

Анти-В-клеточная терапия у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита

Котов С.В., Новикова Е.С., Котов А.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ; англ. *neuromyelitis optica spectrum disorder*) – это группа аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы, объединенных клиническими проявлениями, среди которых чаще всего наблюдаются неврит зрительного нерва и поперечный миелит. В большинстве случаев патогенез ЗСОНМ связан с аутоантителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG). Однако не менее чем у 10–20% пациентов с ЗСОНМ AQP4-IgG не выявляются. У данной подгруппы больных, а также у пациентов с изолированным поперечным миелитом или оптическим невритом выявлялись IgG-антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG). Также были описаны пациенты, серонегативные как по AQP4-IgG, так и по MOG-IgG. **Целью** нашего исследования была оценка результатов применения препарата ритуксимаб (РТМ) у больных ЗСОНМ для предупреждения повторных обострений и нарастания инвалидизации.

Пациенты и методы. В исследование вошли 27 пациентов с ЗСОНМ (9 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 20 лет до 51 года, получавших терапию РТМ в 2019–2021 гг. Протокол лечения предусматривал внутривенные инфузии РТМ по 1000 мг в 1-й и 15-й день, второй и последующие курсы (поддерживающая терапия) – внутривенные инфузии РТМ 1000 мг 1 раз в 6 мес. Эффективность терапии оценивали по среднегодовой частоте обострений, по динамике изменения индекса по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), а также на основании динамики результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Результаты и обсуждение. Среднегодовое количество обострений по группам до и через 18 мес после начала лечения составило: все пациенты ($n=27$) – $0,6 \pm 0,3$ и $0,07 \pm 0,27$ ($p < 0,0001$); пациенты AQP4-IgG+ ($n=6$) – $1,1 \pm 0,9$ и $0,17 \pm 0,41$ ($p=0,028$); пациенты MOG-IgG+ ($n=14$) – $0,4 \pm 0,3$ и $0,07 \pm 0,28$ ($p=0,001$); пациенты AQP4-IgG-, MOG-IgG- ($n=7$) – $0,8 \pm 0,4$ и $0,0 \pm 0,0$ ($p=0,018$). Индекс EDSS по группам до и через 18 мес после начала лечения составил: все пациенты – $4,5$ [3,25; 6,0] и $4,0$ [3,0; 5,75] ($p=0,679$); AQP4-IgG+ – $3,5$ [2,625; 4,75] и $3,5$ [2,5; 4,5] ($p=0,869$); MOG-IgG+ – $5,5$ [3,75; 6,5] и $5,5$ [2,75; 6,25] ($p=0,465$); AQP4-IgG-, MOG-IgG- – $4,0$ [3,75; 5,25] и $3,5$ [3,0; 3,5] ($p=0,043$). За период наблюдения были зарегистрированы два клинических обострения: одно – у пациента AQP4-IgG+ и одно – у пациентки MOG-IgG+. В результате отмечено статистически значимое снижение среднегодового числа обострений во всех группах. Показатель инвалидизации за период наблюдения не вырос, а у серонегативных по AQP4-IgG и MOG-IgG пациентов он незначительно, но статистически значимо снизился. Мониторинг МРТ головного и спинного мозга в процессе терапии позволил обнаружить появление новых активных очагов лишь у двух пациентов, у которых были отмечены клинические обострения.

Заключение. Полученные данные позволяют говорить о достаточной эффективности и безопасности терапии больных ЗСОНМ РТМ, но при обязательном соблюдении полноценного предшествующего терапии обследования и мониторинге результатов терапии.

Ключевые слова: оптиконевромиелит; заболевания спектра оптиконевромиелита; AQP4-IgG; MOG-IgG; ритуксимаб.

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

Для цитирования: Котов СВ, Новикова ЕС, Котов АС. Анти-В-клеточная терапия у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):18–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-18-24

Anti-B-cell therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

Kotov S.V., Novikova E.S., Kotov A.S.

