

Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита

Краснов В.С.¹, Прахова Л.Н.², Тотолян Н.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук, Санкт-Петербург

¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

Необратимый неврологический дефицит и инвалидизация при заболеваниях спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) формируются в результате обострений, которые нередко носят жизнеугрожающий характер. Своевременная диагностика и лечение обострений являются ключевой задачей ведения этой категории пациентов. Единый структурированный подход к диагностике и лечению обострений ЗСОНМ не разработан. Целью настоящей публикации является анализ данных научной литературы по этой проблеме для оптимизации диагностики и терапии обострений ЗСОНМ в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: заболевание спектра оптиконевромиелита; обострение; лечение.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС, Прахова ЛН, Тотолян НА. Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):69–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76

Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations

Krasnov V.S.¹, Prakhova L.N.², Totolyan N.A.¹

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²N.P. Bekhtereva Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg

¹6-8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russia; ²9, Academician Pavlov St., St. Petersburg 197376, Russia

Irreversible neurological deficit and disability in neuromyelitis optica spectrum disorders (NOSD) are formed as a result of exacerbations, which are often life-threatening. Timely diagnosis and treatment of exacerbations is a key task in the management of this category of patients. A unified structured approach to the diagnosis and treatment of NOSD exacerbations has not been developed. The purpose of this article is to analyze the scientific literature data on this issue in order to optimize the diagnostics and treatment of NOSD exacerbations in everyday clinical practice.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorders; exacerbation; treatment.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov VS, Prakhova LN, Totolyan NA. Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):69–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76

Заболевание спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — практически всегда тяжело инвалидизирующее аутоиммунное заболевание, для которого характерны обострения и преимущественное поражение зрительных нервов, спинного мозга и ствола головного мозга [1]. Инвалидизация при ЗСОНМ формируется в результате повторных атак, которые могут быть и жизнеугрожающими [2]. Неврологический дефицит уже после первой атаки ЗСОНМ составляет в среднем до 25% от общего уровня инвалидизации в результате заболевания [3]. В среднем каждое обострение ЗСОНМ приводит к увеличению балла по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) на 1,0 [4, 5]. Ретроспективный анализ исходов

871 обострения у 185 пациентов с ЗСОНМ выявил, что только в 21,6% случаев восстановление после обострения было полным, а в 6% атак не отмечалось никакой пользы от проводимого лечения [6]. В другом исследовании с анализом данных 106 пациентов в среднем через 75 мес наблюдения 18% больных имели стойкое билатеральное снижение остроты зрения, 34% — двигательные нарушения, 23% нуждались в кресле-коляске, в 9% случаев был зарегистрирован летальный исход [7]. В настоящее время проведены и опубликованы результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований, по результатам которых в 2019–2020 гг. зарегистрированы и одобрены препараты, предупреждающие развитие обострений ЗСОНМ: экулизу-

маб [8], сатрализумаб [9, 10], инебилизумаб [11]. В России имеют регистрацию экулизумаб (Элизария®)¹ и сатрализумаб (Энспринг®)². Для предотвращения атак при ЗСОНМ широко используются лекарственные средства, назначаемые вне инструкции по медицинскому применению (off-label), такие как ритуксимаб [12, 13], азатиоприн [14, 15], микофенолата мофетил [16]. Вопрос своевременной и эффективной терапии именно в период обострения является одним из наиболее актуальных в настоящее время [2, 17]. Подчеркивается, что в условиях наличия нескольких зарегистрированных высокоэффективных лекарственных средств для предупреждения обострений будущие клинические исследования должны определить максимально эффективную терапию в период развития обострения для его купирования и предотвращения остаточного неврологического дефицита [18]. Для своевременной диагностики и лечения обострения важными являются знание факторов риска их развития и прогнозирование исходов [2]. Для лечения атак ЗСОНМ, как и при рассеянном склерозе, используется в основном пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) в высоких дозах и плазмообмен. Однако, в отличие от рассеянного склероза, в связи с инвалидизирующим и жизнеугрожающим характером обострений при ЗСОНМ начало терапии должно быть безотлагательным и имеет ряд особенностей [19]. Возможные терапевтические подходы по лечению ЗСОНМ представлены в рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 2010 г. [20], международных рабочих групп [21, 22], но во всех этих рекомендациях основное внимание уделяется препаратам для предупреждения обострений. Таким образом, в настоящее время у практикующих врачей возникает ряд вопросов по лечению обострений ЗСОНМ, особенно тяжелых. Целью настоящей работы является анализ данных научной литературы по этой проблеме для оптимизации диагностики и терапии обострений ЗСОНМ в повседневной клинической практике.

Определение обострения

Под обострением ЗСОНМ понимают появление новых симптомов или усиление имевшихся ранее, продолжающееся не менее 24 ч и развивающееся более чем через 30 дней после последнего обострения. Симптомы не должны иметь других объясняющих их причин (например, лихорадка или активная инфекция) и должны быть подтверждены объективно по результатам неврологического осмотра [2, 17, 23]. Появлению новых симптомов или усилению имевшихся ранее должны предшествовать как минимум 30 дней стабилизации состояния [8–10], однако определения и критерии, позволяющие оценивать стабилизацию при ЗСОНМ, в научной литературе отсутствуют. Симптомы поражения зоны *area postrema* оцениваются как обострение в случае их длительности 48 ч и более, но могут быть расценены как обострение и при меньшей длительности, если сопровождаются новыми изменениями в соответствующей области по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2, 24].

