Заболевания спектра оптиконевромиелита: от патогенеза к таргетной терапии

Зайцева П.А.^{1,2}, Бойко А.Н.^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзоре представлены основные патогенетические механизмы развития заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), связанные с появлением аутоантител к аквапорину-4 (AQP4-IgG): повреждение астроцитов, включая комплементзависимую и комплементнезависимую цитотоксичность, с последующим повреждением олигодендроцитов, аксонов и демиелинизацией. На основе этих данных обсуждаются два основных направления патогенетического лечения ЗСОНМ: лечение обострений и предупреждение последующих рецидивов. В последние годы активно развивается второе направление, в России зарегистрированы два препарата моноклональных антител, имеющих в качестве основного показания лечение пациентов с ЗСОНМ и антителами к AQP4-IgG: экулизумаб и сатрализумаб. Остальные препараты пока назначаются в необходимых случаях по решению врачебных комиссий.

Ключевые слова: оптиконевромиелит; заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ); лечение; экулизумаб; сатрализумаб.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Зайцева ПА, Бойко АН. Заболевания спектра оптиконевромиелита: от патогенеза к таргетной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):49–57. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57

Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD): from pathogenesis to targeted therapy

Zaitseva P.A.^{1,2}, Boyko A.N.^{1,2}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

In the review, we present the main pathogenetic mechanisms of the development of neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD) associated with the appearance of anti-aquaporin-4 (AQP4-IgG) autoantibodies: damage to astrocytes, including complement-dependent and complement-independent cytotoxicity, with subsequent damage to oligodendrocytes, axons, and demyelination. Based on these data, the main directions of pathogenetic treatment of NMOSD are discussed, which has two main directions: treatment of exacerbations and prevention of relapses. In recent years, the second direction has been actively developing, and two drugs of monoclonal antibodies have been approved in Russia, which have as their main indication the treatment of patients with NMOSD and antibodies to AQP4-IgG: eculizumab and satralizumab. The remaining drugs are still prescribed in necessary cases by decision of medical commissions.

Keywords: neuromyelitis optica; neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD); treatment; eculizumab; satralizumab.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Zaitseva PA, Boyko AN. Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD): from pathogenesis to targeted therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):49–57. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57

Оптиконевромиелит (ОНМ, болезнь Девика) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), связанное преимущественно с поражением астроцитов, приводящим к вторичной демиелинизации и нейродегенерации [1]. ОНМ долгое время считался тяжелым вариантом рассеянного склероза. Открытие в 2004 г. антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG), мишенью которых является белок мембраны водных каналов аквапорин-4 (AQP4), кардинально изменило понимание патогенеза ОНМ [2]. После того как были описаны различные формы заболевания, был введен термин «заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ)» [3].

Основные патогенетические механизмы повреждения астроцитов Аутоиммунитет к AQP4

AQP4 является наиболее широко представленным водным каналом в головном, спинном мозге и зрительных нервах [4]. В головном мозге AQP4 локализуется в мембранах ножек астроцитов, которые вместе с капиллярами формируют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также в мембранах эпендимальных клеток [5]. После открытия AQP4-IgG были проведены гистологические исследования, которые показали, что у пациентов с ЗСОНМ наблюдалась значительная потеря AQP4, которая в ряде случаев сопровождалась

ждалась утратой астроцитов [6]. Обнаруженные при этом гиалинизированные стенки сосудов с отложениями иммуноглобулинов и продуктов активации комплемента в характерном васкулоцентрическом ободке и розеточном узоре совместно с потерей AQP4 не наблюдались при рассеянном склерозе [6, 7].

Считается, что циркулирующий AQP4-IgG приводит к нейровоспалению, когда получает доступ к ЦНС: 1) при нарушении ГЭБ, например, провоспалительными цитокинами во время инфекций, при васкулитах и васкулопатиях или 2) в области *area postrema* ствола мозга, где отсутствует интактный ГЭБ [8–10]. Связывание AQP4-IgG с AQP4 астроцитов приводит к острому нейровоспалению и таким патологическим состояниям ЦНС, как астроцитопатия, потеря астроцитов в результате комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности, нарушение ГЭБ, повреждение олигодендроцитов, демиелинизация и нейродегенерация [6, 8]. В отличие от рассеянного склероза, демиелинизация, которая наблюдается при ЗСОНМ, является вторичным событием и возникает как следствие первичного повреждения астроцитов.

У пациентов с ЗСОНМ был описан широкий спектр патологий; это позволяет предположить, что патогенез данного состояния включает сложные и множественные механизмы повреждения тканей, включая как комплементзависимые, так и комплементнезависимые [11].

Комплементзависимые механизмы повреждения астроцитов

AQP4-IgG преимущественно относятся к подклассу IgG1, которые активируют систему комплемента [10]. Активация системы комплемента опосредует образование мембраноатакующего комплекса, который приводит к формированию пор на клеточной мембране астроцитов (комплементзависимая цитотоксичность), а также способствует синтезу C3a- и C5a-компонентов комплемента. Эти факторы усиливают нейровоспаление через свои хемотаксические эффекты [6, 8, 12].