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) are a group of central nervous system autoimmune diseases characterized by similar clinical manifestations, optic neuritis, and transverse myelitis being the most frequent among them. In most cases, the pathogenesis of NMOSDs is associated with autoantibodies to aquaporin-4 (AQP4-IgG). However, AQP4-IgG is not detected in at least 10–20% of patients with NMOSDs. In this subgroup and in patients with isolated transverse myelitis or optic neuritis, IgG antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) were detected. Patients seronegative for both AQP4-IgG and MOG-IgG have also been described.

Objective: to evaluate rituximab (RTX) effectiveness in preventing relapses and disability in patients with NMOSDs.

Patients and methods. The study included 27 patients with NMOSDs (9 men and 18 women) aged 20–51 years who received RTX in 2019–2021. The treatment protocol included intravenous infusions of 1000 mg of RTX on the 1st and 15th days, the second and subsequent courses (maintenance therapy) – intravenous infusions of 1000 mg of RTX once every six months. Treatment effectiveness was assessed by the average annualized relapse rate, the median changes of the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and based on the magnetic resonance imaging (MRI) changes.

Results and discussion. The annualized relapse rate at baseline and 18 months after the start of treatment was: all patients ($n=27$) – 0.6 ± 0.3 and 0.07 ± 0.27 ($p<0.0001$); AQP4-IgG+ patients ($n=6$) – 1.1 ± 0.9 and 0.17 ± 0.41 ($p=0.028$); MOG-IgG+ patients ($n=14$) – 0.4 ± 0.3 and 0.07 ± 0.28 ($p=0.001$); AQP4-IgG-, MOG-IgG- patients ($n=7$) – 0.8 ± 0.4 and 0.0 ± 0.0 ($p=0.018$). The EDSS score at baseline and 18 months after the start of treatment was: all patients – 4.5 [3.25; 6.0] and 4.0 [3.0; 5.75] ($p=0.679$); AQP4-IgG+ – 3.5 [2.625; 4.75] and 3.5 [2.5; 4.5] ($p=0.869$); MOG-IgG+ – 5.5 [3.75; 6.5] and 5.5 [2.75; 6.25] ($p=0.465$); AQP4-IgG-, MOG-IgG- – 4.0 [3.75; 5.25] and 3.5 [3.0; 3.5] ($p=0.043$). We observed two clinical relapses during the study period: one in an AQP4-IgG+ male and another one in a MOG-IgG+ woman. There was a significant decrease in the annualized relapse rate in all groups. The disability indicator did not increase during the study period, and in AQP4-IgG and MOG-IgG seronegative patients, it slightly but significantly decreased. Brain and spinal cord MRI monitoring during the treatment period revealed new active foci only in two patients with clinical relapses.

Conclusion. RTX treatment in NMOSDs is reasonably efficient and safe, but with the obligatory prior patient evaluation and monitoring of treatment results.

Keywords: neuromyelitis optica; neuromyelitis optica spectrum disorders; AQP4-IgG; MOG-IgG; rituximab.

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

For reference: Kotov SV, Novikova ES, Kotov AS. Anti-B-cell therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(4):18–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-18-24

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – это группа рецидивирующих воспалительных аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), объединенных клиническими проявлениями, среди которых чаще всего наблюдаются: а) неврит зрительного нерва, грозящий нарушением зрения или слепотой; б) миелит с тяжелыми двигательными и чувствительными нарушениями, расстройством тазовых функций; в) поражение ствола мозга, проявляющееся глазодвигательными, координаторными и пирамидными нарушениями; г) поражение ствола мозга, проявляющееся стойкой тошнотой, рвотой, икотой (синдром *area postrema*); д) поражение головного мозга, включающее когнитивные, в том числе речевые, нарушения; е) диэнцефальные расстройства и нарколепсия. Считается, что в большинстве случаев патогенез ЗСОНМ связан с аутоантителами к аквапорино-4 (AQP4-IgG), наиболее распространенному водному каналу в ЦНС, расположенному преимущественно на отростках астроцитов. В патогенезе заболевания при этом, в отличие от рассеянного склероза (РС), мишенью аутоантител являются не миелинизированные волокна ЦНС, а астроциты, поэтому данная разновидность ЗСОНМ, синдром Девика, считается астроцитопатией; демиелинизация является вторичным процессом. Основные зоны поражения предпочтительно затрагивают области с высокой экспрессией AQP4 [1–3].