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® ЛП-№(000140)-(РГ-РУ) от 16.05.2022, доступна на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энспринг® ЛП-007335-300821, доступна на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

Для объективного подтверждения изменений в неврологическом статусе используются Расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [25] и Шкала оптикоспинальных нарушений (Opticospinal Impairment Scale, OSIS) [2, 26]. Предложены критерии диагностики синдрома *area postrema* у пациентов с ЗСОНМ, серопозитивных по антителам к аквапориному-4 (AQP4) [24]. Для верификации обострения у пациента с ЗСОНМ в рамках клинических исследований используют протокол-специфичные критерии «определенного протоколом обострения», которые несколько отличаются друг от друга [8–11], но могли бы после валидации использоваться в повседневной клинической практике. В.А. Срее и соавт. [27] предложили отдельные верифицирующие признаки для четырех синдромально-топических типов обострений: неврит зрительного нерва, миелит, стволовой синдром, поражение головного мозга (энцефалопатия, гипоталамическая дисфункция). Для оценки по этим критериям требуется единовременная оценка неврологом, офтальмологом и специалистом по лучевой диагностике с проведением дополнительных исследований, которые часто малодоступны в повседневной клинической практике. Таким образом, в настоящее время актуальной задачей является разработка алгоритма диагностики обострения ЗСОНМ, хотя основные ее принципы определены.

Факторы риска развития обострения

При ЗСОНМ риски развития обострений являются труднопредсказуемыми [28]. Некоторые авторы ставят под сомнение монофазный тип течения заболевания, утверждая, что все зависит от длительности наблюдения [29], а ряд исследователей указывают на «кластерный» характер обострений, когда отмечаются непредсказуемые периоды их появлений/учащений, чередующиеся с периодами их отсутствия [30]. Тем не менее к обсуждаемым факторам риска обострений относятся: женский пол [3], раса (пациенты монголоидной расы имеют меньший риск развития обострения по сравнению с европеоидами) [3, 31], более молодой возраст (наиболее вероятный возраст дебюта ЗСОНМ — около 40 лет) [2, 3], наличие антител к AQP4 [28, 29], продольно распространенное поражение спинного мозга [29, 32], недавнее обострение [33], последний триместр беременности и первые 3 мес послеродового периода [34], повышенный уровень интерлейкина 6 в сыворотке крови [35]. Риск развития повторного обострения в первый год после предыдущего составляет 59,3% [29]. Сообщается о случаях дебюта ЗСОНМ на фоне беременности, в связи с чем некоторые авторы предлагают считать беременность у женщин с ЗСОНМ периодом повышенного риска, хотя в настоящее время отсутствуют прогностические биомаркеры развития обострения на фоне гестации [36]. Титры AQP4-IgG не подтверждают прогностическую значимость при ЗСОНМ [37]. Уровень AQP4-IgG не отражает текущую активность заболевания и не влияет на прогноз [38]. Приостановка иммуносупрессивной терапии (ИСТ) даже после 5-летней ремиссии на ее фоне является фактором высокого риска развития обострения у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, что было показано в ретроспективном исследовании у 17 пациентов с медианой периода без обострений 62 мес на ИСТ. После отмены терапии у 14 (82%) больных развилось обострение (медиана составила 6 мес), при этом три случая были тяже-

лыми [39]. Таким образом, в настоящее время стратификация рисков обострения ЗСОНМ представляется затруднительной. Согласно данным публикаций, наиболее очевидным является повышенный риск обострения у пациентов с ЗСОНМ, имеющих антитела к AQP4, у больных в течение первого года после предшествующего обострения, а также у пациентов с ЗСОНМ и наличием антител к AQP4, которым была приостановлена ИСТ.

Факторы, ассоциированные с тяжестью и неблагоприятными исходами обострения

Актуальным вопросом является оценка тяжести обострений при ЗСОНМ. С практической точки зрения, необходима стратификация обострений с выделением тяжелых и нетяжелых атак. Общепринятого определения для тяжелых обострений нет [2, 26, 40, 41].

Обсуждаются следующие характеристики тяжелых обострений:

- 1) появление или нарастание нарушения двигательных функций сопровождается:
 - а) увеличением балла EDSS до 6,0 и более, если исходный балл (до обострения) был менее 6,0,
 - б) увеличением балла EDSS на 0,5 и более, если исходный был 6,0 и более;
- 2) нарушение зрительных функций в период обострения со снижением остроты зрения до 0,1 и менее при исходной остроте зрения более 0,1 [2].