AQP4 существует в клеточной мембране в виде гомо- или гетеротетрамеров. Наиболее распространенными изоформами AQP4 в ЦНС являются M1 и M23, их относительная концентрация может вносить изменения в клиническую картину ЗСОНМ и влиять на степень тяжести заболевания. Обе изоформы имеют идентичные остатки внеклеточного домена, но M1-AQP4 содержит дополнительные 22 аминокислоты на цитоплазматическом N-конце. При повышенном содержании изоформы M23 в результате агрегации тетрамеров и сборки на клеточной мембране образуются ортогональные сборки (массивы) частиц (*orthogonal array of particles*, OAP), которые представляют собой структуры в мембранах различных клеток, первоначально обнаруженные с помощью метода замораживания-фрактурирования [10]. Изоформа M1 не может собираться с образованием OAP. Считается, что активация комплемента после связывания AQP4-IgG с AQP4 требует супермолекулярной кластеризации AQP4 в OAP [13, 14]. Хотя AQP4 также экспрессируется в клетках других органов, их поражение встречается редко. Это может быть объяснено различными уровнями экспрессии изоформ M1 и M23 [8, 15], а также регуляторных белков в разных органах и системах [8, 16].

Комплементнезависимые механизмы повреждения астроцитов

Патофизиологические механизмы, которые не связаны с системой комплемента, особенно важны для формирования ранних изменений при ЗСОНМ [17]. Предполагается, что потеря астроцитов при ЗСОНМ является результатом антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), которая преимущественно реализуется через активацию микроглии и макрофагов. Активированные клетки начинают экспрессировать Fc-рецепторы, которые связываются с Fc-частью AQP4-IgG [18]. Это запускает высвобождение цитотоксичных соединений и дальнейший фагоцитоз астроцитов. Комплементнезависимые астроцитопатия и нейровоспаление могут привести к дальнейшему разрушению ГЭБ [19], что облегчает поступление AQP4-IgG и компонентов комплемента в ЦНС и ведет к усилению нейровоспаления и некрозу ЦНС через активацию комплемента [20].

Другие механизмы повреждения астроцитов

Другим механизмом AQP4-IgG-индуцированной потери астроцитов предположительно является эксайтотоксичность глутамата [8, 21–23]. AQP4 физиологически связан с переносчиком глутамата EAAT2 на астроцитарной мембране. Переносчик возбуждающих аминокислот 2 (*excitatory amino acid transporter 2*, EAAT2), также известный как член 2 семейства переносчиков растворенных веществ 1 и переносчик глутамата 1 (GLT1), представляет собой белок, который у человека кодируется геном *SLC1A2*. При культивировании астроцитов, которые подвергались воздействию сыворотки крови пациента с ЗСОНМ без компонентов комплемента, регистрировался эндоцитоз AQP4 с сопутствующей потерей EAAT2 и снижением обратного захвата глутамата [24]. В культивируемых астроцитах и олигодендроцитах, подвергшихся воздействию IgG от AQP4-IgG-серопозитивных пациентов, активность астроцитарной глутаминсинтазы снижалась параллельно с прогрессирующим накоплением глутамата в культуральной среде и повреждением олигодендроцитов [25]. Повреждение и потеря олигодендроцитов могут способствовать демиелинизации, наблюдаемой при ЗСОНМ [26].

Инфекционные заболевания могут спровоцировать разрушение ГЭБ через повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов [20], за которым следует поступление AQP4-IgG и развитие острого состояния. Провоспалительные цитокины включают интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6 и фактор некроза опухоли α ; из них ИЛ6 имеет наибольшее значение при ЗСОНМ, поскольку он способствует выживанию плазмобластов периферической крови и их секреции AQP4-IgG у AQP4-IgG-серопозитивных пациентов [27]. Кроме того, были обнаружены аутоантитела к GRP78 (*glucose-regulated protein 78* – шаперону из группы белков теплового шока, *heat shock protein*, HSP), которые повреждают ГЭБ и повышают его проницаемость за счет усиления синтеза фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) и снижения синтеза белков плотных контактов, таких как клаудин 5 [28–30]. Эти аутоантитела также могут играть важную роль в развитии острых состояний ЗСОНМ.

Роль В-клеток в AQP4-IgG-положительном ЗСОНМ

Несмотря на то что механизмы, запускающие выработку AQP4-IgG при ЗСОНМ, недостаточно изучены, доказано, что роль В-клеток является одной из ведущих. Для выработки высокоаффинного AQP4-IgG необходимо, чтобы В-клетки памяти дифференцировались в плазмобласты и зрелые плазмоциты – клетки, синтезирующие антитела [31]. Существуют две контрольные точки развития В-клеток – центральная в костном мозге и периферическая во вторичных лимфоидных органах. В какой из контрольных точек происходит потеря иммунной толерантности к AQP4 при AQP4-IgG-положительном ЗСОНМ, достоверно не известно, но в результате исследований были выявлены дефекты как на этапе развития В-клеток в костном мозге, так и на периферии [32]. Поскольку препараты, представляющие собой моноклональные антитела к поверхностному антигену В-клеток CD20, эффективны у пациентов с ЗСОНМ без значительного снижения титров AQP4-IgG в сыворотке крови, В-клетки, вероятно, вносят вклад в патофизиологию ЗСОНМ также посредством других механизмов, включая презентацию антигена для активации Т-клеток и секрецию провоспалительных цитокинов [31].