Однако не менее чем у 10–20% пациентов с ЗСОНМ не выявляются AQP4-IgG. Недавние исследования показали, что у данной подгруппы больных, а также у пациентов с изолированным поперечным миелитом или оптическим невритом выявлялись IgG-антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG), таким образом, этот вариант ЗСОНМ можно охарактеризовать как олигодендроцитопатию с демиелинизацией [4–6]. По мнению L. Pandit и соавт. [7], у пациентов с наличием MOG-IgG клиническими проявлениями были рецидивирующие оптические невриты и миелиты, причем чаще, чем при ЗСОНМ, ассоциированных с AQP4-IgG, наблюдали поражение пояснично-крестцового отдела. Как и при AQP4-IgG-положительных ЗСОНМ, число страдающих женщин более чем вдвое выше числа мужчин. По данным D.K. Sato и соавт. [8], стволовая симптоматика в виде синдрома *area*

postrema не характерна для таких пациентов. MOG-IgG выявлялся у больных с острым и рецидивирующим рассеянным энцефаломиелитом.

У серонегативных по AQP4-IgG и MOG-IgG пациентов, по наблюдениям Н. Cross и соавт. [9], в начале заболевания картина изолированного миелита возникала почти в три раза чаще (57%), чем оптического неврита (20%). Многоочаговое поражение в дебюте также чаще наблюдалось у серонегативных пациентов, у них же при сходном уровне инвалидизации отмечен худший ответ на терапию глюкокортикоидами.

Общей чертой ЗСОНМ, как ассоциированных с AQP4-IgG и MOG-IgG, так и серонегативных, является быстрое прогрессирование неврологического дефицита в результате повторяющихся обострений. Терапия обострений ЗСОНМ представляет собой использование высоких доз глюкокортикоидов в режиме пульс-терапии, применение плазмафереза, введение нормального человеческого иммуноглобулина. Для предупреждения повторных обострений решающее значение имеет длительная иммуносупрессия [10–12].

Целью нашего исследования была оценка результатов применения препарата ритуксимаб (РТМ) у больных ЗСОНМ для предупреждения повторных обострений и нарастания инвалидизации.

Пациенты и методы. Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике при Московской областной научно-исследовательской клинике им. М.Ф. Владимирского (13.06.2019, протокол № 8). Исследование носило проспективный характер. Под нашим наблюдением были 27 пациентов с ЗСОНМ (9 мужчин и 18 женщин в возрасте от 20 лет до 51 года), получавших терапию РТМ в 2019–2021 гг.

Все пациенты соответствовали *критериям включения*:

- подписанное информированное согласие;
- возраст старше 18 лет;
- соответствие критериям диагностики ЗСОНМ (серопозитивного или серонегативного) [3];
- отсутствие клинических и определяемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаков обострения заболевания в течение последних 30 дней;

- отсутствие отклонений в результатах предварительного обследования следующими методами:
 - рентген органов грудной клетки и диаскин-тест, консультация фтизиатра не менее чем за 6 мес перед госпитализацией;
 - развернутый клинический анализ крови с дифференцированным подсчетом лимфоцитов (абсолютное количество) за 10 дней до госпитализации;
 - биохимический анализ крови (уровни креатинина, аланин- и аспаратаминотрансферазы) за 10 дней до госпитализации;
 - общий анализ мочи за 10 дней до госпитализации;
 - серологические исследования на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис (3 мес);
 - иммуноферментный анализ крови на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (IgG и IgM), вирус *varicella zoster* (IgG и IgM);
 - результаты исследования олигоклональных антител цереброспинальной жидкости;
 - результаты исследования крови на AQP4-IgG (лаборатория ИНВИТРО) и MOG-IgG (лаборатория Научного центра неврологии);
 - фенотипирование В-лимфоцитов (основные субпопуляции);
 - при наличии любого онкологического заболевания – консультация онколога по поводу возможности проведения анти-В-клеточной терапии;
 - заключение гинеколога, маммография для пациенток старше 40 лет.