Тяжесть обострения можно оценивать с использованием шкалы OSIS, которая применялась с этой целью в исследованиях экулизумаба у пациентов с ЗСОНМ. В соответствии со шкалой OSIS проводится оценка нарастания зрительных, двигательных и сенсорных нарушений по сравнению с исходным уровнем с присвоением обострению категорий «малого» или «большого» [26]. Увеличение EDSS по меньшей мере на 2,0 балла от исходного уровня у пациентов с ЗСОНМ при появлении новых остро развившихся жалоб (симптомов) также предлагается использовать как критерий тяжелой атаки ЗСОНМ [40]. Предложена шкала оценки тяжести синдрома *area postrema* [24]. Отличительной чертой работы T. Songthammawat и соавт. [40] является использование отдельных критериев оценки тяжести обострений при вовлечении спинного мозга, зрительных нервов, ствола и полушарий головного мозга. Нетяжелым обострением некоторые авторы предлагают считать ситуации, когда в период обострения EDSS составляет менее 4,0 и снижение остроты зрения менее 0,1 [4], но данное определение не применимо для пациентов с уже исходно выраженным неврологическим дефицитом. С учетом всех имеющихся в научной литературе данных, в настоящее время для практического применения может быть использован критерий увеличения EDSS на 2,0 балла и более, однако вопрос оценки тяжести обострения требует дальнейшего изучения. Наиболее значимый фактор риска тяжелого обострения — отмена ИСТ, особенно у пациентов, у которых было тяжелое обострение до ее назначения [39].

Факторами риска более плохого восстановления после обострения ЗСОНМ являются негроидная раса [3], более старший возраст (вероятность полного восстановления уменьшается на 3% с каждым годом и на 24% каждые 10 лет) [3, 6], тяжелое обострение в дебюте заболевания [2], наличие сопутствующего аутоиммунного процесса [38], повышен-

ный уровень легких цепей нейрофиламентов в сыворотке крови [42], повышение глиального фибриллярного астроцитарного белка (GFAP) в сыворотке крови [42] и в ликворе [43], увеличение уровня белка S100-бета в ликворе [43], наличие признаков активности по данным МРТ и более протяженное поражение спинного мозга [32], наличие атрофии спинного мозга [44] и более выраженная степень поражения грудного отдела спинного мозга по поперечнику [45]. По данным публикации I. Kleiter и соавт. [6], в которой ретроспективно проанализированы результаты лечения 871 обострения у 185 пациентов, предикторами полного восстановления были более молодой возраст, обострение с синдромом миелита, полное восстановление после предыдущей атаки, использование в качестве первой линии терапии обострения плазмообмена/иммуносорбции по сравнению с ГК в высоких дозах (OR 4,38; $p=0,006$). Позднее начало терапии обострения и несвоевременное проведение плазмообмена способствуют худшему восстановлению [17, 46]. Вероятность восстановления значительно уменьшается с 50% при применении плазмообмена в день развития обострения до 1–5% в случае начала его проведения после 20 дней от первых симптомов обострения [4]. Раннее назначение плазмообмена — в течение 5 дней от начала обострения — является сильным предиктором полного восстановления после тяжелых обострений у пациентов с ЗСОНМ [4].

Оценка эффективности терапии обострения

Анализируя эффективность лечения обострения ЗСОНМ, следует проводить оценку неврологического статуса перед началом терапии, непосредственно после нее и через 6 мес [2]. Ответ на проводимую терапию обострения ЗСОНМ предлагается оценивать по степени выраженности: 1) полное восстановление; 2) частичное восстановление; 3) отсутствие восстановления [6]. Другие авторы предлагают использовать четыре категории ответа на лечение: 1) нет улучшения; 2) легкое улучшение (определенные изменения в неврологическом статусе без влияния на функцию); 3) умеренное улучшение (изменения в неврологическом статусе с улучшением функции); 4) значительное улучшение (выраженное функциональное улучшение относительно исходного уровня) [2]. Подобная оценка имеет большой субъективный компонент, поэтому более предпочтительной является количественная оценка с использованием шкал (например, функциональных шкал — FS — в рамках шкалы EDSS), а результат терапии может быть представлен либо в виде абсолютного изменения балла по используемой шкале, либо с использованием бинарного критерия, когда отмечают хорошее (66–100%), умеренное (34–65%) или незначительное (0–33%) восстановление [4]. С этой целью может использоваться и шкала OSIS [2].

В научной литературе, посвященной оценке ответа на терапию ГК в высоких дозах, предлагается использовать термины «ответивший на терапию» (англ. «responder») и «не ответивший на терапию» («non-responder») [40, 47]. Для атак в виде миелита под «не ответившим на терапию» понимают пациентов, у которых не отмечалось увеличения мышечной силы по меньшей мере на 1 балл по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council, MRC), для атак в виде неврита зрительного нерва — тех, у кого не отмечалось улучшения остроты зрения более чем на две строки по шкале оценки остроты зрения, если худшая в пе-

риод обострения острота зрения была $\geq 0,025$ или не было улучшения на 1 шаг при худшей в период обострения остроте зрения ниже, чем счет пальцев [48]. Для обострений другой локализации под «не ответившими на терапию» понимались пациенты, у которых по оценке врача не отмечалось улучшения или было ухудшение [47]. Сроки оценки эффективности терапии для своевременного переключения ее на другой вариант не определены. Предлагается оценивать ответ на лечение ГК в высоких дозах через 7 дней терапии с решением вопроса о проведении плазмообмена [40]. Латиноамериканская рабочая группа экспертов рекомендует при отсутствии или частичном ответе на терапию высокими дозами ГК начать плазмообмен/иммуносорбцию не позднее 5 дней от начала обострения [46], что предполагает более раннюю оценку эффективности лечения ГК. Таким образом, в настоящее время нет единых подходов для оценки эффективности терапии обострения, необходимы дальнейшие исследования для валидации какого-либо из них.

