



Заболевания спектра оптиконевромиелита и система комплемента: вопросы патогенеза и терапевтические возможности

Краснов В.С.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Важным звеном патогенеза заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG) является повышение активности системы комплемента (СК) по классическому пути с реализацией механизмов комплемент-опосредованной цитотоксичности. Экулизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, которое подавляет терминальную стадию активации СК, обладая высокой аффинностью к ее C5-компоненту. Обсуждаются основные звенья патогенеза ЗСОНМ с AQP4-IgG, роль в нем СК, результаты клинических исследований препарата экулизумаб, а также его место в терапии ЗСОНМ.

Ключевые слова: заболевание спектра оптиконевромиелита; система комплемента; экулизумаб.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС. Заболевания спектра оптиконевромиелита и система комплемента: вопросы патогенеза и терапевтические возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):135–141. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-135-141

Neuromyelitis optica spectrum disorders and complement system: issues of pathogenesis and therapeutic options

Krasnov V.S.

*Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia*

An important component of the pathogenesis of neuromyelitis optica spectrum diseases (NMOSD) with antibodies to aquaporin-4 (AQP4-IgG) is a classical pathway of complement system (CS) activation with the implementation of mechanisms of complement-mediated cytotoxicity. Eculizumab is a humanized monoclonal antibody that suppresses the final stage of CS activation and has a high affinity for its C5 component. The most important components in the pathogenesis of NMOSD with AQP4-IgG, the role of CS, the results of clinical trials with the drug eculizumab and its place in the treatment of NMOSD are discussed.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disease; complement system; eculizumab.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov V.S. Neuromyelitis optica spectrum disorders and complement system: issues of pathogenesis and therapeutic options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):135–141. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-135-141

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), которые включают в себя оптиконевромиелит, прежде известный как болезнь Девика, — это группа воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), характеризующихся эпизодами иммуноопосредованной астроцитопатии, воспалительной демиелинизации и аксонального повреждения с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга [1, 2]. ЗСОНМ представляют собой гетерогенную по патогенезу группу клинкорadiологических синдромов [3, 4]. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями Wingerchuk 2015 г. [5]. Специфичным лабораторным маркером ЗСОНМ является выявление антител (АТ) класса IgG к аквапорину-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови. По статусу наличия или их отсутствия выделяют три варианта ЗСОНМ: 1) ЗСОНМ с AQP4-IgG; 2) ЗСОНМ без AQP4-IgG и 3) ЗСОНМ с неизвестным статусом AQP4-IgG [2, 5]. Патоморфологически у пациен-

тов с ЗСОНМ с AQP4-IgG выявляются признаки астроцитопатии (потеря астроцитами AQP4, уменьшение плотности глиального фибриллярного астроцитарного протеина), демиелинизации, аксонального повреждения, обнаруживаются периваскулярные депозиты АТ к AQP4, компоненты активированного комплемента, макрофагальную инфильтрацию, активацию микроглии, воспалительную инфильтрацию гранулоцитами (эозинофилы, нейтрофилы, базофилы) [6–8]. Активация системы комплемента (СК) играет важную роль в патогенезе ЗСОНМ с AQP4-IgG [9]. Патогистологическая картина у пациентов с ЗСОНМ без AQP4-IgG чрезвычайно гетерогенна [4]. В 20–50% случаев при ЗСОНМ без AQP4-IgG патогистологически обнаруживают преимущественно признаки миелинопатии [4, 5, 10] при относительной сохранности олигодендроцитов, в отличие от ЗСОНМ с AQP4-IgG [11], а в сыворотке крови выявляются АТ класса IgG к миелин-олигодендроцитар-

ному гликопротеину [4, 5, 12, 13]. Аутоиммунное повреждение миелина происходит за счет механизмов антитело-зависимой цитотоксичности и комплемент-опосредованного повреждения [10], но роль последнего механизма рассматривается как менее значимая, в отличие от ЗСОНМ с АТ к AQP4-IgG [4, 9].

Эксперты международного уровня рекомендуют начинать терапию препаратами, предупреждающими обострения (ППО), у всех пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG [3, 14, 15]. Блокирование активности СК — один из перспективных патогенетических подходов в терапии ЗСОНМ с AQP4-IgG [9]. Экулизумаб является гуманизированным моноклональным АТ (мАТ), которое подавляет активность терминального комплекса СК, обладая высокой аффинностью к ее C5-компоненту. По показанию «рецидивирующий ЗСОНМ с антителами к AQP4» в России зарегистрирован препарат экулизумаб (Элизария®)¹. Цель данной публикации — обсудить основные звенья патогенеза ЗСОНМ с AQP4-IgG, описать роль в нем СК, представить результаты клинических исследований препарата экулизумаб, а также его место в терапии ЗСОНМ.