Критериями не включения были:

- наличие отклонений в результатах предварительного обследования, повышающее риски неблагоприятных явлений при проведении терапии РТМ;
- легочная недостаточность в анамнезе;
- декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания (стенокардия, аритмия, артериальная гипертензия, пороки сердца);
- наличие соматической патологии в стадии декомпенсации;
- нейтропения ($<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$);
- тромбоцитопения ($<75,0 \cdot 10^9/\text{л}$);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- наличие лихорадочного синдрома.

Таблица 1. Клинические проявления ЗСОНМ у обследованных больных
Table 1. *NMOSDs clinical features in the study population*

Проявление	AQP4-IgG+ (n=6)	MOG-IgG+ (n=14)	AQP4-IgG-, MOG-IgG- (n=7)	Всего (n=27)
Оптический неврит	5	4	4	13
Миелит	5	9	7	21
Церебральный синдром	1	13	6	20
Гипоталамический синдром		7	2	9
Стволовой синдром	1	2	1	4
Синдром <i>area postrema</i>		1		1

Критерии исключения из исследования:

- несоблюдение протокола исследования;
- отклонение от протокола исследования.

В течение всего периода наблюдения (перед началом терапии, через 6, 12, 18 и 24 мес от начала терапии) пациентам проводились исследования: 1) физикальное обследование; 2) МРТ головного мозга; 3) обследование по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS); 4) общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, фенотипирование В-лимфоцитов.

Протокол лечения представлял собой следующую схему: первый курс (индукционная терапия) – внутривенные инфузии РТМ по 1000 мг в 1-й и 15-й день, второй и последующие курсы (поддерживающая терапия) – внутривенные инфузии РТМ 1000 мг 1 раз в 6 мес. Для контроля безопасности терапии проводили оценку витальных показателей, развернутый клинический анализ крови (с дифференцированным подсчетом лимфоцитов (абсолютное количество), биохимический анализ крови (уровни креатинина, аланин- и аспаратаминотрансферазы), общий анализ мочи за 10 дней до госпитализации не реже 1 раза в 3 мес, в том числе перед каждым введением РТМ. МРТ головного мозга выполняли до начала терапии, затем – каждые 6 мес наблюдения. Срок наблюдения пациентов – от 12 до 24 мес (в среднем – $18,4 \pm 3,2$ мес).

Эффективность терапии оценивали: 1) по среднегодовой частоте обострений; 2) по динамике изменения индекса по EDSS; 3) на основании динамики результатов МРТ.

Для статистической обработки материала использовали пакет программ BioStat Pro 7.3.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), категориальные порядковые – в виде медианы и квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия д'Агостино–Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Уилкоксона для зависимых выборок, для сравнения двух независимых выборок – критерий Манна–Уитни. Статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты. Все 27 включенных в исследование пациентов соответствовали критериям диагностики ЗСОНМ [3]. Шесть из них были AQP4-IgG+, 14 – MOG-IgG+; семь пациентов были серонегативны по AQP4-IgG и MOG-IgG. Все пациенты полностью выполнили все процедуры исследования. В процессе терапии не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Клинические проявления заболевания приведены в табл. 1.

Как следует из данных, приведенных в табл. 1, наиболее частым проявлением ЗСОНМ были клинические признаки миелита, у 18 пациен-

тов выявлялась клиническая картина поперечного миелита, включающая двусторонние проводниковые пирамидный и сенсорный дефицит и тазовые нарушения. У половины больных выявлен оптический неврит, причем у шести – двусторонний. Церебральный синдром в виде изменения уровня сознания, когнитивных расстройств, пирамидных и сенсорных выпадений чаще выявлялся у серопозитивных по MOG-IgG пациентов. У них же обнаруживался и гипоталамический синдром, однако «классического» проявления в виде нарколепсии не наблюдалось, отмечались эпизоды гиперсомнии и бессонницы, дисфункция гемодинамики, гипергидроз и др. Клинические проявления синдрома *area postrema* были отмечены лишь у одного пациента, хотя гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях периепендимальные очаги в области IV желудочка в стволе мозга и мозжечке были выявлены у пяти больных.

