

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – диагностические критерии и подходы к терапии

Симанив Т.О.¹, Бахтиярова К.З.², Белова А.Н.³, Гончарова З.А.⁴, Сиверцева С.А.^{5,6}, Спиринов Н.Н.⁷,
Тотолян Н.А.⁸, Трушников Т.Н.^{9,10}, Турова Е.Л.¹¹, Хайбуллин Т.И.^{12,13}, Шерман М.А.⁵, Бойко А.Н.^{14,15}

¹Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³ФГБНУ «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ⁴кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону; ⁵кафедра неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров; ⁶АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень; ⁷кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; ⁸кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пермь; ¹⁰Центр рассеянного склероза Пермского края ГБУЗ «Ордена “Знак Почета” Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ¹¹ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ¹²кафедра неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ¹³Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань; ¹⁴кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁵отдел нейробиологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 119991, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1; ²Россия, 450008, Уфа, ул. Заки Валиди, 47; ³Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ⁴Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; ⁵Россия, 610998, Киров, ул. К. Маркса, 112; ⁶Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; ⁷Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁸Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ⁹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ¹⁰Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ¹¹Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ¹²Россия, 420012, Казань ул. Бутлерова, 36; ¹³Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; ¹⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ¹⁵Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) представляют собой редкие, вызывающие тяжелую инвалидизацию заболевания центральной нервной системы. Они характеризуются периодическими, непредсказуемыми обострениями, которые приводят к накоплению необратимых неврологических нарушений. Несмотря на существующие возможности диагностики ЗСОНМ, в клинической практике постановка правильного диагноза может вызывать сложности. Современные опции терапии ЗСОНМ включают препараты, воздействующие на патогенез заболевания, в том числе ингибиторы С5-компонента комплемента, опыт применения которых пока ограничен, однако опубликованные данные клинических исследований демонстрируют высокую эффективность этих препаратов при приемлемом профиле безопасности. В статье отражены основные актуальные подходы к диагностике и терапии ЗСОНМ.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; диагностика; терапия; ингибиторы С5-компонента комплемента.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Симанив Т.О., Бахтиярова К.З., Белова А.Н., Гончарова З.А., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Тотолян Н.А., Трушников Т.Н., Турова Е.Л., Хайбуллин Т.И., Шерман М.А., Бойко А.Н. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – диагностические критерии и подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):71–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75

Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)

Simaniv T.O.¹, Bakhtiyarova K.Z.², Belova A.N.³, Goncharova Z.A.⁴, Sivertseva S.A.^{5,6}, Spirin N.N.⁷,
Totolyan N.A.⁸, Trushnikova T.N.^{9,10}, Turova E.L.¹¹, Khaibullin T.I.^{12,13}, Sherman M.A.⁵, Boyko A.N.^{14,15}

¹Department of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ³Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ⁴Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁵Department of Neurology, Neurosurgery, and Neurorehabilitation, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov; ⁶Medical and Sanitary Unit “Neftyanik”, Tyumen; ⁷Department of Neurology, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁸Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁹Department of Neurology, Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ¹⁰Center for Multiple Sclerosis of the Perm Territory, The “Badge of Honor” Order Perm Regional Clinical Hospital, Perm; ¹¹Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg; ¹²Department of Neurology and Manual Therapy, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹³Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases,

Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ¹⁴Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁵Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹27, Lomonosovsky Pros., Build. 1, Moscow 119192, Russia; ²47, Zaki Validi St., Ufa 450008, Russia; ³10/1, Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ⁴119, Suvorova St., Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁵112, Karla Marksa St., Kirov 610998, Russia; ⁶8/1, Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia; ⁷5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ⁸6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ⁹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ¹⁰85, Pushkina St., Perm 614990, Russia; ¹¹185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ¹²36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ¹³13, Vatutina St., Kazan 420021, Russia; ¹⁴1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ¹⁵1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD) are rare, severely disabling diseases of the central nervous system. They are characterized by periodic, unpredictable exacerbations that lead to an accumulation of irreversible neurologic damage. Despite existing possibilities for diagnosing NMOSD, it can be difficult to make the correct diagnosis in clinical practice. Current treatment options for NMOSD include drugs that affect the pathogenesis of the disease, including complement C5 inhibitors, with which experience is still limited, but published data from clinical trials demonstrate high efficacy of these drugs with an acceptable safety profile. The article reviews the main current approaches to the diagnosis and treatment of NMOSD.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum diseases; diagnostics; therapy; Complement C5 inhibitors.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Simaniv TO, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, Goncharova ZA, Sivertseva SA, Spirin NN, Totolyan NA, Trushnikova TN, Turova EL, Khaibullin TI, Sherman MA, Boyko AN. Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Nevrologiya, neiro-psikhiiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):71–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – это относительно редкие хронические воспалительные аутоиммунные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), характеризующиеся в типичных случаях повреждением зрительных нервов и спинного мозга, с нарастанием инвалидизации после обострений [1, 2]. Распространенность ЗСОНМ в мире варьирует от 0,1 до 5 случаев на 100 тыс. населения [3–5]. Прогнозируемое число пациентов с ЗСОНМ в России может составлять от 660 при низкой степени прогноза до 6179 при высокой степени прогноза, что соответствует распространенности от 0,45 до 4,21 на 100 тыс. населения [6]. Средний возраст дебюта составляет 30–40 лет [7], однако также были зарегистрированы случаи развития ЗСОНМ в детском и пожилом возрасте [8].

