

Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии

Краснов В.С.¹, Бахтиярова К.З.², Евдошенко Е.П.³, Коробко Д.С.^{4,5}, Симанив Т.О.⁶,
Тотолян Н.А.¹, Хачанова Н.В.^{7,8}, Шумилиа М.В.^{1,3}, Давыдовская М.В.^{7,9}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург; ⁴Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁶ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁷ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁸Межкрупное отделение рассеянного склероза ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», Москва; ⁹ГБУЗ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск
¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ²Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ³Россия, 197110, Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3; ⁴Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ⁵Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁶Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁷Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁸Россия, 127015, Москва, Писцовая ул., 10; ⁹Россия, 143403, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, 4

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – группа воспалительных заболеваний центральной нервной системы, характеризующихся эпизодами иммуноопосредованной астроцитопатии, воспалительной демиелинизации и аксонального повреждения, с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга. В настоящее время существует ряд нерешенных вопросов, которые затрудняют оказание медицинской помощи пациентам с ЗСОНМ. Целью данной публикации является представление результатов работы совета российских экспертов, проведенного в сентябре 2022 г. Консенсусным советом экспертов приняты основные определения и термины при ЗСОНМ, предложен алгоритм терапии для пациентов с ЗСОНМ с антителами класса IgG к аквапорину-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови для предупреждения обострений. Экспертами сформулированы профили пациентов с ЗСОНМ, которым может быть рекомендован экулизумаб, и предложен план управления рисками на фоне этой терапии. Эксперты также определили задачи, выполнение которых необходимо для улучшения оказания медицинской помощи данным пациентам, – это создание единого электронного регистра пациентов с ЗСОНМ в Российской Федерации и разработка и утверждение клинических рекомендаций.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; терминология; лечение; экулизумаб.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдошенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):139–148.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148

Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy

Krasnov V.S.¹, Bakhtiyarova K.Z.², Evdoshenko E.P.³, Korobko D.S.^{4,5}, Simaniv T.O.⁶,

Totolyan N.A.¹, Khachanova N.V.^{7,8}, Shumilina M.V.^{1,3}, Davydovskaya M.V.^{7,9}

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ³City Center for Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital Thirty-One, St. Petersburg; ⁴Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of Nervous system, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ⁵Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁶Research Center of Neurology, Moscow; ⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁸Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No 24, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁹Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk
¹6–8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russia; ²3, Lenin St., Ufa 450008, Russia; ³3, Dynamo Pr., St. Petersburg 197110, Russia; ⁴130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ⁵52, Krasny Pr., Novosibirsk 630091, Russia; ⁶80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia; ⁷1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁸10, Pisticovaya St., Moscow 127015, Russia; ⁹4, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region 143033, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of inflammatory diseases of the central nervous system characterized by episodes of immune-mediated astrocytopathy, inflammatory demyelination and axonal damage, predominantly affecting the optic nerves and spinal cord. Currently, there are several unresolved issues that make it difficult to provide medical care to patients with NMOSD. The objective of this publication is to present the results of the work of the Russian experts panel, held in September 2022. The consensus council of experts adopted the main definitions and terms for NMOSD, proposed a therapeutic algorithm to prevent exacerbations in patients with NMOSD with serum IgG antibodies to aquaporin-4 (AQP4-IgG).

The experts formulated profiles of patients with NMOSD to whom eculizumab may be recommended, and proposed a risk management plan during the treatment with this drug. The experts worked out the next steps, which are necessary for the improvement of medical care for these patients: development of unified electronic register of patients with NMOSD in the Russian Federation, development and approval of clinical guidelines.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum diseases; terminology; treatment; eculizumab.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):139–148. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148

Оптиконевромиелит (ОНМ), известный также как болезнь Девика, – тяжелое идиопатическое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга [1]. Термин «заболевания спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ) был введен, чтобы расширить определение ОНМ, и включает в себя более широкий спектр клинических проявлений, в том числе и ОНМ [1, 2]. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями диагностики ЗСОНМ 2015 г. [1]. Неврологическая инвалидизация при ЗСОНМ формируется в результате повторных обострений, которые могут быть и жизнеугрожающими [3]. Прогнозируемое число пациентов в России может составлять от 660 до 6179 [4]. Специфичным лабораторным маркером ЗСОНМ являются антитела класса IgG к аквапорину-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови. При этом в соответствии с их наличием или отсутствием выделяют два варианта: 1) ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG); 2) ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ с неизвестным статусом по AQP4-IgG [1]. Патогенез ЗСОНМ с AQP4-IgG достаточно изучен, в то время как группа ЗСОНМ без AQP4-IgG является гетерогенной по патогенезу, и у части пациентов в сыворотке крови выявляются антитела класса IgG к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG) [5, 6]. В 2018 г. уже предложены термин «MOG-IgG ассоциированное заболевание» и критерии его диагностики [7]. В настоящее время группу пациентов, соответствующих критериям диагностики ЗСОНМ без AQP4-IgG и имеющих MOG-IgG, рассматривают как больных, которых следовало бы относить в отдельную нозологическую форму [8], но пересмотра консенсусных критериев 2015 г. не было. Есть указания, что данная группа пациентов требует особого терапевтического подхода [8]. В научной литературе присутствуют разночтения в том, как определять ЗСОНМ: как одно заболевание [6] или как группу заболеваний [9]. В отечественных публикациях после 2015 г. для обозначения одной и той же группы пациентов с ЗСОНМ использовались разные термины: «спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств» [10], «оптиконевромиелит (синдром Девика)» [11], «расстройства из спектра оптиконевромиелита» [12], «заболевания спектра оптиконевромиелита» [13–15], «заболевания спектра оптиконевромиелита» [16]. В реальной клинической практике актуальным