В табл. 2 приведена общая характеристика обследованных пациентов.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, большинство пациентов были женского пола (соотношение мужчин и женщин – 1:2). Возраст пациентов на момент обращения в Московский областной центр рассеянного склероза (МОЦРС) находился в пределах от 20 лет до 51 года.

Лишь у одной пациентки заболевание дебютировало в 17-летнем возрасте, у трех больных – на втором, у 10 – на третьем, у 13 – на четвертом десятилетии жизни, при этом самый поздний дебют отмечен в 39 лет. Срок от начала болезни до обращения в МОЦРС у 12 пациентов составил 1–2 года, у девяти – 3–9 лет, у шести – свыше 10 лет, при этом наибольшая длительность зарегистрирована у пациентов MOG-IgG+, у них же отмечен и самый высокий уровень инвалидизации. Число обострений в период, предшествующий началу анти-В-клеточной терапии, было от одного до восьми, причем наибольшим этот показатель был у AQP4-IgG+ пациентов.

Результаты терапии пациентов с ЗСОНМ представлены в табл. 3.

За 18-месячный период наблюдения за 27 пациентами с ЗСОНМ были зарегистрированы два клинических обострения: одно – у пациента AQP4-IgG+ и одно – у пациентки MOG-IgG+. В результате отмечено статистически значимое снижение среднегодового числа обострений как в общей группе, так и у пациентов AQP4-IgG+, MOG-IgG+ и серонегативных по этим антигенам. Показатель инвалидизации за период наблюдения не возрос, а у серонегативных по AQP4-IgG и MOG-IgG пациентов он незначительно, но статистически значимо снизился.

Таблица 2. *Общая характеристика обследованных пациентов с ЗСОНМ*

Table 2. *General characteristics of the NMOSDs patients*

Показатель	Всего (n=27)	AQP4-IgG+ (n=6)	MOG-IgG+ (n=14)	AQP4-IgG-, MOG-IgG- (n=7)
Возраст, годы	35,9±8,2	34,2±6,4	38,9±7,1	31,6±10,0
Пол, м/ж	9/18	2/4	4/10	3/4
Возраст начала заболевания, годы	28,8±6,2	30,2±7,5	29,6±4,7	26,0±7,7
Длительность заболевания, годы	5,9±5,7	3,0±2,7	7,8±6,7	4,4±4,2
Возраст начала терапии, годы	34,5±8,1	33,2±6,1	37,2±7,2	30,3±9,9
Число обострений до начала терапии, всего	3,3±1,8	3,2±2,1	3,4±1,9	3,4±1,5
Среднегодовое число обострений до начала терапии	0,6±0,3	1,1±0,9	0,4±0,3	0,8±0,4
EDSS до начала терапии	4,5 [3,25; 6,0]	3,5 [2,625; 4,75]	5,5 [3,75; 6,5]	4,0 [3,75; 5,25]

Таблица 3. *Показатели среднегодового числа обострений и оценки по шкале EDSS у пациентов с ЗСОНМ, получавших терапию PTM*

Table 3. *Annualized relapse rate and EDSS scores in NMOSDs patients treated with RTX*

Показатель	Всего (n=27)	AQP4-IgG+ (n=6)	MOG-IgG+ (n=14)	AQP4-IgG-, MOG-IgG- (n=7)
Среднегодовое число обострений до начала терапии	0,6±0,3	1,1±0,9	0,4±0,3	0,8±0,4
Среднегодовое число обострений через 18 мес после начала терапии	0,07±0,27 (p<0,0001)	0,17±0,41 (p=0,028)	0,07±0,28 (p=0,001)	0,0±0,0 (p=0,018)
EDSS до начала терапии	4,5 [3,25; 6,0]	3,5 [2,625; 4,75]	5,5 [3,75; 6,5]	4,0 [3,75; 5,25]
EDSS через 18 мес после начала терапии	4,0 [3,0; 5,75] (p=0,679)	3,5 [2,5; 4,5] (p=0,869)	5,5 [2,75; 6,25] (p=0,465)	3,5 [3,0; 3,5] (p=0,043)

Примечание. p – уровень значимости различий между показателями до и через 18 мес после начала терапии PTM.