Начало терапии обострения

Рекомендуется как можно более раннее начало терапии обострения в связи с риском жизнеугрожающих симптомов и необратимого остаточного неврологического дефицита [46]. Отложенное всего на одну неделю начало высокодозной терапии ГК у пациентов с ЗСОНМ и антителами к AQP4 являлось фактором худшего восстановления [2]. Начало проведения плазмообмена/иммуносорбции до 2 дней от начала обострения было сопряжено с полным восстановлением в 40% анализируемых обострений у пациентов с ЗСОНМ и антителами к AQP4 [17].

Глюкокортикоиды

Согласно рекомендациям EFNS [20] и нескольких рабочих групп [21, 22, 46, 49], в качестве терапии первой линии для лечения обострения ЗСОНМ рекомендуется проведение терапии ГК в высоких дозах, а именно — метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3–5 дней. Длительность устанавливается индивидуально [20–22, 46, 49]. Возможно проведение до семи инфузий метилпреднизолона [40]. Раннее назначение терапии ГК способствует быстрому [2] и лучшему [50] восстановлению при неврите зрительного нерва у пациентов с ЗСОНМ в острый период, но не оказывает значимого влияния на долгосрочный прогноз [2]. После окончания внутривенной терапии рекомендуется пероральный прием преднизолона ежедневно в суточной дозе 1 мг/кг с медленным постепенным снижением дозы [20]. Целью перорального приема преднизолона является обеспечение длительного воздействия на воспаление во избежание раннего рецидива, спровоцированного резкой отменой ГК (феномена рикошета) [21, 46]. Рекомендуются постепенное снижение дозы и длительный прием поддерживающих доз [2, 20, 46]. Постепенное снижение дозы особенно необходимо, когда восстановление медленное или неполное. При этом схема снижения дозы ГК не определена [2, 20, 46]. Рекомендуется постепенное уменьшение дозы в течение нескольких недель [46], длительность зависит от времени начала ИСТ (преднизолон часто назначают в комбинации с ИСТ до предполагаемых сроков развития терапевтического эффекта), тяжести обострения, коморбидности пациента и переносимости ГК [46]. В комбинации с азатиоприном прием преднизолона в дозе 1 мг/кг рекомен-

дуется продолжать 2–3 мес с последующим постепенным ее снижением [20]. В других публикациях предлагается принимать преднизолон в дозе 30 мг/сут до 4–6 мес, что также определяется предполагаемым сроком развития полного терапевтического эффекта с момента начала терапии азатиоприном или микофенолата мофетилем [22]. Рекомендуется прием преднизолона 30 мг в сутки до 2–4 нед после второй инфузии ритуксимаба с постепенным снижением дозы для предупреждения развития обострений после его введения [22]. Предлагается снижение дозы преднизолона в течение 2–6 мес в случаях, когда восстановление медленное или неполное [49]. Другая группа экспертов рекомендует медленное снижение дозы в течение 2–8 нед, но сроки зависят от тяжести обострения [46]. Риск обострения выше при приеме преднизолона в дозе 10 мг и менее, и, соответственно, риск меньше при приеме преднизолона в больших дозах [51].

По данным публикации I. Kleiter и соавт. [6], в которой проанализированы результаты лечения 871 обострения у 185 пациентов с ЗСОНМ (87% с наличием антител к AQP4), у которых в качестве терапии первой линии использовались ГК в высоких дозах, после первого курса ГК полное восстановление отмечалось в 17% случаев обострений, частичное — в 65,4%, не было улучшения при терапии 16,2% атак. Таким образом, в 81,6% случаев после терапии обострения ГК пациенты имели остаточную инвалидизацию. Согласно данным научной литературы, вероятность полного восстановления после терапии ГК в высоких дозах составляет 0–35% [52]. Терапевтический эффект высокодозного курса ГК при обострении уменьшается после каждого последующего курса вслед за первым [17]. Вопросы резистентности к терапии ГК в высоких дозах при обострениях ЗСОНМ являются широко обсуждаемой и актуальной темой в научной литературе [40, 47]. Общепринятые критерии резистентности к терапии ГК в высоких дозах при обострениях ЗСОНМ не определены, но предлагаемые рядом авторов критерии «не ответивших на терапию» могут быть использованы для ее верификации [40, 47]. Согласно рекомендациям EFNS [20] и многочисленных рабочих групп [21, 22, 49], рекомендуется ранняя эскалация терапии до плазмообмена у пациентов с ЗСОНМ с резистентным к терапии ГК обострением, а латиноамериканская рабочая группа предлагает проведение плазмообмена/иммуносорбции, если не отмечается эффекта или присутствует лишь частичный эффект на пульс-терапию метилпреднизолоном [46]. С нашей точки зрения, наличие неполного эффекта ГК лишь с частичным регрессом симптомов нельзя однозначно расценивать как полную резистентность к высокодозной терапии ГК, поскольку ответ на терапию все же присутствует. Необходимы количественные показатели оценки степени уменьшения неврологического дефицита, разделение понятий «полная резистентность к терапии» и «частичный ответ на терапию» ГК, определение временных точек проведения оценки проводимой/проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном для определения дальнейшей тактики ведения пациента с обострением ЗСОНМ. Важным является определение факторов возможного плохого ответа на терапию ГК в высоких дозах. В ретроспективном исследовании при анализе данных 197 обострений у 160 пациентов с ЗСОНМ предикторами резистентности к терапии ГК в высоких дозах являлись предшествующее использование ИСТ, повышение уровня белка в цереброспинальной жид-