является вопрос точного определения ЗСОНМ и кодирования заболевания по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Обсуждаются типы течения ЗСОНМ [1], нет критериев определения его активности. Актуальными вопросами остаются определение пациентов с высокой активностью заболевания («высокоактивный ЗСОНМ») [17, 18], определение обострения ЗСОНМ и его тяжести, а также создание алгоритма терапии ЗСОНМ, направленной на предупреждение развития обострений, особенно с учетом того, что в настоящее время в России для лечения ЗСОНМ могут использоваться как препараты, применяемые «вне инструкции» по медицинскому применению, так и зарегистрированные по показанию «ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4» лекарственные средства: МНН экулизумаб (Элизария^{®1}) и МНН сатрализумаб (Энспринг^{®2}). Требуют уточнения определения резистентности (отсутствия ответа) к проводимой терапии и показаний для переключения на другой препарат. Актуален вопрос написания клинических рекомендаций [16]. Таким образом, существует ряд нерешенных проблем, которые затрудняют оказание медицинской помощи пациентам с ЗСОНМ. Настоящая публикация является результатом работы авторов, являющихся специалистами в области ЗСОНМ, имеющих большой опыт ведения этой категории пациентов и публикации в журналах по вопросам диагностики и лечения ЗСОНМ [13–16, 19–22], принимавших участие в клинических исследованиях препаратов у пациентов с ЗСОНМ [23–25], а также имеющих опыт лечения этих пациентов в рамках программ раннего доступа [26]. Статья представляет собой консенсус среди экспертов: 1) по терминологии, рекомендуемой для формирования единого подхода в вопросах диагностики и ведения пациентов с ЗСОНМ; 2) по профилям пациентов, которым может быть рекомендован экулизумаб у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG; 3) по возможному алгоритму терапии, направленной на предупреждение обострений ЗСОНМ с AQP4-IgG.

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® ЛП-№ (000140)-(ПГ-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>

Методы

Участниками Консensusного совета экспертов (КСЭ):

1) проведены анализ и обсуждение научных публикаций по вопросам терминологии, диагностики и лечения ЗСОНМ, сформировано согласие по рекомендуемым терминам, а также по алгоритму терапии ЗСОНМ с AQP4-IgG;

2) по вопросу определения «высокой активности ЗСОНМ» и профилям пациентов, которым может быть рекомендован экулизумаб, с помощью электронной системы голосования SurveyMonkey был оценен уровень согласия в процентах (каждый эксперт выбирал ответ на предлагаемый тезис: «согласен» или «не согласен»). Консensus считался достигнутым, если $\geq 75\%$ респондентов дали одинаковые ответы.

Определение ЗСОНМ, его варианты и типы течения

ЗСОНМ, которые включают в себя ОНМ, прежде известный как болезнь Девика, – это группа воспалительных заболеваний ЦНС, характеризующихся эпизодами иммуноопосредованной астроцитопатии, воспалительной демиелинизации и аксонального повреждения, с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга [9]. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями ЗСОНМ 2015 г. [1]. Встречающиеся в отечественной литературе формулировки, такие как «оптиконевромиелит-ассоциированное расстройство», «спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств» [10], «расстройства из спектра оптиконевромиелита» [12], «заболевания спектра оптиконевромиелита» [13–15], следует рассматривать как синонимы при указании на соответствие критериям диагностики ЗСОНМ 2015 г. Термин «заболевание спектра оптиконевромиелита» в формулировке ЗСОНМ применимо, когда речь идет о формулировании диагноза у конкретного пациента.

Общепринятой классификации ЗСОНМ в настоящий момент нет, кроме того, что в зависимости от наличия или отсутствия антител к AQP4-IgG в сыворотке следует различать: 1) ЗСОНМ с AQP4-IgG и 2) ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ с неизвестным статусом по AQP4-IgG.

Консensusным решением в зависимости от *типа течения* предложено выделять:

1) дебют ЗСОНМ с единственным клиническим эпизодом (первый клинический эпизод ЗСОНМ) (с указанием даты в формате ДД/ММ/ГГГГ);

2) ЗСОНМ рецидивирующее (с повторными обострениями, два и более обострений);

3) ЗСОНМ монофазное (отсутствие обострений ЗСОНМ в течение как минимум 5 лет после первого клинического эпизода у пациентов без AQP4-IgG или с неизвестным статусом по AQP4-IgG). В связи с тем что у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG неопределенно длительное время сохраняется повышенный риск повторного обострения [1], термин «ЗСОНМ монофазное» не применим к данной группе больных. Для пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG рекомендуется применять код по МКБ-10 G36.0 «Оптиконевромиелит [болезнь Девика]», а для пациентов с ЗСОНМ без AQP4-IgG и с неизвестным статусом по AQP4-IgG КСЭ рекомендуется использовать код G36.8 «Другая уточненная форма острой диссеминированной демиелинизации».

