuroimage Clin*. 2022;36:103240. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103240
20. Matthews L, Enzinger C, Fazekas F, Rovira A, Ciccarelli O, Dotti MT, Filippi M, Frederiksen JL, Giorgio A, Küker W, Lukas C, Rocca MA, De Stefano N, Toosy A, Yousry T, Palace J; MAGNIMS Network. MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):537–42. doi: 10.1136/jnnp-2014-308186
21. Kovács GG, Höftberger R, Majtényi K, Horváth R, Barsi P, Komoly S, Lassmann H, Budka H, Jakab G. Neuropathology of white matter disease in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2005;128(Pt 1):35–41. doi: 10.1093/brain/awh310 Epub 2004 Oct 13. PMID: 15483043.
22. Wang L, Ding H, Chen BT, Fan K, Tian Q, Long M, Liang M, Shi D, Yu C, Qin W. Occult primary white matter impairment in Leber hereditary optic neuropathy. *Eur J Neurol*. 2021;28(9):2871–2881. doi: 10.1111/ene.14995 Epub 2021 Jul 9. PMID: 34166558.
23. Long M, Wang L, Tian Q, Ding H, Qin W, Shi D, Yu C. Brain white matter changes in asymptomatic carriers of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol*. 2019;266(6):1474–1480. doi: 10.1007/s00415-019-09284-2 Epub 2019 Mar 25. PMID: 30911824.
24. Alorainy J, Alorfi Y, Karanjia R, Badeeb N. A Comprehensive Review of Leber Hereditary Optic Neuropathy and Its Association with Multiple Sclerosis-Like Phenotypes Known as Harding's Disease. *Eye Brain*. 2024;16:17–24. doi: 10.2147/EB.S470184 PMID: 39100385; PMCID: PMC11296356.
25. Holmøy T, Beiske A.G., Zarnovicky S., Myro A.Z., Røsjo E., Kerty E. Severe inflammatory disease activity 14 months after cessation of Natalizumab in a patient with Leber's optic neuropathy and multiple sclerosis — a case report. *BMC neurology*. 2016;16(1):197. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0720-2>

Поступила 07.01.2025
Принята к печати 17.01.2025