кости выше 450 мг/л, признаки активности заболевания в стволе головного мозга по данным МРТ [47].

Таким образом, терапия ГК в высоких дозах является терапией первой линии в лечении обострения ЗСОНМ, которая должна быть инициирована в ранние сроки от его начала. Рекомендуется назначать преднизолон перорально после проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном, но длительность приема и схема снижения его дозы являются отчасти индивидуальными и определяются целым рядом параметров заболевания и пациента, а также опытом лечащего врача.

Плазмообмен

Согласно рекомендации EFNS, при ГК-резистентных обострениях ЗСОНМ показано проведение плазмообмена с заменой 1–1,5 объема плазмы за процедуру [20]. Рабочими группами в основном рекомендуется от 5 [2, 21, 22, 46, 49] до 5–7 процедур плазмообмена через день в течение 2 нед [46]. Американское общество афереза (American Society for Apheresis, ASFA) рекомендует в качестве терапии второй линии при обострении ЗСОНМ замену 1–1,5 объема плазмы за сеанс ежедневно или через день с выполнением в среднем 5 сеансов, но с возможностью проведения 2–20 сеансов [53]. В исследовании, включавшем оценку 18 обострений у 16 пациентов с ЗСОНМ (с медианой EDSS 2,5 балла), получивших только терапию ГК в высоких дозах, и 65 обострений у 43 пациентов (с медианой EDSS 5,75 балла), получивших после лечения ГК в связи с резистентностью курс плазмообмена, при долгосрочной оценке результатов показана значимо более высокая вероятность восстановления балла EDSS до исходного (65%) у пациентов во второй группе по сравнению с первой (25%; $p=0,0386$). При этом эффективность плазмообмена была выше у пациентов, которые получали ИСТ до обострения [52]. Польза от раннего начала плазмообмена у пациентов с ЗСОНМ продемонстрирована в различных ретроспективных исследованиях [4, 6, 17, 52]. Вероятность хорошего восстановления после курса плазмообмена уменьшается с 50% в случаях начала курса в первый день обострения до 1–5% в случаях начала курса после 20 дней от начала обострения [4]. Максимальный эффект от плазмообмена отмечается при его проведении в сроки до 5 дней от начала обострения [4, 6, 52]. Латиноамериканская рабочая группа рекомендует начинать плазмообмен или иммуносорбцию в течение 5 дней от развития обострения независимо от того, получал ли пациент перед этим ГК [46]. Исследование I. Kleiter и соавт. [17] продемонстрировало, что начало курса плазмообмена/иммуносорбции в первые 2 дня от появления симптомов обострения сопровождается полным восстановлением в 40,0% случаев, в то время как начало курса позднее 6 дней от появления симптомов обострения приводит к полному регрессу симптомов лишь при лечении 3,2% атак. Однако в другой работе показано, что частота хорошего ответа на терапию была высокой и значимо не различалась у пациентов с началом плазмообмена в течение первых 20 дней и в срок более 20 дней от начала обострения, составляя 66,7 и 61,5% соответственно [54]. По латиноамериканским рекомендациям, при сохраняющемся неврологическом дефиците после 20 дней от начала обострения следует провести плазмообмен в период до 90 дней от начала обострения [46].

При анализе 63 обострений у 27 пациентов, у которых плазмообмен выполнен в качестве терапии первой линии, полное восстановление отмечалось в 30,1% случаев, частич-

ное — в 50,8% эпизодов, не было восстановления при лечении 17,5% атак [6], в результате чего сделано заключение о возможности назначения плазмообмена для ряда пациентов в качестве терапии первой линии при лечении обострений ЗСОНМ, однако этот подход требует дальнейшего изучения [6].

Факторами, ассоциированными с полным восстановлением после эфферентных методов лечения (плазмообмен/иммуносорбция), являются серопозитивный статус по антителам к AQP4, назначение указанных методов в качестве терапии первой линии, монофокальный характер обострения и время от начала обострения до начала терапии (обратная «посуточная» зависимость) [17]. По результатам проведенного собственного исследования авторы рекомендуют при обострениях с синдромом миелита при ЗСОНМ использовать в качестве первой линии плазмообмен/иммуносорбцию [6]. При этом в публикациях подчеркивается, что плазмообмен имеет ряд ограничений, включающих инвазивность процедуры с рисками развития осложнений, а также высокую стоимость [2]. Исследования демонстрируют, что эффект от плазмообмена при ЗСОНМ может быть отсроченным, о чем необходимо информировать пациентов. Только при лечении 50% обострений отмечается эффект непосредственно после курса плазмообмена, а в течение 6 мес улучшение отмечается уже в 78% случаев [55].