В 2004 г. в сыворотке крови больных ЗСОНМ были идентифицированы специфические для этого заболевания антитела – иммуноглобулины класса G (IgG), которые селективно связываются с аквапорином-4 (AQP4) [9]. Данные антитела могут образовываться только на периферии. Тем не менее их концентрация в цереброспинальной жидкости в 500 раз превышает концентрацию в плазме, что свидетельствует о способности AQP4-IgG проникать через гематоэнцефалический барьер. К тому же данные антитела не были обнаружены в крови пациентов, страдающих рассеянным склерозом (РС) и другими аутоиммунными заболеваниями. Однако примерно 40% пациентов с ЗСОНМ сначала неверно ставится диагноз РС [10]. Выявление AQP4-IgG примерно у 70% пациентов с ЗСОНМ позволило продемонстрировать разнообразие спектра заболеваний, выделить их в самостоятельную нозологическую единицу и разделить пациентов на серопозитивных и серонегативных по AQP4 [11]. Иммунопатогенетические механизмы серонегативных случаев гетерогенны и недостаточно изучены. Описаны случаи конверсии серонегативных случаев ЗСОНМ в серопозитивные [12]. Серонегативность по AQP4-IgG может быть обусловлена ограничениями чувствительности лабораторных тестов, выполнением анализа в период вне обострения или после иммуносупрессивной терапии и плазмафереза [12]. Обсуждается необходимость повторного исследования при подозрении на

ЗСОНМ в случае первого отрицательного результата [12–14] через 3–6 мес или в период обострения (при отсутствии иммуносупрессивной или глюкокортикоидной терапии).

Помимо AQP4-IgG при данном заболевании также может происходить выработка антител, которые повреждают миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ), хотя в последнее время появляется все больше доводов в пользу выделения заболеваний, связанных с антителами к МОГ, в отдельную нозологическую единицу [15]. Сообщалось, что МОГ-IgG присутствует в отрицательных по AQP4-IgG сыворотках, однако у этих пациентов был клинически подтвержден диагноз ЗСОНМ [16]. Примечательно, что двойная положительная реакция как на AQP4-IgG, так и на МОГ-IgG встречается крайне редко (0,06%) [17] и у всех пациентов с двойной позитивной реакцией отмечаются высокие титры AQP4-IgG и низкие титры МОГ-IgG; таким образом, клинические симптомы были ассоциированы с AQP4-IgG-серопозитивным ЗСОНМ. Ранние исследования показали, что более высокая частота двойной положительной реакции AQP4-IgG и МОГ-IgG может иметь место из-за низкой специфичности метода выявления [18]. В настоящее время обязательным является использование метода выявления AQP4-IgG на трансгенной культуре клеток (cell-based assay) [5, 19, 20].

Недостаточное знание врачами диагностических критериев ЗСОНМ нередко приводит к ошибочным диагнозам [10]. Важную роль при установлении диагноза ЗСОНМ играют интерпретация и дифференциальная диагностика клинических проявлений и данных МРТ, результатов серологических исследований [21–23]. При РС возможно нарастание инвалидизации вне обострений, тогда как при ЗСОНМ накопление неврологического дефицита связано в первую очередь с обострениями [24]. МРТ-картина поражения спинного мозга и зрительного нерва при РС и ЗСОНМ различается, в частности, при ЗСОНМ очаги более протяженные (три и более сегментов в спинном мозге, более длинные, чаще двусторонние очаги в зрительных нервах) и более «яркие» по интенсивности на T2-взвешенных изображениях и т. д. Клинически течение ЗСОНМ более тяжелое, так как каждое повторное поражение спинного мозга или зрительных нервов