Роль Т-клеток и их взаимодействия с В-клетками в патогенезе AQP4-IgG-положительного ЗСОНМ

AQP4-IgG принадлежит к подклассу IgG1, и для развития и созревания аффинности им необходима помощь Т-клеток [8, 9]. Предполагают, что аутореактивные В-клетки захватывают AQP4, связывая его с В-клеточным рецептором (В-cell ресептор, BCR), перерабатывают, а затем презентуют антиген Т-клеткам в зародышевых центрах вторичных лимфоидных органов. Эти активированные Т-клетки развиваются в AQP4 аутореактивные CD4⁺ фолликулярные Т-хелперы, которые имеют решающее значение для дифференцировки, соматической гипермутации, созревания В-клеток в аутореактивные В-клетки памяти (В_{mem}), плазмобласты и плазматические клетки [33]. Несколько подтипов циркулирующих Т-клеток, включая Т1, Т2 и Т17, как и Т-регуляторные лимфоциты (Т_{рег}), были идентифицированы в периферической крови пациентов с ЗСОНМ [26]. Клетки Т2 и Т17 поддерживают дифференцировку В-клеток, а Т_{рег} ингибируют ее. У нелеченых пациентов с ЗСОНМ наблюдается увеличение уровня Т17 и снижение – Т_{рег}; их соотношение восстанавливается после применения анти-В-клеточной терапии [34].

Роль микроглии в повреждении астроцитов при ЗСОНМ

Взаимодействие астроцитов и микроглии лежит в основе патогенеза ЗСОНМ. При этом выделяют несколько стадий [35]:

1. AQP4-IgG связывается с белком водного канала AQP4 в концевых ножках астроцитов и индуцирует интернализацию белка AQP4.
2. Интернализация AQP4 активирует астроциты, которые затем увеличивают экспрессию С3-компонента комплемента, вызывая хемотаксис микроглии.
3. Активированная микроглия взаимодействует с астроцитами и высвобождает С1q, что может вызвать повреждение нейронов. Дополнительные механизмы патогенеза ЗСОНМ включают зависимую от комплемента цитотоксичность и очаговое воспаление, индуцированное инфильтрацией макрофагов.

Современное понимание этапности развития очага ЗСОНМ

В настоящее время выделяют несколько стадий в развитии очага при ЗСОНМ [36]:

1. Антитело AQP4-IgG связывается с AQP4 на ножках отростков астроцитов, активирует комплемент и вызывает отложение мембраноатакующих комплексов.
2. Дисбаланс между Т_{рег} и Т17 способствует усилению аутоиммунной реакции и повышению продукции патогенных антител В-клетками.
3. Провоспалительные цитокины привлекают нейтрофилы и эозинофилы в периваскулярные пространства; нейтрофилы дегранулируют, вызывая гибель астроцитов. Потеря астроцитов приводит к гибели олигодендроцитов.
4. Это вызывает дегенерацию аксонов и гибель нейронов. Инфильтрирующие макрофаги фагоцитируют клеточный и миелиновый дебрис.
5. Хронические очаги характеризуются тяжелым некрозом тканей и обширной инфильтрацией макрофагами; AQP4-положительные реактивные астроциты концентрируются вокруг поражения.

Основные методы патогенетического лечения ЗСОНМ

Быстрое и эффективное лечение имеет огромное значение для улучшения качества жизни пациентов с ЗСОНМ. Лечение включает в себя два этапа: купирование обострений и длительную иммуносупрессивную терапию во время ремиссии, предупреждающую развитие обострений.

Лечение обострений

На сегодняшний день для лечения обострений ЗСОНМ наиболее часто используют внутривенное введение пульс-доз глюкокортикоидов (ГК; метилпреднизолона), плазмаферез, реже – внутривенное введение иммуноглобулинов и иммуноадсорбцию.

Пульс-терапия внутривенными ГК традиционно используется в качестве первой линии лечения обострений ЗСОНМ. Механизмы их действия включают: 1) ингибирование продукции провоспалительных цитокинов; 2) подавление экспрессии молекул клеточной адгезии и рецепторов; 3) усиление секреции противовоспалительных цитокинов; 4) снижение и модуляцию активности Т-клеток путем индукции апоптоза Т-клеток и вызывания экспансии клеток-супрессоров миелоидного происхождения; 5) уменьшение отека и восстановление целостности гематоэнцефалического барьера путем подавления матриксных металлопротеиназ; 6) подавление выработки оксида азота миелоидными клетками [37]. Побочные эффекты включают гипертензию, гипергликемию, эйфорию, аритмию, пептическую язву, остеопороз и аваскулярный некроз головки бедренной кости. Доказано, что пульс-терапия может улучшить остроту зрения и сохранить толщину слоя нервных волокон сетчатки при неврите зрительного нерва, связанном с ЗСОНМ, а задержка в лечении связана с неблагоприятными исходами [38, 39].

Плазмаферез улучшает состояние пациентов с тяжелыми обострениями воспалительных демиелинизирующих

расстройств ЦНС, у которых не наблюдалась положительная динамика при стандартном лечении высокими дозами вводимых внутривенно ГК [40]. Возможные механизмы плазмафереза включают: 1) удаление аутоантител и провоспалительных факторов (цитокинов, хемокинов, циркулирующих иммунных комплексов и др.); 2) регуляцию пролиферации лимфоцитов и их функции [41]. Потенциальные побочные эффекты плазмафереза включают инфекции, артериальную гипотензию, коагулопатию и нарушения электролитного баланса, а также осложнения, связанные с катетеризацией [26]. Плазмаферез следует начинать как можно раньше у пациентов, у которых наблюдается недостаточное улучшение после пульс-терапии ГК; одновременное применение пульс-терапии метилпреднизолоном и плазмаферез может рассматриваться в качестве начального лечения при тяжелых атаках ЗСОНМ [42–48].