Мониторинг результатов МРТ головного и спинного мозга в процессе терапии позволил обнаружить появление новых активных очагов лишь у двух пациентов, у которых были отмечены клинические обострения.

Обсуждение. Несмотря на определенное сходство клинической картины и течения РС и ЗСОНМ, эти заболевания имеют различный патогенез, что определяет и разные подходы к терапии. После того как получили одобрение препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), были попытки их применения для лечения пациентов с ЗСОНМ. Однако было обнаружено, что такие ПИТРС, как интерферон β (ИФН β), натализумаб, финголимод, не только были неэффективны, но в ряде случаев приводили к ухудшению течения при AQP4-IgG+ ЗСОНМ [12, 13].

Несмотря на недостаточную изученность иммунологических механизмов этой группы заболеваний, было отмечено, что при РС выявлялся высокий уровень цитокинов, хемокинов и родственных молекул, высвобождаемых Th1-лимфоцитами, таких как интерлейкин 2 (ИЛ2), ИФН γ , ИЛ8, ИЛ15, фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов и др. Однако у пациентов с ЗСОНМ, ассоциированным AQP4-IgG и MOG-IgG, в отличие от больных РС, выявлялось более выраженное усиление активности Th17-лимфоцитов и повышение уровней связанных цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, гранулоцитарно-стимулирующие колониеобразующие факторы), Th1-связанных цитокинов (ИФН γ и фактор некроза опухоли α), циркулирующих Т-регуляторных клеток (ИЛ10), причем такие изменения были обнаружены как у взрослых, так и у детей [14].

В экспериментальных исследованиях на животных было обнаружено, что ИФН β был эффективен в отношении клинического течения Th1-индуцированного энцефаломиелита, но не оказывал влияния при Th17-индуцированном энцефаломиелите [15]. Вероятно, этими различиями патогенеза РС и ЗСОНМ объясняется неэффективность ПИТРС в отношении рецидивов ЗСОНМ.

Современный подход к терапии ЗСОНМ складывается из двух направлений: скорейшее купирование текущего обострения и предотвращение повторных обострений, ведущих к нарастанию инвалидизации. К первой линии терапии относится внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона – пульс-терапия по 1000 мг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости доза может быть увеличена до 2000 мг/сут. При недостаточной эффективности возможно использование обменного переливания плазмы (ОПП) в объеме 30–40 мл/кг массы тела или иммуносорбция, от трех до восьми сеансов. При неэффективности пульс-терапии при предыдущем обострении ОПП становится методом выбора [16–18]. В небольшом числе наших наблюдений при тяжелых инвалидизирующих обострениях с картиной поперечного миелита использовали чередование ОПП и пульс-терапии, что повышало шансы достижения положительной динамики при раннем начале терапии [4, 10].

Длительная иммуносупрессия применяется для предупреждения рецидивов ЗСОНМ. Имеется опыт применения азатиоприна по 2–3 мг/кг в день, изолированно или в сочетании с преднизолоном 30–60 мг/сут, в течение не менее 6–9 мес, микофенолата мофетила 1000–3000 мг/сут

в сочетании с преднизолоном 30 мг/сут, РТМ (индукционная терапия 375 мг/м² в неделю в течение 4 нед или 1000 мг дважды с двухнедельным перерывом, затем – поддерживающая терапия). Отмечено, что терапия РТМ была более эффективна в отношении предупреждения рецидива ЗСОНМ, чем применение азатиоприна или микофенолата мофетила [19, 20]. Наши наблюдения также подтверждают недостаточную эффективность терапии азатиоприном, длительного приема глюкокортикоидов и введения нормального человеческого иммуноглобулина в адекватных дозах для поддержания ремиссии ЗСОНМ [4, 10].