приводит к резкому нарастанию инвалидизации (без терапии 62% пациентов были функционально слепы в течение 5 лет, а 50% пациентов зависели от инвалидной коляски [25]), поэтому патогенетическое лечение направлено на предупреждение повторных обострений уже после дебюта заболевания, т. е. первого обострения [26]. Неврологический дефицит уже после первой атаки ЗСОНМ составляет в среднем до 25% от общего уровня инвалидизации в результате заболевания [27]. Для объективного подтверждения изменений в неврологическом статусе используются Расширенная шкала статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [28] и Шкала оптикоспинальных нарушений (Opticospinal Impairment Scale, OSIS) [29, 30]. Использование шкалы OSIS позволяет оценивать нарастание зрительных, двигательных и сенсорных нарушений по сравнению с исходным уровнем; она применялась с этой целью в исследовании экулизумаба у пациентов с ЗСОНМ [31]. В среднем каждое обострение ЗСОНМ приводит к увеличению балла EDSS минимум на 1,0 [32, 33].

Таким образом, патогенетическую терапию ЗСОНМ следует начинать непосредственно после постановки диагноза, и ее основной целью является предупреждение последующих обострений, которые могут приводить к существенному нарастанию инвалидизации и даже носить жизнеугрожающий характер [34, 35].

До недавнего времени эта терапия включала лекарственные средства, назначаемые «вне инструкции по медицинскому применению» (англ. off-label), такие как ритуксимаб [36, 37], азатиоприн [38], микофенолата мофетил [39], тоцилизумаб [40]. Большинство доказательств применимости данных препаратов при ЗСОНМ произошло из небольших, неконтролируемых описаний группы случаев, клинических наблюдений и обсервационных исследований; не применялся какой-либо единый дизайн исследований. Недавно опубликованы позитивные результаты использования при ЗСОНМ ингибитора рецептора интерлейкина 6 сатрализумаба [41, 42].

Активация системы комплемента является важным причинным фактором патогенеза AQP4-IgG-серопозитивного ЗСОНМ [43]. AQP4-IgG связываются с внеклеточными доменами AQP4 и активируют классический каскад системы комплемента, это приводит к отложению мембраноатакующего комплекса (C5b-9) и высвобождению C5a [44], что влечет за собой повреждение астроцитов (астроцитопатию). Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, воспаление, повреждение олигодендроцитов, миелина и нейронов возникают вторично после классической активации системы комплемента [44, 45]. Клинические данные указывают на присутствие C5a и C5b-9 в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови пациентов с ЗСОНМ, их содержание коррелирует со степенью инвалидизации [46, 47].

Первой в мире молекулой – ингибитором комплемента стал препарат экулизумаб [31, 48]. В мае 2023 г. в Европейском союзе зарегистрирована новая молекула ингибитора комплемента – равулизумаб – для терапии у взрослых пациентов с ЗСОНМ [49]. Равулизумаб – длительно действующий ингибитор системы комплемента, который с высокой аффинностью специфически связывается с белком комплемента C5, тем самым ингибируя его расщепление до C5a (провоспалительный анафилатоксин) и C5b (иницирующая субъединица терминального комплекса комплемента

[C5b-9] и предотвращая образование терминального комплекса комплемента C5b9 [Общая характеристика лекарственного препарата Ултомирис ЛП-№(001862)-(РГ-РУ)]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики равулизумаба обусловлены модификациями молекулы экулизумаба. Эти модификации включали две аминокислотные замены, проведенные для сохранения высокой аффинности связывания с C5 при pH 7,4 в крови, но допускающие диссоциацию C5 от равулизумаба при pH 6,0. Также были проведены две дополнительные замены для увеличения аффинности к неонатальному Fc-рецептору, при этом все четыре модификации привели к усилению рециркуляции антител. Это позволило увеличить продолжительность ингибирования терминального комплекса комплемента, таким образом, средний период полувыведения стал более чем в 4 раза выше, чем у экулизумаба (примерно 51,8 дня), из-за дополнительной рециркуляции антител, связывающих и нейтрализующих C5, что позволяет вводить равулизумаб каждые 8 нед [50].