Таким образом, плазмообмен используется чаще как вторая линия терапии при обострениях ЗСОНМ с заменой 1–1,5 объема плазмы за процедуру с проведением 5–7 сеансов через день в течение 10–14 дней. Для пациентов с обострением в виде миелита плазмообмен может быть рассмотрен как терапия первой линии в индивидуальном порядке, особенно при наличии резистентности обострений к терапии ГК в анамнезе. Оптимальный срок проведения первой процедуры плазмообмена составляет до 5 дней от начала обострения, но может быть увеличен до 20 дней, а при сохранении неврологического дефицита возможно его проведение в сроки до 90 дней от начала обострения при обязательной оценке индивидуальных факторов риска и пользы.

Иммуносорбция

Опыт применения иммуносорбции в лечении обострений ЗСОНМ ограничен [6, 17]. Иммуносорбция позволяет быстро и эффективно удалять аутоантитела и обладает некоторыми преимуществами в сравнении с плазмообменом [2]. При анализе 9 обострений у 7 пациентов с ЗСОНМ, у которых в качестве терапии первой линии проведена иммуносорбция, в одном случае отмечалось полное восстановление, а в 8 — частичное восстановление [6]. При ретроспективном сравнении результатов лечения обострений ЗСОНМ с использованием плазмообмена ($n=139$) и иммуносорбции ($n=26$) значимых различий выявлено не было ($p=0,264$). Так, при лечении обострений с применением плазмообмена полное восстановление отмечалось в 15,8%, частичное — в 69,8%, не было восстановления в 14,4% случаев обострений. Среди пациентов, у которых для лечения обострения проводилась иммуносорбция, в одном случае отмечалось полное восстановление, в 25 (96,2%) эпизодах — частичное восстановление. Не было зарегистрировано ни одного обострения, когда бы абсолютно отсутствовало восстановление.

По рекомендациям ASFA, применение иммуносорбции в лечении обострений ЗСОНМ рассматривается в качестве терапии второй линии [53].

Таким образом, опубликованные в настоящее время данные о терапии обострений ЗСОНМ с использованием иммуносорбции носят ограниченный характер, исследования — ретроспективные, проанализированные выборки являются небольшими. С нашей точки зрения, иммуносорбцию следует использовать у пациентов с ЗСОНМ как терапию второй линии в лечении ГК-резистентных обострений при наличии противопоказаний к плазмообмену.

Комбинированное применение ГК и плазмообмена

Крупных рандомизированных проспективных исследований, сравнивающих эффективность гормональной терапии обострений ЗСОНМ и комбинированного лечения ГК в высоких дозах с одновременным проведением плазмообмена у пациентов с различным уровнем исходной тяжести обострения, не проводилось. В проспективном исследовании, сравнивающем эффективность одновременного применения пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно и плазмообмена ($n=5$) по сравнению с последовательным их применением ($n=6$) в лечении тяжелых обострений ЗСОНМ (EDSS=8,0 в обеих группах), отмечалась тенденция к лучшим 6-месячным исходам по инвалидизации после лечения обострения согласно шкале EDSS у больных из первой группы [40]. Комбинированное применение пульс-терапии метилпреднизолоном и плазмообмена может быть рассмотрено у пациентов с тяжелым обострением ЗСОНМ при оценке соотношения риск/польза, однако требуются дальнейшие исследования на более крупных выборках.

Иммуноглобулины

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) редко используются в лечении ГК-резистентных обострений [20]. Обычно ВВИГ применяются в суточной дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней, но эффективность их не определена [2]. Эффективность ВВИГ в терапии обострений оценивалась только на небольших когортах пациентов [56]. Ретроспективно проанализирована серия случаев лечения атак ЗСОНМ с использованием ВВИГ у 10 пациентов, пролеченных ГК или ГК с плазмообменом. В 45,5% случаев при лечении ВВИГ отмечалась положительная динамика, а в остальных — как минимум не было ухудшения [56]. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование STRIVE по изучению ВВИГ в лечении обострений ЗСОНМ было приостановлено из-за трудностей набора в исследование [2]. По данным опубликованного ретроспективного исследования, включившего анализ 243 обострений у 198 пациентов (для лечения 153 обострений применялись ГК, 14 — ВВИГ, 69 — ГК и ВВИГ, 7 — плазмообмен), статистически значимо лучшее восстановление отмечено при терапии атак ГК по сравнению с ВВИГ ($p=0,004$). Но последовательное применение ГК и ВВИГ в терапии тяжелых обострений (EDSS $\geq 6,5$ балла) у пациентов с ЗСОНМ продемонстрировало лучшие исходы по сравнению с использованием только ГК (OR 5,85; $p=0,007$) [46]. Таким образом, в настоящее время ВВИГ для терапии обострений ЗСОНМ не рекомендуются как монотерапия в связи с неэффективностью, но при ГК-резистентных обострениях можно рассматривать этот вариант лечения в случаях абсолютных противопоказаний к плазмообмену/иммуносорбции или при недостаточном эффекте последовательно проведенной терапии ГК в высоких дозах и плазмообмена.