Недавно были проведены международные многоцентровые двойные слепые плацебоконтролируемые клинические испытания трех моноклональных антител (мАТ) для лечения ЗСОНМ. Было показано, что сатрализумаб, гуманизированное мАТ к рецептору ИЛ6, снижало риск обострения у AQP4-IgG-серопозитивных и -серонегативных пациентов с ЗСОНМ [21]. Экулизумаб, рекомбинантное гуманизированное мАТ к иммуноглобулину IgG2/4к, который связывается с C5-компонентом комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток, существенно уменьшал риск повторных обострений у AQP4-IgG-серопозитивных пациентов по сравнению с плацебо [22]. Инебилизумаб – гуманизированное мАТ к поверхностному антигену CD19 на В-лимфоцитах. В отличие от РТМ, действующего на CD20-рецепторы, инебилизумаб истощает более широкий спектр В-клеток, включая плазмобласты и плазматические клетки, и поэтому, вероятно, более эффективно ингибирует продукцию AQP4-IgG [23].

Пациентам с ЗСОНМ, серонегативным по AQP4-IgG и MOG-IgG, а также в случаях наличия клинических и МРТ-признаков как РС, так и ЗСОНМ, многие эксперты склонны рекомендовать иммуносупрессивную терапию, а не ПИТРС [24].

В настоящее время существует немало исследований, показавших эффективность использования анти-В-клеточной терапии у пациентов с AQP4-IgG-серопозитивным нейрооптикомиелитом. РТМ представляет собой мАТ против CD20, поверхностного антигена, который в основном экспрессируется на В-лимфоцитах. Первоначально препарат был разработан для лечения В-клеточной лимфомы, поскольку он истощает пул В-клеток периферической крови и костного мозга. Впоследствии истощение В-клеток было признано эффективным против ряда аутоиммунных заболеваний, а также для предотвращения обострений у пациентов с ЗСОНМ. С тех пор о применении РТМ вне показаний (off-label) сообщалось в ряде исследований, обзоров и метаанализов [25–27]. Позднее были предложены рекомендации по лечению ЗСОНМ, в которых РТМ рассматривался в качестве средства терапии первой линии [28].

В нашем сравнительно небольшом по объему исследовании были представлены пациенты с ЗСОНМ, серопозитивные по AQP4-IgG и MOG-IgG, а также серонегативные по этим антигенам. Учитывая полиморфизм клинических проявлений, данных нейровизуализации и лабораторных показателей, следует согласиться с N. Borisov и соавт. [12], а также O. Schmetzer и соавт. [29], полагающими, что под названием «ЗСОНМ» объединены не-

сколько независимых, различных по патогенетическим механизмам заболеваний. Общим между ними, очевидно, является вовлечение аутоиммунных механизмов, что оправдывает применение РТМ для предупреждения повторных обострений.

В результате проведенного исследования было получено значительное снижение среднегодовой частоты обострений, которое во всех группах было статистически значимо. Не будем высказываться о большей или меньшей эффективности терапии РТМ в зависимости от типа выявленных у конкретных больных иммунных нарушений, поскольку число включенных в исследование пациентов было невелико. Тем не менее уровень инвалидизации, оцененный по EDSS, на протяжении 18–24 мес наблюдения не изменился. Отметим также хорошую переносимость терапии РТМ и от-

сутствие серьезных нежелательных явлений у наблюдавшихся нами пациентов.