Иммуноадсорбция является альтернативой плазмаферезу, когда этот метод противопоказан или недоступен [49]. Во время иммуноадсорбции фракция плазмы отделяется и затем пропускается через устройство, где в качестве абсорбера используется триптофан или белок А. Этот процесс обеспечивает быстрое удаление иммуноглобулинов и компонентов комплемента, в то время как альбумин и факторы свертывания крови сохраняются [50]. Было показано, что плазмаферез и иммуноадсорбция одинаково эффективны при обострениях ЗСОНМ, но также сообщается, что эффективность иммуноадсорбции ниже [42, 44].

Внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ) в высоких дозах иногда рассматривается в качестве варианта дополнительного лечения тяжелых обострений ЗСОНМ, особенно у пациентов с противопоказаниями к пульс-терапии и плазмаферезу. Потенциальные механизмы его действия включают: 1) блокаду клеточных рецепторов; 2) нейтрализацию цитокинов, компонентов комплемента и аутоантител; 3) модуляцию функций иммунных эффекторных клеток [51]. Комбинация высоких доз ГК и ВВИГ превосходит изолированное применение высоких доз ГК у пациентов с тяжелыми обострениями ЗСОНМ [52]. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы подтвердить эффективность ВВИГ в комплексной терапии обострений ЗСОНМ.

Предупреждение обострений при ЗСОНМ

На протяжении последних лет превентивная терапия включала лекарственные средства, назначаемые «вне инструкции по медицинскому применению» (англ. off-label), такие как ритуксимаб (РТМ), азатиоприн (АЗА), микофенолата мофетил (ММФ), тоцилизумаб (ТЦЗ). 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 [53], сатрализумаб [54, 55], инебилизумаб [56]. В России по вышеуказанному показанию имеют регистрацию экулизумаб (Элизария®) и сатрализумаб (Энспринг®).

Традиционные методы иммуносупрессии: ГК, АЗА, ММФ, метотрексат, циклоспорин А, такролимус, митоксантрон

Были получены данные о снижении частоты обострений на фоне длительной терапии преднизолоном [57]. В то же время недостаточный эффект и широкий спектр распространенных нежелательных явлений (гипертензия, сахарный диабет, остеопороз, синдром Кушинга и повышенный риск инфицирования) существенно ограничивает применение таких курсов [26].

АЗА — аналог 6-меркаптопурина, подавляет пролиферацию и активацию лимфоцитов, обладает противовоспалительным действием. Исследователи пришли к выводу, что АЗА является умеренно эффективным средством для лечения ЗСОНМ, но многие пациенты со временем прекращают его прием из-за побочных эффектов и частых рецидивов [55]. Частыми побочными эффектами являются угнетение функции костного мозга, приводящее к панцитопении и гепатиту с нарушением функциональных тестов печени. При терапии АЗА повышается риск инфицирования, как правило, в результате вирусной инфекции, например опоясывающего герпеса. Редкими осложнениями являются тяжелые желудочно-кишечные расстройства, вызванные аллергией на препарат, и тяжелый панкреатит. Длительная терапия сопряжена с повышенным риском развития злокачественных новообразований, особенно при лимфопролиферативных заболеваниях [26].

ММФ — обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, участвующей в синтезе гуанозиннуклеотидов, благодаря чему он подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. ММФ, вероятно, более эффективен в профилактике обострений и обладает лучшей переносимостью, чем АЗА, но менее эффективен, чем РТМ [58–60]. У пациентов, получавших терапию ММФ, наблюдались такие побочные эффекты, как головная боль, запор, легкие кровоподтеки, беспокойство, выпадение волос, диарея, боль в животе и лейкопения, что требовало прекращения лечения ММФ [60]. Серьезную озабоченность вызывает тератогенность, связанная с необходимостью контрацепции у молодых пациенток репродуктивного возраста [26]. При терапии ММФ повышается риск инфицирования, включая инфекцию вирусами герпеса и бактериальную инфекцию микобактериями туберкулеза.

Анти-В-клеточная терапия

РТМ — это химерное моноклональное антитело, нацеленное на CD20⁺В-лимфоциты, и первоначально было разработано для лечения В-клеточной лимфомы. РТМ быстро приводит к выраженному истощению CD20⁺В-клеток за счет комплементарной и клеточно-опосредованной цитотоксичности [57]. Истощение В-клеток в среднем длится 6–9 мес, за которыми следует насыщение [61]. Препарат показал свою эффективность в качестве индуцирующей и поддерживающей терапии как у серопозитивных, так и у серонегативных по AQP4-IgG пациентов с ЗСОНМ [62]. Он применим либо в качестве иммунодепрессанта второй или третьей линии после неудовлетворительного ответа на терапию АЗА и/или ММФ [63], либо в качестве иммунодепрессанта первой линии после постановки диагноза ЗСОНМ [60, 64]. Большинство (60–80%) пациентов избегают новой атаки заболевания до тех пор, пока сохраняется истощение В-клеток, а те, у кого на момент обострения не обнаружива-

ются циркулирующие В-клетки, должны быть переведены на альтернативную терапию [22]. В целом РТМ хорошо переносится при аутоиммунных заболеваниях, включая ЗСОНМ. Основными побочными эффектами являются инфузионные реакции и инфекции (опоясывающий герпес и туберкулез, редко — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия) [65].

Инебилизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, разрушающее CD19⁺В-клетки, плазмобласты и плазматические клетки, которые продуцируют и секретируют AQP4-IgG. Он также ингибирует синтез и секрецию AQP4-IgG [63]. Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование N-MOmentum (NCT 02200770) предоставляет доказательства того, что инебилизумаб снижает риск обострений ЗСОНМ по сравнению с плацебо, следовательно, инебилизумаб имеет потенциал в качестве средства для научно обоснованного лечения пациентов с ЗСОНМ, серопозитивных по AQP4-IgG [56]. Инебилизумаб был одобрен Управлением по контролю качества продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для профилактики обострений у взрослых пациентов с AQP4-IgG-серопозитивной формой ЗСОНМ в 2020 г. Поскольку терапия, истощающая В-клетки, связана с повышенным риском развития злокачественных новообразований и инфекций, включая прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, вопросы долгосрочной безопасности инебилизумаба при лечении ЗСОНМ требуют длительного наблюдения и анализа крупномасштабных исследований.

Препараты — ингибиторы ИЛ6

Примерно у 20% пациентов с ЗСОНМ развивается приступ заболевания, несмотря на полное истощение В-клеток РТМ [62, 66, 67], поэтому в качестве одного из методов профилактики обострений было рассмотрено применение препаратов — ингибиторов ИЛ6. ТЦЗ представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против рецептора ИЛ6 (ИЛ6Р), которое в основном используется для лечения ревматоидного артрита и других идиопатических артритов [68]. В последние годы ТЦЗ используется для лечения тяжелых форм инфекции COVID-19 [69]. Было установлено, что во время терапии препаратом ТЦЗ титры AQP4-IgG и уровень боли значительно снижаются [70, 71]. Побочные эффекты включают повышение уровня холестерина, инфекционные заболевания, а также тромбоз глубоких вен и нейтропению. Полноценных рандомизированных контролируемых исследований по использованию ТЦЗ при ЗСОНМ не проводилось.

Сатрализумаб представляет собой вводимое подкожно гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на рецептор ИЛ6. Он связывается как с мембраносвязанными, так и с растворимыми рецепторами ИЛ6 и предотвращает их связывание с ИЛ6 [72]. Целью исследования SAKuraStar (NCT 02073279) была оценка эффективности монотерапии сатрализумабом. В него была включена разнообразная популяция пациентов по всему миру, отражающая реальные когорты пациентов с ЗСОНМ на момент начала исследования [55, 56, 73]. Исследуемая популяция включала AQP4-IgG-серопозитивных и AQP4-IgG-серонегативных, а также пациентов, не получавших лечение. На основании всех имеющихся данных было установлено, что мо-

нотерапия сатрализумабом снижала риск развития приступов ЗСОНМ на 55% (относительный риск 0,45; 95% доверительный интервал 0,23–0,89) по сравнению с плацебо и продемонстрировала благоприятный профиль безопасности. Эти результаты согласуются с данными исследования эффективности и безопасности сатрализумаба в комбинации с базовыми иммунодепрессантами (SAkuraSky, NCT 02028884), где было продемонстрировано снижение риска обострений на 62% (относительный риск 0,38; 95% доверительный интервал 0,16–0,88). Это позволяет предположить, что сатрализумаб может быть ценным вариантом лечения пациентов с ЗСОНМ. Частота серьезных нежелательных явлений была одинаковой в группе лечения и контрольной группе, без анафилактических реакций, оппортунистических инфекций или смертельных исходов в обоих исследованиях. Продолжающиеся расширенные исследования позволят получить дальнейшее представление о долгосрочной безопасности и эффективности сатрализумаба при этом заболевании. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации для лечения AQP4-IgG-серопозитивных вариантов ЗСОНМ.

Препараты, блокирующие активацию комплемента.

Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует C5-компонент комплемента и предотвращает его расщепление на C5a и C5b. C5a является провоспалительным и опосредует хемотаксис лейкоцитов к очагам воспаления, тогда как C5b координирует образование мембраноатакующего комплекса, который цитотоксичен для астроцитов [74]. 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 [75]. Эффективность и безопасность экулизумаба продемонстрированы в рамках рандомизированного многоцентрового плацебоконтролируемого двойного слепого исследования PREVENT (NCT 01892345), проводимого с целью оценки эффективности и безопасности применения экулизумаба у пациентов с рецидивирующим ОНМ, а также в рамках открытого исследования, являющегося продолжением исследования PREVENT (NCT 02003144) [53, 72, 76]. В исследование включались пациенты с AQP4-IgG-положительным вариантом ЗСОНМ с признаками высокой активности заболевания [73–75], т. е. имевшие два обострения за последний год или три обострения за последние 2 года (из них одно — за последний год). У 143 пациентов экулизумаб продемонстрировал снижение риска развития обострения на 94% по сравнению с плацебо. Доля пациентов, которые не имели обострений на 48-й неделе, составила 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 у трех пациентов, получавших базисную иммуносупрессивную терапию (двое — АЗА, один — ММФ). В группе пациентов, получавших экулизумаб в качестве монотерапии, без сопутствующей иммуносупрессивной терапии, к 144-й неделе наблюдения не возникло ни одного обострения. Экулизумаб может быть препаратом выбора у AQP4-IgG-положительных пациентов в возрасте 18 лет и старше начиная со второго эпизода обострения, а также