Перспективы терапии обострений ЗСОНМ

Нередко неудовлетворительные результаты лечения обострений ЗСОНМ существующими методами, особенно в случаях тяжелых обострений, и накопление знаний о патогенезе заболевания способствовали разработке и проведению целого ряда клинических исследований I фазы. Исследуемыми препаратами являлись C1NH (ингибитор C1-эстеразы; 10 пациентов), бевацизумаб (моноклональное антитело к сосудистому фактору роста; 10 пациентов), убитуксимаб (анти-CD20 моноклональное антитело; 5 пациентов), батоклимаб (анти-FcRn моноклональное антитело; 12 пациентов), которые использовались как дополнительная терапия обострения на фоне ГК в высоких дозах. Исследование с батоклимабом продолжается, остальные — завершены. Полученные результаты на малых выборках пациентов с ЗСОНМ продемонстрировали целесообразность проведения дальнейших исследований более высокого уровня. Ряд исследований были преждевременно завершены в связи с трудностью набора пациентов [2].

Заключение

ЗСОНМ является редким аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, которое проявляется инвалидизирующими и жизнеугрожающими обострениями [1, 2]. Критерии диагностики обострения ЗСОНМ предложены, но не являются общепринятыми [2, 17, 23, 27]. Насущно необходимыми в каждом случае являются своевременная диагностика обострения ЗСОНМ, оценка его тяжести и факторов риска его тяжелого течения. Лечение следует начинать максимально рано, а именно — сразу после диагностики/подтверждения обострения [46]. В качестве первой линии терапии рекомендуется пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно с последующим приемом преднизолона перорально [2, 20, 22, 46]. Длительность приема преднизолона зависит от тяжести обострения, коморбидности пациента, переносимости ГК и времени начала ИСТ (гормоны назначают в комбинации с ИСТ до предполагаемых сроков развития терапевтических эффектов иммуносупрессоров) [46]. Своевременное лечение ГК в высоких дозах способствует быстрому и лучшему восстановлению при неврите зрительного нерва [2, 50]. Необходимы ранняя диагностика резистентного к терапии ГК обострения и своевременная эскалация терапии [46]. Плазмообмен относится к терапии второй линии и используется при резистентных к ГК обострениях, его рекомендуется начинать проводить в сроки не позднее 5 дней от начала обострения с возможным эффектом и в случаях более позднего (до 90 дней) начала терапии, однако сроки позднее 20 дней от начала обострения ассоциируются со значимым падением эффективности плазмообмена. Иммуносорбция рассматривается как не менее эффективная альтернатива плазмообмену [17]. У пациентов с миелитом в индивидуальном порядке может быть рассмотрен плазмообмен в качестве терапии первой линии, а при тяжелых обострениях — комбинированное одновременное применение ГК в высоких дозах и плазмообмена. Применение ВВИГ в качестве монотерапии обострений не рекомендуется [20]. Проводится целый ряд клинических исследований с изучением молекул, которые с точки зрения механизма их действия представляются весьма перспективными в лечении обострений ЗСОНМ, однако требуется проведение дальнейших исследований [2].

В настоящее время остается много нерешенных вопросов относительно диагностики и лечения обострений ЗСОНМ. Отсутствует общепринятый подход к диагностике атак ЗСОНМ, трудно сформировать четкий универсальный алгоритм лечения обострения ЗСОНМ с учетом его тяжести,

пораженных структур, ответа на проводимую терапию. Представленные в настоящей публикации сведения по диагностике и лечению обострений ЗСОНМ могут рассматриваться как ориентиры в повседневной клинической практике при ведении данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Whittam D, Wilson M, Hamid S, et al. What's new in neuromyelitis optica? A short review for clinical neurologist. *J Neurol*. 2017 Nov;264(11):2330-4. doi: 10.1007/s00415-017-8445-8
- Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol*. 2020 Nov 15; 348:577387. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577387
- Palace J, Lin D-Y, Zeng D, et al. Outcome prediction models in AQP4- IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*. 2019 May 1;142(5):1310-3. doi: 10.1093/brain/awz054
- Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346-51. doi: 10.1136/jnnp-2017-316286
- Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:64-8. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.011
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses: Therapy of NMO Attacks. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1834-49. doi: 10.1093/brain/awz109
- 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
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
- Tramboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
- Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, et al. 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
- Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al. 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
- 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
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):324-30. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5699
- Nikoo Z, Badihian S, Shayannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017 Sep;264(9):2003-9. doi: 10.1007/s00415-017-8590-0. Epub 2017 Aug 22.
- Songwisit S, Kosiyakul P, Jitprapaikulsan J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 7;10(1):16727. doi: 10.1038/s41598-020-73882-8
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Sep 26;5(6):e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504
- Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):60-7. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6
- Wallach AI, Tremblay M, Kister I. Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Clin*. 2021 Feb;39(1):35-49. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.003
- Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1-16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014
- Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol*. 2009 Nov;256(11):1891-8. doi: 10.1007/s00415-009-5171-x. Epub 2009 May 28.
- Shosha E, Dubey D, Palace J, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG—positive NMOSD. *Neurology*. 2018 Oct 23;91(17):e1642-e1651. doi: 10.1212/WNL.0000000000006392
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
- Schwartz CE, Stark RB, Stucky BD. Response-shift effects in neuromyelitis optica spectrum disorder: a secondary analysis of clinical trial data. *Qual Life Res*. 2021 May;30(5):1267-82. doi: 10.1007/s11136-020-02707-y.56
- Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica—Ethical and design considerations. *Mult Scler*. 2016 Jun;22(7):862-72. doi: 10.1177/1352458515620934
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
- Zhang W, Cui L, Zhang, Y, et al. Questioning the existence of monophasic neuromyelitis optica spectrum disorder by defining a novel long-term relapse-free form from a large Chinese population. *J Neurol*. 2020 Apr;267(4):1197-205. doi: 10.1007/s00415-019-09685-3
- Akaishi T, Nakashima I, Takahashi, T, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Nov 22;7(1):e640. doi: 10.1212/NXI.0000000000000640
- Stratos K, Lee L, Dai D, et al. Evaluation of ethnicity as a predictor of diagnostic phenotype and prognosis in neuromyelitis optica spectrum disorder in Toronto, Canada. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101950. doi: 10.1016/j.msard.2020.101950
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14.33