Эффективность и безопасность равулизумаба у пациентов с ЗСОНМ и наличием антител к AQP4 изучались в открытом многоцентровом исследовании III фазы CHAMPION-NOMSD с группой внешнего контроля [51]. По результатам данного исследования, ни у одного пациента не возникло обострения в ходе исследования (84 пациенто-лет) в сравнении с 20 пациентами в группе сравнения (49,6 пациенто-лет), что означало 98,9% снижение риска повторного обострения ($p < 0,0001$). У 89,7% пациентов, получавших равулизумаб, не отмечалось клинического ухудшения по шкале EDSS. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями, которые встречались более чем у 10% пациентов, были: COVID-19 – у 24% пациентов, головная боль – у 24,1%, боль в спине – у 12,1%, артралгия – у 10,3%, инфекция мочевыводящих путей – у 10,3% [51]. Менингококковая инфекция была выявлена только у двух пациентов, получавших равулизумаб (пациенты были вакцинированы согласно протоколу исследования; важно отметить, что один из пациентов получал равулизумаб в комбинации с микофенолата мофетилом и преднизолоном, а также терапию ритуксимабом в анамнезе). Оба пациента выздоровели без последствий; один из них продолжил терапию равулизумабом [51].

Таким образом, препарат равулизумаб подтвердил свою эффективность и приемлемый профиль безопасности и может в будущем рассматриваться как опция терапии, позволяющая избежать обострений у пациентов с ЗСОНМ.

В настоящее время остается много нерешенных вопросов в диагностике и терапии ЗСОНМ в Российской Федерации. Отсутствие национальной базы данных по ЗСОНМ не позволяет в полной мере оценить эпидемиологическую ситуацию по ЗСОНМ. Выявление пациентов с ЗСОНМ затруднено ввиду объективных сложностей постановки диагноза, так как отсутствует доступ к информативным технологиям выявления AQP4-IgG, а использование не стандартизированных методов диагностики и нарушение правил проведения теста приводят к ложноотрицательным результатам. Появление и регистрация новых таргетных молекул позволят максимально отдалить наступление обострений при ЗСОНМ и, как результат, снизить инвалидизацию больных с данным заболеванием, сохранить нормальное качество жизни, связанное со здоровьем, у этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol.* 2018 Oct 23;9:888. doi: 10.3389/fneur.2018.00888
3. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol.* 2020 Jun 26;11:501. doi: 10.3389/fneur.2020.00501
4. Шерман МА, Бойко АН. Эпидемиология заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;21(7-2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 [Sherman MA, Boyko AN. Epidemiology of diseases of the spectrum of opticoneuromyelitis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;21(7-2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 (In Russ.)].
5. Симанив ТО, Васильев АВ, Аскарова ЛШ, Захарова МН. Оптиконейромиелит и заболевания спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10-2):35-48. doi: 10/17116/jnevro20191191035 [Simaniv TO, Vasiliev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitisoptica and neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(10-2):35-48. doi: 10/17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
6. Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое наблюдательное 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 diseases of the spectrum of opticoneuromyelitis (opticoneuromyelitis, Devik's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennye problemy 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.)].
7. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al.; GJCF International Clinical Consortium & Biorepository for Neuromyelitis Optica. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler.* 2015 Jun;21(7):845-53. doi: 10.1177/1352458515572406. Epub 2015 Apr 28.
8. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO-IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318:343-56. doi: 10.1007/978-3-540-73677-6_14
9. 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
10. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett J, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
12. Kim W, Lee JE, Li XF, et al. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Mult Scler.* 2011;18(5):578-86. doi: 10.1177/1352458511424590
13. Whittam D, Wilson M, Hamid S, et al. What's new in neuromyelitis optica? A short review for clinical neurologist. *J Neurol.* 2017;264(11):2330-44. doi: 10.1007/s00415-017-8445-8
14. Waters P, Pittock SJ, Bennett JL, et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2014;5(3):290-303. doi: 10.1111/cen3.12107
15. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023 Mar;22(3):268-82. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8
16. Tajfirouz DA, Bhatti MT, Chen JJ. Clinical Characteristics and Treatment of MOG-IgG-Associated Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:100. doi: 10.1007/s11910-019-1014-z
17. Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, et al. Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients. *JAMA Neurol.* 2020;77:257-9. doi: 10.1001/jama.2019.3656
18. Liu C, Shi M, Zhu M, et al. Comparisons of clinical phenotype, radiological and laboratory features, and therapy of neuromyelitis optica spectrum disorder by regions: update and challenges. *Autoimmun Rev.* 2022 Jan;21(1):102921. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102921. Epub 2021 Aug 10.
19. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 2012 Feb 28;78(9):665-71; discussion 669. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248dec1. Epub 2012 Feb 1.
20. 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 nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 (In Russ.)].
21. Кротенкова МВ, Брюхов ВВ, Морозова СН, Кротенкова ИА. Магнитно-резонансная томография в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 160 с. [Krotenkova MV, Bryukhov VV, Morozova SN, Krotenkova IA. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike i differentsial'noy diagnostike rasseyannogo skleroza. Rukovodstvo dlya vrachej* [Magnetic resonance imaging in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. Guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 160 p. (In Russ.)].
22. Симанив ТО, Краснов ВС, Касаткин ДС. Оптиконейромиелит в фокусе. Практическое руководство в схемах и таблицах. Москва: Практическая медицина; 2023. 176 с. [Simaniv TO, Krasnov VS, Kasatkin DS. *Optikonevromielit v fokuse. Prakticheskoe rukovodstvo v skhemakh i tablitsakh* [Opticoneuromyelitis in focus. Practical guidance in diagrams and tables]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2023. 176 p. (In Russ.)].
23. Белов СЕ, Бойко АН. Симптом центральной вены при разных заболеваниях и протоколах МР-исследования и значения поля томографа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(7-2):19-26. doi: 10.17116/jnevro202212207219 [Belov SE, Boyko AN. A symptom of the central vein in various diseases and protocols of MRI examination. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(7-2):19-26. doi: 10.17116/jnevro202212207219 (In Russ.)].
24. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Feb;88(2):137-45. doi: 10.1136/jnnp-2016-313300. Epub 2016 Sep 26
25. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology.* 2003 Mar 11;60(5):848-53. doi: 10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c
26. Ma X, Kermodé AG, Hu X, Qiu W. Risk of relapse in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Recognition and preventive strategy. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102522. doi: 10.1016/j.msard.2020.102522. Epub 2020 Sep 19.
27. 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
28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
29. Ma X, Kermodé 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. Epub 2020 Sep 8.
30. Schwartz CE, Stark RB, Stucky BD. Response-shift effects in neuromyelitis optica spectrum disorder: a secondary analysis of clinical trial data. *Qual Life Res.* 2021 May;30(5):1267-82. doi: 10.1007/s11136-020-02707-y. Epub 2020 Dec 2.
31. 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.