Критерии диагностики ЗСОНМ 2015 г. в настоящее время еще не пересмотрены. КСЭ считает, что, несмотря на

опубликованные критерии MOG-IgG-ассоциированного заболевания [7], пациентов с ЗСОНМ без AQP4-IgG или с неизвестным статусом по AQP4-IgG с достоверным диагнозом по критериям Вингерчука 2015 г., у которых выявлены в сыворотке крови MOG-IgG, по-прежнему следует рассматривать как больных с ЗСОНМ. При этом следует указывать положительный статус по MOG-IgG, например: ЗСОНМ без AQP4-IgG (статус по MOG-IgG «+»).

Активность ЗСОНМ

В научной литературе общепринятого определения активности ЗСОНМ нет, однако при обсуждении необходимости ранней иммуносупрессивной терапии (ИСТ) для подавления активности заболевания авторы имеют в виду предотвращение обострений [27]. КСЭ определил, что под активностью ЗСОНМ следует понимать клиническую характеристику заболевания у пациентов в виде наличия за период наблюдения или анамнестически одного или более обострений. При отсутствии признаков активности (за определенный период наблюдения) у пациентов с ЗСОНМ и AQP4-IgG не следует отменять терапию, так как у этой категории пациентов неопределенно длительное время сохраняются риски повторных обострений. Степень этих рисков и факторы, на них влияющие, еще недостаточно изучены [1, 3, 28]. Отмена ИСТ после 5 лет ремиссии у этой категории больных, по данным одной из публикаций, приводила к развитию обострений у 82% пациентов при медиане наблюдения 6 мес [29]. Таким образом, пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG следует рассматривать как имеющих повышенный риск обострения даже спустя длительный период терапии, и они должны продолжать лечение, несмотря на отсутствие обострений.

КСЭ при назначении терапии, предупреждающей развитие обострений ЗСОНМ (превентивной терапии), особенно для наивных пациентов (не получающих терапию для предотвращения обострений), рекомендует определять наличие или отсутствие высокой активности заболевания, т. е. различать ЗСОНМ с высокой активностью и ЗСОНМ без высокой активности. Данная рекомендация согласуется с консensusом Немецкого неврологического общества 2021 г. (Рекомендация E17) [17]. Общепринятого определения высокой активности ЗСОНМ нет. Известно, что количество и тяжесть обострений в первые два года заболевания предсказывают итоговую инвалидизацию на ближайшие 5–10 лет [27]. Более выраженная частота обострений в первые два года заболевания ассоциируется как с большим риском их в последующем [30], так и с более высокой смертностью у пациентов с ЗСОНМ [31].

В публикациях приводятся различные определения ЗСОНМ с высокой активностью (высокоактивного ЗСОНМ): 1) два и более инвалидизирующих заболевания за последний год [18]; 2) два и более обострений за последние 12 мес [32]; 3) по меньшей мере два обострения за последние 12 мес или три обострения за последние 24 мес с по меньшей мере одним обострением за последние 12 мес [33]. Другие авторы под высокоактивным ЗСОНМ понимали сохранение обострений заболевания, несмотря на проводимую терапию [34].

После обсуждения и голосования с помощью электронной системы голосования SurveyMonkey в ходе КСЭ было принято определение «высокой активности ЗСОНМ»:

«Высокая активность ЗСОНМ — клиническая характеристика заболевания у пациентов, не получающих терапию, предупреждающую развитие обострений, в виде наличия двух обострений за последний год или трех обострений за последние 2 года (из них одно — за последний год) независимо от их тяжести и/или одного тяжелого обострения» (*согласие — 100%, 9 голосов*).

Продолжающиеся обострения ЗСОНМ, несмотря на проводимую терапию препаратами, предупреждающими обострения (ППО), следует рассматривать как сохранение активности заболевания, требующее установления резистентности к терапии. В связи с отсутствием общепринятого определения КСЭ определяет ее следующим образом: «Резистентность к терапии ППО — клиническая характеристика, определяемая как развитие обострения заболевания за период наблюдения на фоне проводимой терапии, на основании которой необходимо принять решение о замене на другой препарат, предупреждающий обострения, с учетом того, что пациент получает лечение в полной рекомендуемой дозе, прошло достаточно времени до развития эффекта препарата».

Целесообразным является введение понятия субоптимального ответа на терапию, но данный вопрос требует дальнейшего изучения и обсуждения.

Обострение ЗСОНМ

Под обострением ЗСОНМ следует понимать появление новых симптомов или усиление имевшихся ранее, продолжающееся 24 ч и более и развивающееся более чем через 30 дней после предшествующего обострения. Симптомы не могут быть объяснены другими причинами (например, лихорадкой или активной инфекцией) и должны быть подтверждены объективно по результатам неврологического осмотра [3, 35, 36]. Появлению новых симптомов или усилению имевшихся ранее должно предшествовать как минимум 30 дней стабилизации состояния [23, 37, 38], однако определение стабилизации и критерии, позволяющие оценивать ее 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) [3, 39]. Для объективного подтверждения изменений в неврологическом статусе используются Расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [40] и Шкала оптико-спинальных нарушений (Opticospinal Impairment Scale, OSIS) [3, 41]. Предложены критерии диагностики синдрома *area postrema* у пациентов с ЗСОНМ и AQP4-IgG [39]. КСЭ рекомендует при подозрении на обострение ЗСОНМ осмотреть пациента не позднее 48–72 ч от момента его развития. Термины «обострение ЗСОНМ» и «атака ЗСОНМ» являются синонимами.