рекомендован: 1) в виде монотерапии (независимо от предшествующего лечения); 2) при отсутствии ответа на терапию АЗА, ММФ или РТМ; 3) при отсутствии ответа на терапию сатрализумабом; 4) при плохой переносимости терапии РТМ, АЗА, ММФ или при развитии нежелательных явлений, связанных с лечением этими препаратами; 5) при плохой переносимости терапии сатрализумабом или при развитии нежелательных явлений, связанных с терапией этими препаратами; 6) с сопутствующей миастенией грависа [75]. Побочные эффекты включают инфекционные заболевания, особенно вызванные инкапсулированными бактериями, и инфекцию верхних дыхательных путей. Иммунизация менингококковой вакциной обязательна перед началом терапии, по крайней мере за 2 нед до введения первой дозы экулизумаба [77, 78].

Экулизумаб – высокоэффективный препарат для предупреждения обострений у пациентов с AQP4-IgG-положительным вариантом ЗСОНМ. Понимание профилей больных, которым может быть рекомендована терапия экулизумабом, является важным аспектом при выборе врачом оптимального препарата для лечения пациента.

Предупреждение обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG-серонегативным статусом

Диагностика у пациентов, которые соответствуют диагностическим критериям AQP4-IgG-серонегативного ЗСОНМ (2015), требует осторожности. Серонегативный статус AQP4-IgG должен быть подтвержден с помощью клеточных анализов, в идеале повторяемых по крайней мере два-три раза в течение 6–9 мес [8, 79]. У лиц с AQP4-IgG-серонегативным статусом следует провести анализ на MOG-IgG с целью поиска заболевания, ассоциированного с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOGAD). Лечение пациентов, серонегативных как по AQP4-IgG, так и по MOG-IgG (двойной серонегативный ЗСОНМ), сопряжено с определенными трудностями. Исследования в этой группе либо не проводились, либо не смогли предоставить убедительных доказательств того, что новые препараты (инебилизумаб и сатрализумаб) эффективны для профилактики обострений. Испанская исследовательская группа сообщила, что у пациентов с двойным серонегативным и AQP4-IgG-серопозитивным ЗСОНМ был сходный клинический исход, в то время как у серопозитивных по MOG-IgG прогноз был лучше [80]. Французские исследователи отметили, что ММФ в качестве терапии первой линии эффективен независимо от того, были ли они серопозитивными по AQP4-IgG, серопозитивными по MOG-IgG или дважды серонегативными [81]. Последние исследования показали, что РТМ и ММФ были одинаково эффективны у AQP4-IgG-серопозитивных и дважды серонегативных пациентов с ЗСОНМ [78]. В то же время нельзя не отметить, что назначение сатрализумаба серонегативным па-

циентам с ЗСОНМ (вне показаний) возможно по решению специальной врачебной комиссии.

Новые направления патогенетического лечения ЗСОНМ

Препараты, разрушающие плазматические клетки

Плазматические клетки могут длительно жить в костном мозге, вырабатывая аутоантитела в течение многих лет. В недавнем исследовании оценивались безопасность и эффективность бортезомиба, селективного ингибитора субъединицы 26S протеасомы, у пациентов с часто рецидивирующей формой ЗСОНМ [79]. У исследуемых пациентов наблюдалось улучшение состояния, отсутствие обострений, а титр AQP4-IgG в сыворотке крови, CD19⁺В-клеток периферической крови и CD138⁺ плазматических клеток значительно снизился после лечения бортезомибом. Результаты исследования показали, что лечение бортезомибом может быть многообещающей терапией для высокоактивных форм ЗСОНМ, рефрактерных к современным иммунодепрессантам.

Аутологичная немиелоабляционная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

В одном из исследований аутологичная немиелоабляционная трансплантация гемопоэтических клеток показала свою эффективность у пациентов как с серопозитивным, так и с серонегативным статусом [82]. Отмечалось, что у части пациентов произошла серонегативная конверсия их иммунного статуса, и у этих пациентов в течение 5 лет не наблюдалось приступов заболевания. Длительная безлекарственная ремиссия с переходом в серонегативность требует дальнейшего изучения.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона

Тирозинкиназа Брутона (Bcr tyrosine kinase, ВТК) – это фермент, участвующий в активации В-клеток [83]. Ингибиторы ВТК (ВТКи) подавляют активацию В-клеток без истощения их пула. Длительное и повторяющееся истощение В-клеток может привести к оппортунистическим инфекциям, включая опасную для жизни прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию [84]. ВТКи разрабатываются в качестве терапевтических средств для лечения рассеянного склероза. Ингибитор ВТК может быть новым эффективным средством для профилактики обострений при ЗСОНМ.