32. 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.
33. Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:64-8. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.011. Epub 2018 Dec 9.
34. Carnero Contentti E, 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]. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul;52:103026. doi: 10.1016/j.msard.2021.103026. Epub 2021 May 25. Erratum for: *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102428.
35. 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. Epub 2020 Nov 10.
36. Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al; NOMADMUS group, under the aegis of OFSEP, SFSEP. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Apr;174(4):255-64. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.005. Epub 2018 Mar 30.
37. 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
38. 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.
39. Songwisit S, Kosiyakul P, Jitprapaikulsan J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 7;10(1):16727. doi: 10.1038/s41598-020-73882-8
40. 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
41. 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
42. 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
43. Nytrova P, Potlukova E, Kemlink D, et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2014 Sep 15;274(1-2):185-91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.001. Epub 2014 Jul 11.
44. Saadoun S, Papadopoulos MC. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2015 Nov;21(13):1644-54. doi: 10.1177/1352458515571446. Epub 2015 Feb 19.
45. 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.
46. Kuroda H, Fujihara K, Takano R, et al. Increase of complement fragment C5a in cerebrospinal fluid during exacerbation of neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2013 Jan 15;254(1-2):178-82. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.09.002. Epub 2012 Sep 25.
47. Wang H, Wang K, Wang C, et al. Increased soluble C5b-9 in CSF of neuromyelitis optica. *Scand J Immunol*. 2014 Feb;79(2):127-30. doi: 10.1111/sji.12132
48. 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
49. Ultomiris approved in the EU for adults with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Published 10 May 2023. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/ultomiris-approved-in-the-eu-for-adults-with-neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd.html> (accessed 03.07.2023).
50. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et al; 312 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naXve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int*. 2021 Jul;100(1):225-37. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.046. Epub 2020 Dec 8.
51. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. 2023 Jun;93(6):1053-68. doi: 10.1002/ana.26626

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.04.2023/28.06.2023/30.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
 Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
 Белова А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>
 Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>
 Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
 Спириин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>
 Тотолян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
 Трушников Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>
 Хайбуллин Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>
 Шерман М.А. <https://orcid.org/0000-0001-5740-1022>
 Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4731-3250>