Актуальным вопросом является оценка тяжести обострений при ЗСОНМ. С практической точки зрения важна стратификация обострений с выделением тяжелых и нетяжелых атак [22]. Общепринятого определения для тяжелых обострений нет [3, 41–43]. Тяжесть обострения можно оценивать с использованием шкалы OSIS [3, 41], которая применялась с этой целью в исследованиях экулизумаба у паци-

ентов с ЗСОНМ [23]. В соответствии со шкалой OSIS проводится оценка нарастания зрительных, двигательных и сенсорных нарушений по сравнению с исходным уровнем с присвоением обострению категории «малого» или «большого» [41]. Увеличение показателя 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 [42]. Предложена шкала оценки тяжести синдрома *area postrema* [39]. С учетом всех имеющихся в научной литературе данных, в настоящее время для практического применения может быть использован критерий увеличения показателя EDSS на 2,0 балла и более, однако вопрос оценки тяжести обострения требует дальнейшего изучения [22]. КСЭ считает, что для окончательной оценки тяжести обострения следует проводить динамическую оценку неврологического статуса и использовать показатели, которые были получены в период максимальной выраженности неврологического дефицита.

Общие сведения о лечении ЗСОНМ

Терапия ЗСОНМ включает: 1) терапию обострений; 2) терапию ППО; 3) симптоматическое лечение.

Лечение обострения ЗСОНМ следует начинать непосредственно после его диагностики/подтверждения [27]. В качестве первой линии терапии обострений рекомендуется пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3–5 дней с последующим приемом преднизолона перорально и постепенным снижением дозы [3, 5, 27, 44], длительность приема которого носит индивидуальный характер и зависит от тяжести обострения, коморбидности пациента, переносимости глюкокортикоидов (ГК) и времени начала ИСТ [27]. Возможно проведение до семи внутривенных инфузий метилпреднизолона [42] в течение одного курса терапии. Плазмообмен относится к терапии второй линии и используется при резистентных к ГК обострениях или, реже, в качестве терапии первой линии при наличии указаний на ГК-резистентность при атаках ЗСОНМ в анамнезе. Оптимальным сроком для начала плазмообмена являются первые 5 дней от начала обострения, но не позднее 20 дней [27]. Сроки позднее 20 дней от начала обострения ассоциируются со значимым падением эффективности плазмообмена. Иммуносорбция рассматривается как не менее эффективная альтернатива плазмообмену [35].

Лечение для предупреждения развития обострений также должно начинаться максимально рано. В проспективном исследовании продемонстрировано, что у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, не получавших ИСТ, риск обострения в ближайшие 5 лет составляет 94% [45]. Основной целью терапии является отсутствие обострений [5, 46], так как каждое последующее обострение ЗСОНМ может приводить к увеличению инвалидизации и носить жизнеугрожающий характер [47]. До последнего времени превентивная терапия включала лекарственные средства, назначаемые «вне инструкции по медицинскому применению» (англ. «off-label»), такие как ритуксимаб (РТМ) [48, 49], азатиоприн (АЗА) [50, 51], микофенолата мофетил (ММФ) [52], тоцилизумаб (ТЦЗ) [34]. При назначении руководствовались рекомендациями рабочих групп и экспертов [5, 44, 53, 54]. Крупных многоцентровых рандомизированных

исследований, которые обеспечили бы высокий уровень доказательной базы для этих препаратов, не проводилось. В настоящее время опубликованы данные крупных многоцентровых рандомизированных исследований, по результатам которых в 2019–2020 гг. в мире для лечения пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG зарегистрированы и одобрены препараты, предупреждающие развитие обострений ЗСОНМ: экулизумаб [23], сатрализумаб [37, 38], инебилизумаб [25]. В России по вышеуказанному показанию имеют регистрацию экулизумаб (Элизария®) и сатрализумаб (Энспринг®).

Экулизумаб и рекомендации по профилям пациентов для его применения

Экулизумаб является гуманизированным моноклональным антителом, которое подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. В итоге прерывается патогенетический каскад повреждения астроцитов при ЗСОНМ [23]. Эффективность и безопасность экулизумаба продемонстрированы в рамках рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования PREVENT (NCT 01892345), проводимого с целью оценки эффективности и безопасности применения экулизумаба у пациентов с рецидивирующим ОНМ [23], а также в рамках открытого исследования, являющегося продолжением исследования PREVENT (NCT 02003144) [55]. В исследовании PREVENT экулизумаб у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG (включено 143 пациента) продемонстрировал снижение риска развития обострения на 94% по сравнению с плацебо. Количество пациентов, которые не имели обострений на 48-й неделе, составило 97,9%, на 96-й неделе – 96,4%, на 144-й неделе – те же 96,4%. Соответствующие показатели в группе плацебо составили 63,2; 51,9 и 45,4%. Среди 96 пациентов в группе экулизумаба обострения отмечались только у трех пациентов, получавших базисную ИСТ (двое – терапию АЗА, один – ММФ). В группе пациентов, получавших экулизумаб в качестве монотерапии, без сопутствующей ИСТ, к 144-й неделе наблюдения не возникло ни одного обострения в 100% случаев. Следует отметить, что в исследование включались пациенты с ЗСОНМ и AQP4-IgG с признаками высокой активности заболевания [33], т. е. имевшие два обострения за последний год или три обострения за последние 2 года (из них одно – за последний год).