33. Akaishi T, Takahashi T, Nakashima I, et al. Repeated follow-up of AQP4-IgG titer by cell-based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *J Neurol Sci.* 2020 Mar 15;410:116671. doi: 10.1016/j.jns.2020.116671
34. Klawiter EC, Bove R, Elson L, et al. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2017 Nov 28;89(22):2238-44. doi: 10.1212/WNL.0000000000004681
35. Barros PO, Cassano T, Hygino J, et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase. *Clin Exp Immunol.* 2016 Mar;183(3):480-9. doi: 10.1111/cei.12733.36
36. Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol.* 2020 Mar;16(3):154-70. doi: 10.1038/s41582-020-0313-y
37. Jitrapaikuljan J, Fryer JP, Majed M, et al. Clinical utility of AQP4-IgG titers and measures of complement-mediated cell killing in NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 May 28;7(4):e727. doi: 10.1212/NXI.0000000000000727.37
38. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, et al. Risk factors of attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol.* 2020 Jun 15;343:577236. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577236
39. Kim SH, Jang H, Park NY, et al. Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Feb 23;8(2):e947. doi: 10.1212/NXI.0000000000000947
40. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Feb;38:101506. doi: 10.1016/j.msard.2019.101506
41. Li X, Tian D-C, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102325. doi: 10.1016/j.msard.2020.102325.55
42. Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology.* 2019 Sep 24;93(13):e1299-e1311. doi: 10.1212/WNL.0000000000008160
43. Wei Y, Chang H, Li X, et al. CSFS100B Is a Potential Candidate Biomarker for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Biomed Res Int.* 2018 Oct 22;2018:5381239. doi: 10.1155/2018/5381239
44. Wang Y, Zhang L, Zhang B, et al. Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions. *J Neurol.* 2014 May;261(5):954-62. doi: 10.1007/s00415-014-7298-7
45. Nakamura Y, Liu Z, Fukumoto S, et al. Spinal cord involvement by atrophy and associations with disability are different between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol.* 2020 Jan;27(1):92-9. doi: 10.1111/ene.14038
46. Contentti EC, Rojas JI, Cristiano E, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Oct;45:102428. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428
47. Qin C, Tao R, Zhang SQ, et al. Predictive Factors of Resistance to High-Dose Steroids Therapy in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2020 Nov 12;11:585471. doi: 10.3389/fneur.2020.585471
48. Lange C, Feltgen N, Junker B, et al. Resolving the clinical acuity categories “hand motion” and “counting fingers” using the freiburg visual acuity test (FrACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Jan;247(1):137-42. doi: 10.1007/s00417-008-0926-0.62
49. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord.* 2012 Oct;1(4):180-7. doi: 10.1016/j.msard.2012.06.00245
50. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 May 21;6(4):e572. doi: 10.1212/NXI.0000000000000572
51. Watanabe S, Mitsu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler.* 2007 Sep;13(8):968-74. doi: 10.1177/1352458507077189
52. 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: 10.1177/1352458515581438.49
53. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquil N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019 Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705
54. Lim YM, Pyun SY, Kang BH, et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2013 Aug;19(9):1216-8. doi: 10.1177/1352458512471875
55. Kim S-H, Kim W, Huh S-Y, et al. Clinical Efficacy of Plasmapheresis in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Effects on Circulating Anti-Aquaporin-4 Antibody Levels. *J Clin Neurol.* 2013 Jan;9(1):36-42. doi: 10.3988/jcn.2013.9.1.36
56. Elson L, Panicker J, Mutch K, et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler.* 2014 Apr;20(4):501-4. doi: 10.1177/1352458513495938

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.05.2022/11.09.2022/14.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Генериум». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by Generium. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Краснов В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

Прахова Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4776-2999>

Тотоян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>