Таким образом, понимание основных механизмов развития ЗСОНМ привело к разработке новых направлений в лечении этого высокоинвалидизирующего заболевания. В настоящее время в нашей стране показания для лечения пациентов с AQP4-IgG-серонегативным статусом имеют экулизумаб и сатрализумаб. Другие препараты могут быть назначены только по решению врачебной комиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:137-45. doi: 10.1136/jnnp-2016-313300
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
- 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
- Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019 Mar;19(2):169-76. doi: 10.7861/clinmedicine.19-2-169

5. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):473-7. doi: 10.1084/jem.20050304. Epub 2005 Aug 8.
6. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol*. 2014 Jan;24(1):83-97. doi: 10.1111/bpa.12099
7. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1450-61. doi: 10.1093/brain/awf151
8. Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 May 21;2(4):e110. doi: 10.1212/NXI.000000000000110
9. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Feb;1366(1):20-39. doi: 10.1111/nyas.12794. Epub 2015 Jun 10.
10. Hinson SR, Romero MF, Popescu BF, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jan 24;109(4):1245-50. doi: 10.1073/pnas.1109980108. Epub 2011 Nov 29.
11. Misu T, Höftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013 Jun;125(6):815-27. doi: 10.1007/s00401-013-1116-7. Epub 2013 Apr 12.
12. Saadoun S, Waters P, Bell BA, et al. Intracerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*. 2010 Feb;133(Pt 2):349-61. doi: 10.1093/brain/awp309. Epub 2010 Jan 4.
13. Soltys J, Liu Y, Ritchie A, et al. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulates classical complement activation in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*. 2019 Apr 8;129(5):2000-13. doi: 10.1172/JCI122942
14. Phuan PW, Ratelade J, Rossi A, et al. Complement-dependent cytotoxicity in neuromyelitis optica requires aquaporin-4 protein assembly in orthogonal arrays. *J Biol Chem*. 2012 Apr 20;287(17):13829-39. doi: 10.1074/jbc.M112.344325. Epub 2012 Mar 5.
15. Matiello M, Schaefer-Klein J, Sun D, Weinshenker BG. Aquaporin 4 expression and tissue susceptibility to neuromyelitis optica. *JAMA Neurol*. 2013 Sep 1;70(9):1118-25. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3124
16. Yao X, Verkman AS. Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of Neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta Neuropathol Commun*. 2017 Feb 17;5(1):15. doi: 10.1186/s40478-017-0417-9
17. Yick LW, Ma OK, Ng RC, et al. Aquaporin-4 Autoantibodies From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients Induce Complement-Independent Immunopathologies in Mice. *Front Immunol*. 2018 Jun 25;9:1438. doi: 10.3389/fimmu.2018.01438
18. Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol*. 2020 Mar 20;11:374. doi: 10.3389/fimmu.2020.00374
19. Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier *in vitro*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Dec 19;4(1):e311. doi: 10.1212/NXI.0000000000000311
20. Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des*. 2005;11(8):973-84. doi: 10.2174/1381612053381684
21. Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1229-37. doi: 10.1212/WNL.0b013e318214332c. Epub 2011 Mar 2.
22. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Oct 22;6(1):85. doi: 10.1038/s41572-020-0214-9
23. Uzawa A, Mori M, Arai K, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Multi Scler*. 2010 Dec;16(12):1443-52. doi: 10.1177/1352458510379247. Epub 2010 Aug 25.
24. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med*. 2008 Oct 27;205(11):2473-81. doi: 10.1084/jem.20081241. Epub 2008 Oct 6.
25. Marignier R, Nicolle A, Watrin C, et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain*. 2010 Sep;133(9):2578-91. doi: 10.1093/brain/awq177. Epub 2010 Aug 5.
26. Chan KH, Lee CY. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 11;22(16):8638. doi: 10.3390/ijms22168638
27. Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 1;108(9):3701-6. doi: 10.1073/pnas.1017385108. Epub 2011 Feb 14.
28. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Richard C, et al. Purified IgG from aquaporin-4 neuromyelitis optica spectrum disorder patients alters blood-brain barrier permeability. *PLoS One*. 2020 Sep 3;15(9):e0238301. doi: 10.1371/journal.pone.0238301
29. Shimizu F, Sano Y, Takahashi T, et al. Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Mar;83(3):288-97. doi: 10.1136/jnnp-2011-300434. Epub 2011 Nov 19.
30. Shimizu F, Schaller KL, Owens GP, et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. *Sci Transl Med*. 2017 Jul 5;9(397):eaa19111. doi: 10.1126/scitranslmed.aai9111
31. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 May 7;2(3):e104. doi: 10.1212/NXI.000000000000104
32. Cotzomi E, Stathopoulos P, Lee CS, et al. Early B cell tolerance defects in neuromyelitis optica favour anti-AQP4 autoantibody production. *Brain*. 2019 Jun 1;142(6):1598-615. doi: 10.1093/brain/awz106
33. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity*. 2019 May 21;50(5):1132-48. doi: 10.1016/j.immuni.2019.04.011
34. Nicolas P, Ruiz A, Cobo-Calvo A, et al. The Balance in T Follicular Helper Cell Subsets Is Altered in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients and Restored by Rituximab. *Front Immunol*. 2019 Nov 19;10:2686. doi: 10.3389/fimmu.2019.02686
35. Chen T, Bosco DB, Ying Y, et al. The Emerging Role of Microglia in Neuromyelitis Optica. *Front Immunol*. 2021 Feb 19;12:616301. doi: 10.3389/fimmu.2021.616301
36. Prasad S, Chen J. What You Need to Know About AQP4, MOG, and NMOSD. *Semin Neurol*. 2019 Dec;39(6):718-31. doi: 10.1055/s-0039-3399505. Epub 2019 Dec 17.
37. Schweingruber N, Reichardt SD, Lühder F, Reichardt HM. Mechanisms of glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *J Neuroendocrinol*. 2012 Jan;24(1):174-82. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02161.x
38. Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Dec;48(12):1777-85. doi: 10.1007/s00417-010-1344-7. Epub 2010 Mar 19.
39. 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
40. Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, et al. The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: a Narrative Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021 Dec;16(4):806-17. doi: 10.1007/s11481-021-10004-9. Epub 2021 Oct 2.

41. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(3):342-51. doi: 10.1111/bjh.12629. Epub 2013 Oct 30.
42. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). 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
43. 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. Epub 2017 Oct 13.
44. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26.
45. Merle H, Olindo S, Jeannin S, et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jul;130(7):858-62. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1126
46. Song W, Qu Y, Huang X. Plasma exchange: an effective add-on treatment of optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int Ophthalmol*. 2019 Nov;39(11):2477-83. doi: 10.1007/s10792-019-01090-z. Epub 2019 Mar 1.
47. 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. Epub 2019 Nov 6.
48. Yu HH, Qin C, Zhang SQ, et al. Efficacy of plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2020 Nov 20;350:577449. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577449. Epub ahead of print.
49. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 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. Epub 2013 Nov 23.
50. Oji S, Nomura K. Immunoabsorption in neurological disorders. *Transfus Apher Sci*. 2017 Oct;56(5):671-6. doi: 10.1016/j.transci.2017.08.013. Epub 2017 Aug 26.
51. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology – mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015 Feb;11(2):80-9. doi: 10.1038/nrneuro.2014.253. Epub 2015 Jan 6.
52. Li X, Tian DC, 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. Epub 2020 Jun 26.
53. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3.
54. 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
55. Traboulsee 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
56. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5.
57. Sepulveda M, Armangue T, Sola-Valls N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 14;3(3):e225. doi: 10.1212/NXI.0000000000000225
58. Collongues N, de Seze J. An update on the evidence for the efficacy and safety of rituximab in the management of neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 May;9(3):180-8. doi: 10.1177/1756285616632653. Epub 2016 Mar 23.
59. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):659-66. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822a2780. Epub 2011 Aug 3.
60. 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/jamaneuro.2013.5699
61. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1128-33. doi: 10.1001/archneurol.2009.175
62. Collongues N, Brassat D, Maillart E, et al; OFSEP and CFSEP. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2016 Jun;22(7):955-9. doi: 10.1177/1352458515602337. Epub 2015 Sep 11.
63. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*. 2011 Apr 12;76(15):1310-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182152881
64. Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1270-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5
65. Ratelade J, Asavapanumas N, Ritchie AM, et al. Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013 Nov;126(5):699-709. doi: 10.1007/s00401-013-1172-z. Epub 2013 Aug 31.
66. Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1156-64. doi: 10.1001/archneurol.2011.103. Epub 2011 May 9.
67. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008 Nov;65(11):1443-8. doi: 10.1001/archneur.65.11.noc80069. Epub 2008 Sep 8.
68. Poupard J, Giovannelli J, Deschamps R, et al; NOMADMUS study group. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology*. 2020 Apr 14;94(15):e1645-e1656. doi: 10.1212/WNL.0000000000009245. Epub 2020 Mar 13.
69. Kim SH, Kim W, Park MS, et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2011 Apr;68(4):473-9. doi: 10.1001/archneurol.2010.322. Epub 2010 Dec 13.
70. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, et al. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Sep 2;13(9):1972-88. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909
71. Peng J, Fu M, Mei H, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022 May;32(3):e2295. doi: 10.1002/rmv.2295. Epub 2021 Sep 24.
72. Ringelstein M, Ayzenberg 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/jamaneuro.2015.0533
73. Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii43-ii50. doi: 10.1093/rheumatology/kex513
74. Carpanini SM, Torvell M, Morgan BP. Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System. *Front Immunol*. 2019 Mar 4;10:362. doi: 10.3389/fimmu.2019.00362

75. 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):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 [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, Psychosomatic*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].
76. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al; PREVENT Study Group. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler*. 2022 Mar;28(3):480-6. doi: 10.1177/13524585211038291. Epub 2021 Sep 9.
77. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al; PREVENT Study Group. 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. Epub 2021 Feb 27.
78. Mealy MA, Kim SH, Schmidt F, et al. Aquaporin-4 serostatus does not predict response to immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1737-42. doi: 10.1177/1352458517730131. Epub 2017 Aug 31.
79. Zhang C, Tian DC, Yang CS, et al. Safety and Efficacy of Bortezomib in Patients With Highly Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):1010-2. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1336
80. Chan KH, Lee R, Lee JC, et al. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese. *J Neuroimmunol*. 2013 Sep 15;262(1-2):100-5. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.06.004. Epub 2013 Jul 6.
81. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, et al; NOMADMUS study group and the Observatoire FranHais de la SclOrose en Plaques (OFSEP). Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1377-84. doi: 10.1177/1352458516678474. Epub 2016 Nov 25.
82. Burt RK, Balabanov R, Han X, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2019 Oct 29;93(18):e1732-e1741. doi: 10.1212/WNL.0000000000008394. Epub 2019 Oct 2.
83. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al; TANGO Study Investigators. 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
84. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, et al. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:763-73. doi: 10.1586/1744666X.2016.1152888

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.03.2023/26.06.2023/28.06.2023

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.

Зайцева П.А. <https://orcid.org/0009-0004-8737-2372>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>