В мае 2022 г. Минздрав России одобрил применение препарата Элизария® (экулизумаб) для лечения взрослых пациентов с ОНМ-ассоциированными расстройствами с наличием антител к AQP4 и рецидивирующим течением заболевания. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, режим дозирования для взрослых пациентов (18 лет и старше) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® внутривенно капельно в течение 25–45 мин (35±10 мин) 1 раз в неделю в течение первых 4 нед (первые четыре инфузии). Фаза поддерживающей терапии: 1200 мг препарата Элизария® внутривенно капельно в течение 25–45 мин

(35±10 мин) на 5-й неделе (с пятой инфузии) с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 дней ± 2 дня.

КСЭ проанализированы и обсуждены публикации, посвященные экулизумабу [23, 24, 55, 56], сравнению его с другими зарегистрированными лекарственными средствами для терапии ЗСОНМ с AQP4-IgG [47, 57], предлагаемые рекомендации по его применению при ЗСОНМ [17, 18, 47], инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, который показан для лечения взрослых пациентов с ОНМ-ассоциированными расстройствами с наличием антител к AQP4 и рецидивирующим течением заболевания. В результате голосования с помощью электронной системы SurveyMonkey согласованы профили пациентов с ЗСОНМ, которым может быть рекомендован экулизумаб:

1. У пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше с высокой активностью заболевания экулизумаб может рассматриваться как препарат выбора в виде монотерапии (независимо от предшествующего лечения) («согласен» – 89%, 8 голосов; «не согласен» – 11%, 1 голос).
2. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, которые не отвечают на терапию одним из препаратов: АЗА, ММФ или РТМ, – может быть рекомендована терапия экулизумабом («согласен» – 89%, 8 голосов; «не согласен» – 11%, 1 голос).
3. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, которые не отвечают на терапию ТЦЗ или сатрализумабом, может быть рекомендована терапия экулизумабом (с учетом другого механизма действия) («согласен» – 100%, 9 голосов).
4. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, с плохой переносимостью терапии РТМ, АЗА, ММФ или при развитии нежелательных явлений, связанных с лечением этими препаратами, может быть рекомендована терапия экулизумабом («согласен» – 89%, 8 голосов; «не согласен» – 11%, 1 голос).
5. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, с плохой переносимостью терапии ТЦЗ или сатрализумабом или при развитии нежелательных явлений, связанных с терапией этими препаратами, может быть рекомендована терапия экулизумабом (с учетом другого механизма действия) («согласен» – 100%, 9 голосов).
6. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, с сопутствующей миастенией гравис, может быть рекомендована терапия экулизумабом («согласен» – 89%, 8 голосов; «не согласен» – 11%, 1 голос).

План управления рисками при терапии экулизумабом

КСЭ обсужден и согласован план управления рисками для препарата экулизумаб:

А. Обследования перед назначением терапии:

1. Клиническое обследование пациента, включающее исключение признаков активной инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis*, установление наличия вакцинации против *Neisseria meningitidis*, поиск и санацию очагов хронической инфекции (туберкулез, ВИЧ, гепатит и пр.).
2. При клинической целесообразности: осмотр окулистом, терапевтом, гинекологом или другим специалистом.

3. Неврологическое обследование пациента: неврологический статус, оценка по шкале EDSS, оценка по шкале OSIS.

4. Лабораторные и инструментальные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, мочевины, креатинин), тест на беременность, общий анализ мочи, кровь на ВИЧ, гепатит В, С, RW, рентгенограмма грудной клетки и диаскин-тест, МРТ шейного и/или грудного отдела спинного мозга с контрастом (в связи с последним обострением — до начала терапии), МРТ головного мозга с контрастом (в связи с последним обострением — до начала терапии), МРТ зрительных нервов с контрастом (в связи с последним обострением — до начала терапии). Объем МРТ-обследований должен быть достаточен для постановки диагноза и исключения альтернативного заболевания.

5. Вакцинация против менингококковой инфекции: не позднее чем за 14 дней до начала терапии экулизумабом. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины предусматривает введение двух доз с интервалом 3 мес, при этом вторая доза вакцины не влияет на начало терапии экулизумабом. Если доступна вакцина против менингококка В, она может вводиться одновременно с вакциной против серогрупп А, С, W135, Y [58]. До начала терапии необходимо выполнить вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Вакцинации проводятся амбулаторно в кабинете вакцинаций по направлению лечащего врача с обоснованием их необходимости. Все пациенты должны быть ревакцинированы согласно существующим в Российской Федерации стандартам. Если терапию экулизумабом необходимо начать быстрее и нет возможности соблюсти интервал в 14 дней, вакцинация проводится на фоне профилактического приема антибиотиков в течение 14 дней со дня старта терапии экулизумабом. Взрослым пациентам рекомендуются: амоксициллин 2 г/сут перорально, ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день перорально, рифампицин 450 мг/сут перорально [58].

6. До начала лечения экулизумабом проводится беседа с пациентом с разъяснением симптомов менингококковой инфекции и выдается памятка с информацией для пациента, получающего лечение экулизумабом.