Заключение. При терапии РТМ у больных с ЗСОНМ, направленной на предупреждение повторных обострений заболевания, было выявлено статистически значимое снижение среднегодовой частоты обострений по сравнению с периодом до начала терапии, при этом уровень инвалидизации больных за период наблюдения оставался стабильным. Такие результаты были достигнуты как у серопозитивных по AQP4-IgG и MOG-IgG, так и у серонегативных пациентов. Полученные данные позволяют говорить о достаточной эффективности и безопасности терапии больных с ЗСОНМ РТМ, но при обязательном соблюдении полноценного предшествующего лечению обследования и мониторинга результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013 Jan 15;10:8. doi: 10.1186/1742-2094-10-8
- Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol*. 2014 Jan;24(1):83-97. doi: 10.1111/bpa.12099
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
- Котов АС. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):84-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88 [Kotov AS. Anti-MOG syndrome: two case reports. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):84-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88 (In Russ.)].
- Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):276-83. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5857
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 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. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):280. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0
- Pandit L, Sato DK, Mustafa S, et al. Serological markers associated with neuromyelitis optica spectrum disorders in South India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Oct-Dec;19(4):505-9. doi: 10.4103/0972-2327.192389
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;82(6):474-81. doi: 10.1212/WNL.000000000000101
- Cross H, Sabiq F, Ackermans N, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody Positive Patients in a Multi-Ethnic Canadian Cohort. *Front Neurol*. 2021 Jan 12;11:525933. doi: 10.3389/fneur.2020.525933. eCollection 2020.
- Токарева ЮВ, Котов АС, Пантелева МВ, Бунак МС. Расстройства из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):60-4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 [Tokareva YuV, Kotov AS, Panteleeva MV, Bunak MS. Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):60-4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 (In Russ.)].
- Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):385-94. doi: 10.1097/WCO.0000000000000694
- Borisov N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2018 Oct 23;9:888. doi: 10.3389/fneur.2018.00888. eCollection 2018.
- Симанив ТО, Васильев АВ, Аскарова ЛШ, Захарова МН. Оптиконевромиелит и заболевания спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 [Simaniv TO, Vasiliev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
- Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al; GJCF-CC&BR. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Oct;1(4):180-7. doi: 10.1016/j.msard.2012.06.002
- Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, et al. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):927-36. doi: 10.1136/jnnp-2018-317969. Epub 2018 Jun 6.
- Axtell RC, Raman C, Steinman L. Type I interferons: beneficial in Th1 and detrimental in Th17 autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Apr;44(2):114-20. doi: 10.1007/s12016-011-8296-5
- Kleiter I, Gahlen A, Borisov N, et al; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26.
- Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016 Feb;22(2):185-92. doi: 10.1177/135245815581438. Epub 2015 Apr 28.
- Ellwardt E, Ellwardt L, Bittner S, Zipp F. Monitoring B-cell repopulation after depletion therapy in neurologic patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Apr 25;5(4):e463. doi: 10.1212/NXI.0000000000000463. eCollection 2018 Jul.
- Evangelopoulos ME, Andreadou E, Koutsis G, et al. Treatment of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders with rituximab using a maintenance treatment regimen and close CD19 B cell monitoring. A six-year follow-up. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:92-6. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.016. Epub 2016 Nov 10.

21. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
22. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3.
23. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5.
24. Jurynczyk M, Weinshenker B, Akman-Demir G, et al. Status of diagnostic approaches to AQP4-IgG seronegative NMO and NMO/MS overlap syndromes. *J Neurol.* 2016 Jan;263(1):140-9. doi: 10.1007/s00415-015-7952-8. Epub 2015 Nov 3.
25. Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1270-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5
26. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016 Nov 1;73(11):1342-8. doi: 10.1001/jamaneuro.2016.1637
27. Gao F, Chai B, Gu C, et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019 Mar 6;19(1):36. doi: 10.1186/s12883-019-1261-2
28. Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al; NOMADMUS group, under the aegis of OFSEP, SFSEP. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris).* 2018 Apr;174(4):255-64. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.005. Epub 2018 Mar 30.
29. Schmetzer O, Lakin E, Roediger B, et al. Anti-aquaporin 4 IgG Is Not Associated With Any Clinical Disease Characteristics in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2021;12:635419. doi: 10.3389/fneur.2021.635419

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
26.05.2021/3.07.2021/7.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>
Новикова Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>
Котов А.С. <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>