Б. Мониторирование на фоне терапии экулизумабом:

1. Инфузии следует проводить в условиях дневного стационара. Перед проведением инфузии рекомендуется осуществлять физикальный осмотр, измерение артериального давления, частоты дыхания, частоты сердечных сокращений и температуры тела.

2. Раствор препарата Элизария® вводят в виде внутривенной инфузии в течение 20–45 мин (непрерывное введение). Общее время инфузии не должно превышать 2 ч. После окончания введения препарата наблюдение за пациентом должно продолжаться в течение 1 ч.

3. Во время введения препарата, как и при введении других белковых препаратов, есть вероятность развития инфузионных реакций гиперчувствительности. При выявлении нежелательного явления на фоне инфузии скорость введения может быть уменьшена, вплоть до полной остановки.

4. Несмотря на проведение вакцинации, следует контролировать наличие симптомов менингококковой инфек-

ции [головная боль, лихорадка, ригидность мышц затылка (менингеальные симптомы), свето- и звукобоязнь, геморрагическая сыпь].

5. На фоне терапии экулизумабом рекомендуется наблюдение невролога 1 раз в 6 мес или при клинической необходимости.

6. Рекомендуется проводить клинический анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи 1 раз в 6 мес, начиная с 5-й недели.

7. Частота рентгенологического обследования легких — 2 раза в год.

8. Необходимо соблюдение контрацепции на протяжении всего периода терапии и 5 мес после ее завершения. Препарат Элизария® не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание на фоне терапии противопоказано.

Консенсусный алгоритм терапии для предупреждения развития обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG

КСЭ после анализа опубликованных консенсусных рекомендаций [17, 18, 27], рекомендаций отдельных рабочих групп [5, 44, 53, 54], изучения результатов, критериев включения/невключения крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований зарегистрированных в России лекарственных средств для лечения пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG [23, 37, 38, 47], данных метаанализов [49, 52, 57], ряда сравнительных и не сравнительных исследований с более низким уровнем доказательности [34, 50, 51], обзоров и рекомендаций по применению отдельных препаратов у больных с ЗСОНМ [48], а также инструкций по медицинскому применению лекарственных средств экулизумаба (Элизария®) и сатрализумаба (Энспринг®) предложен алгоритм терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG (см. рисунок).

В основу формирования алгоритма терапии были положены следующие тезисы:

1. Начинать лечение ЗСОНМ необходимо максимально рано.

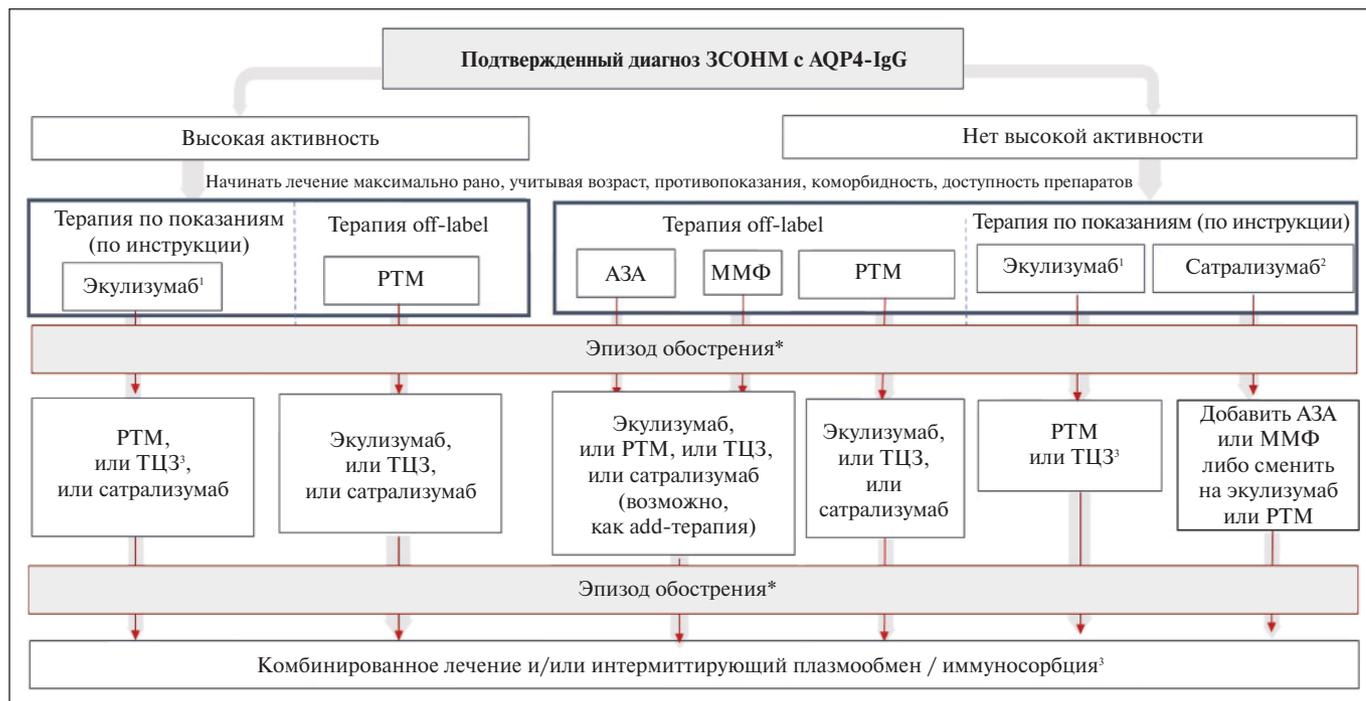
2. При первоначальном назначении терапии следует определить, является ли заболевание высокоактивным у данного пациента.

3. При первичном назначении, а также при смене терапии следует учитывать возраст пациента, наличие противопоказаний, коморбидность, переносимость предшествующей терапии.

4. Смена терапии рекомендуется при развитии обострения на фоне лечения и при подтверждении резистентности к ней; в качестве «мостика» перехода к другому препарату возможно использование поддерживающих доз преднизолона.

5. Не следует менять терапию, если на ее фоне отсутствуют признаки активности и нет ее непереносимости, даже если используются препараты «вне инструкции» [17, 27, 47].

6. Экулизумаб является препаратом выбора из зарегистрированных в России лекарственных средств у пациентов с высокой активностью ЗСОНМ и AQP4-IgG, назначение экулизумаба возможно с момента развития второго обострения, результаты метаанализа предполагают боль-



Алгоритм назначения терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG.

*Смена терапии должна учитывать противопоказания, коморбидность, доступность препаратов. Малые дозы преднизолона могут быть использованы как «мостик» при смене терапии. ¹Начиная со второго эпизода обострения. ²В исследовании Sakura Star (монотерапия сатрализумабом) пациенты имели по меньшей мере одно обострение за последний год, в исследовании SAKuraSky (на фоне ИСТ) – по меньшей мере два обострения за 2 года (одно из них – за последний год).
³https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf

Algorithm for prescribing therapy to prevent exacerbations in patients with NMOSD with AQP4-IgG.

*When the therapy is changed, contraindications, comorbidity, availability of drugs should be considered. Small doses of prednisolone can be used as a "bridge" when changing therapy. ¹Starting from the second episode of exacerbation. ²In the Sakura Star study (satralizumab monotherapy), patients had at least one exacerbation during the last year, in the SAKuraSky study (on the background of immunosuppressants), at least two exacerbations during 2 years (one of them during the last year).
³https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf

шую эффективность экулизумаба по сравнению с сатрализумабом [57]. Экулизумаб может назначаться пациентам с ЗСОНМ и AQP4-IgG как в качестве монотерапии, так и на фоне ИСТ [23].

7. Сатрализумаб может назначаться после первого клинического эпизода ЗСОНМ с AQP4-IgG и применяться в виде монотерапии или в дополнение к терапии ИСТ с учетом результатов проведенных клинических исследований [37, 38]

8. PTM остается эффективной и безопасной альтернативой ТЦЗ, экулизумабу и сатрализумабу [59] и более эффективен, чем терапия АЗА и ММФ [27].

9. Смена терапии при резистентности к ней может основываться в ряде случаев на принципиально ином механизме действия назначаемого препарата [17, 27].

Предложенный алгоритм носит рекомендательный характер, не является облигатным. Итоговое решение при назначении терапии принимает лечащий врач при анализе соотношения польза/риск, с учетом особенностей клинической ситуации и возможности соблюдения важного принципа «непрерывности лечения» пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG.

Заключение

Учитывая рассмотренные выше вопросы, КСЭ считает:

1. Терминология и алгоритм назначения терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, представленный экспертами, имеющими большой опыт ведения пациентов с ЗСОНМ, позволит стандартизировать подходы к диагностике и терапии пациентов с этим спектром заболеваний.

2. Экулизумаб – высокоэффективный препарат для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Определение профилей больных, которым может быть рекомендована терапия экулизумабом, является важным для реализации индивидуализированного подхода при выборе оптимального лечения пациента.

3. Для совершенствования медицинской помощи пациентам с ЗСОНМ необходимо создание единого электронного регистра пациентов с ЗСОНМ в Российской Федерации.

4. Необходимы разработка и утверждение клинических рекомендаций, регламентирующих единые подходы к диагностике, маршрутизации и терапии пациентов в Российской Федерации, направленной как на предупреждение обострений ЗСОНМ, так и на лечение во время их развития.

- 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
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):805-15. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8
- Ma X, Kermod 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
- Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 [Starodubov VI, Zelenova OV, Abramov SI, et al. The first observational epidemiological study to determine the incidence and prevalence of disease range of neuromyelitis optica (Devik's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennye problem zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014
- 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
- Lopez-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1355-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1814
- Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. 2021 Sep;20(9):762-72. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00218-0
- Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders – An update. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar;17(3):195-200. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.001
- Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 [Belova AN, Boyko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].
- Виноградова ЕС, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Оптиконевромиелит (синдром Девика) – редкий вариант поражения нервной системы при системной красной волчанке. *Русский медицинский журнал*. 2018;12(2):103-6. [Vinogradova ES, Novikov PI, Moiseev SV. Neuromyelitis optica (Devik's syndrome) is a rare variant of the nervous system impairment in systemic lupus erythematosus. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*. 2018;12(2):103-6 (In Russ.)].
- Токарева ЮВ, Котов АС, Пантелеева 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, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):60-4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 (In Russ.)].
- 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, Vasil'ev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
- Краснов ВС, Тотолян НА, Назаров ВД и др. Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптиконевромиелита при определении антител к аквапорину-4 в сыворотке крови. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 [Krasnov VS, Totolyan NA, Nazarov VD, et al. Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 (In Russ.)].
- Краснов ВС, Макшаков ГС, Калинин ИВ и др. Коморбидность заболевания спектра оптиконевромиелита и системной красной волчанки. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):102-8. doi: 10.17116/jnevro2020120071102 [Krasnov VS, Makshakov GS, Kalinin IV, et al. Comorbidity of neuromyelitis optica spectrum disorder and systemic lupus erythematosus. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):102-8. doi: 10.17116/jnevro2020120071102 (In Russ.)].
- Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Брылев ЛВ и др. Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):140-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147 [Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Brylev LV, et al. Consensus of expert advices on routing, diagnosis, and management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):140-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147 (In Russ.)].
- Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Available from: www.dgn.org/leitlinien
- Shosha E, Aljarallah SA, Fugham NA, et al. Saudi consensus recommendations on the management of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Oct;66:104062. doi: 10.1016/j.msard.2022.104062
- Давыдовская МВ, Хачанова НВ, Клабукова ДЛ. Практические аспекты дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):69-75. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-69-75 [Davydovskaya MV, Khachanova NV, Klavukova DL. Practical aspects of the differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(5):69-75. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-69-75 (In Russ.)].
- Давыдовская МВ. Заболевания спектра оптиконевромиелита: важность дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом и ее трудности. *Лечащий врач*. 2021;(5):62-3. doi: 10.51793/OS.2021.95.91.013

- [Davydovskaya MV. Neuromyelitis optica spectrum disorder: importance and difficulties of differential diagnosis with multiple sclerosis. *Lechaschiy vrach*. 2021;(5):62-3. doi: 10.51793/OS.2021.95.91.013 (In Russ.)].
21. Симанив ТО, Кочергин ИА, Захарова МН и др. Клинико-эпидемиологические аспекты заболеваний спектра оптиконевромиелита в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7):96-103. doi: 10.17116/jnevro202112107196 [Simaniv TO, Kochergin IA, Zakharova MN, et al. Clinical and epidemiological aspects of neuromyelitis optic spectrum diseases in the Russian population. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(7):96-103. doi: 10.17116/jnevro202112107196 (In Russ.)].
22. 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 [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 (In Russ.)].
23. 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
24. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102641. doi: 10.1016/j.msard.2020.102641
25. 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
26. Прахова ЛН, Краснов ВС, Касаткин ДС, Коробко ДС. Локальный опыт применения препарата сатрализумаб, подавляющего путь IL-6, для терапии заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7-2):68-72. doi: 10.17116/jnevro202212207268 [Prakhova LN, Krasnov VS, Kasatkin DS, Korobko DS. Local experience of IL-6 pathway inhibition with satralizumab for patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Differential diagnosis of multiple sclerosis in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7-2):68-72. doi: 10.17116/jnevro202212207268 (In Russ.)].
27. 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
28. 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
29. 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
30. Palace J, Lin DY, Zeng D, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*. 2019 May 1;142(5):1310-23. doi: 10.1093/brain/awz054
31. Hu H, You X, Ye J. Short transverse myelitis in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Apr;21:78-83. doi: 10.1016/j.msard.2018.02.022
32. Li Y, Zhang J, Zhou Y, et al. Analysis of Predictive Risk Factors in Aquaporin-4-IgG Positive Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol*. 2021 Aug 26;12:731835. doi: 10.3389/fneur.2021.731835. eCollection 2021.
33. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3
34. Ringelstein M, Azyzenberg I, Harmel J, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2015 Jul;72(7):756-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0533
35. 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
36. 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
37. 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
38. Tramboulee 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
39. 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.00000000000006392
40. 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
41. 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/s11336-020-02707-y.56
42. 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
43. 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
44. 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
45. Shi Z, Du Q, Chen H, et al. Effects of immunotherapies and prognostic predictors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study. *J Neurol*. 2020 Apr; 267(4):913-24. doi: 10.1007/s00415-019-09649-7
46. Regulatory workshop on clinical trials designs in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). Report of EMA workshop 10 October 2014. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/events/regulatory-workshop-clinical-trials-designs-neuromyelitis-optica-spectrum-disorders>
47. 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
48. 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
49. 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

50. 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
51. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad 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.
52. Songwisit S, Kosiyakul P, Jitrapaikulsan 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
53. 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
54. 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;261:1-16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7
55. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021 Jun;89(6):1088-98. doi: 10.1002/ana.26049
56. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler J.* 2022;28(3):480-6. doi: 10.1177/13524585211038291
57. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, et al. Network meta-analysis of Food and Drug Administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Ther.* 2022 Mar;11(1):123-35. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8
58. Статья Р. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017;16(1):51-4. [Article E. Resolution of the interdisciplinary council experts for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of regulation of the complement system, receiving therapy with eculizumab. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(1):51-4 (In Russ.).]
59. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 May;50:102869. doi: 10.1016/j.msard.2021.102869

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.09.2022/25.11.2022/29.11.2022

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>
Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Давыдовская М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>
Евдошенко Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>
Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>
Тотоян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Хачанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>
Шумилина М.В. <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>