Общие сведения о патогенезе ЗСОНМ с АТ к AQP4

Патогенез ЗСОНМ с AQP4-IgG неоднократно описан в международной научной литературе [4, 8]. Ключевым его звеном является выработка АТ к AQP4 [4, 16, 17]. Аквапорины (AQP) — белки, которые играют ключевую роль в регуляции трансцеллюлярного потока воды. AQP4 — основной аквапорин, экспрессируемый в ЦНС и выполняющий функцию водного канала в головном, спинном мозге и зрительном нерве. AQP4 расположен преимущественно в периваскулярных ножках астроцитов, которые участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в глиальных пограничных мембранах головного, спинного мозга и зрительных нервов, эпендимальных клетках, в ножках астроцитов, расположенных субэпендимально [16]. AQP4 также обнаружены в области «слабого» ГЭБ в местах формирования зрительных нервов, входа корешков в спинной мозг, в гипоталамусе [16]. Вышеперечисленные области с высокой плотностью AQP4 и/или «слабым» ГЭБ могут быть первой мишенью для иммунной системы [5, 16, 18]. AQP4 имеет изоформы M1 и M23 [18]. Патогенетическая роль каждой из них в развитии заболевания точно не определена. По данным научной литературы, связывание антител с M23-изоформой приводит к более значимой активации СК [19]. Экспрессия AQP4 присутствует и вне нервной системы. Они обнаруживаются в клетках собирательных трубочек почек, кардиомиоцитах, эпителии дыхательных путей, клетках ободочной кишки, тонкого кишечника, париетальных клетках желудка, поперечнополосатых мышечных волокнах [20]. Однако аутоиммунный ответ против них не развивается, так как в различных органах присутствуют мембранные гликопротеины (CD), ингибирующие формирование мембраноатакующего комплекса (МАК). Например, в почках обнаружены гликопротеины CD46, CD55, а в желудке и скелетных мышцах — CD46. В астроцитах *in vitro* выявляют

CD59, однако в культуре клеток «астроцит—эндотелий» его не находят, что, вероятно, обуславливает значительно меньшую защищенность структур ЦНС от аутоиммунного ответа по сравнению с периферическими органами [16, 21].

Основными звеньями патогенеза ЗСОНМ с AQP4-IgG являются: активация В-клеточного звена иммунитета и выработка АТ к AQP4, активация СК с формированием МАК, повышение продукции провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ6) с развитием каскада иммунопатологических реакций, изменения в системе Т-клеточного звена иммунитета (увеличение соотношения Т-хелперы 17 / Т-регуляторные лимфоциты), привлечение в очаг воспаления клеток врожденного иммунитета (натуральных киллеров, нейтрофилов, эозинофилов, повышение активности тучных клеток) [4, 8]. Особая роль в патогенезе ЗСОНМ отводится повышению проницаемости ГЭБ, в образовании которого принимают участие астроциты [22, 23]. Точная последовательность иммунопатологических событий в патогенезе ЗСОНМ с AQP4-IgG неизвестна. Выработка АТ к AQP4 может происходить вследствие повреждения ГЭБ, дисфункция которого рассматривается как механизм и косвенный признак срыва ауто толерантности иммунной системы при ЗСОНМ, чему может способствовать, например, ревматическое заболевание [22, 24]. Нельзя исключить, что первичная выработка АТ происходит на антигены вне ЦНС, которые затем перекрестно связываются с AQP4 в ЦНС [9, 25]. После проникновения АТ через ГЭБ, связывания их с AQP4 на ножках астроцитов и формирования комплекса «антиген (AQP4) — антитело (АТ к AQP4)» происходит активация комплемента по его классическому пути с реализацией механизмов комплемент-опосредованной цитотоксичности. Повреждение астроцитов приводит к высвобождению цитокинов, которые вместе с компонентами активированного комплемента способствуют привлечению в очаг воспаления нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, увеличению проницаемости ГЭБ для АТ к AQP4. Дегрануляция нейтрофилов, эозинофилов способствует дальнейшему повреждению астроцитов и окружающих тканей. В патогенезе ЗСОНМ, вероятно, важную роль играют и механизмы антитело-зависимой цитотоксичности. После образования комплекса «антиген—антитело» на поверхности астроцита происходит его связывание с Fcγ-рецепторами эффекторных лейкоцитов, таких как гранулоциты, макрофаги, натуральные киллеры, что приводит к высвобождению содержания гранул лейкоцитов и гибели клетки-мишени [9]. Вышеуказанные иммунопатологические механизмы в конечном итоге приводят к нарастанию выраженности астроцитопатии в очаге воспаления, вторичному повреждению олигодендроцитов, нарушению целостности миелиновой оболочки, повреждению нейронов и их отростков, эндотелия, формированию со временем гиперплазии сосудистой стенки и гиалинизации артериол [4, 8]. Повреждение артериол предрасполагает к большему повреждению нервной ткани в связи с присоединением воздействия на патологический процесс сосудистого фактора [4, 8].

Роль активации СК в патогенезе ЗСОНМ

СК у человека представляет собой набор белков, как растворенных в плазме крови, так и экспрессируемых на мембранах клеток организма [26]. В норме СК выполняет защитную функцию, особенно против бактериальных инфекций, вызываемых инкапсулированными бактериями

¹Листок-вкладыш с информацией для пациента о лекарственном препарате Элизария® ЛП-№(000140)-(РГ-РУ) от 29.11.2022 доступен на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

(например, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*) [27]. Белки СК взаимодействуют между собой и формируют сложный каскад биохимических реакций. В начале этого каскада находятся «белки-детекторы», распознающие различные участки молекул патогенных клеток. Их активация приводит к запуску каскада протеолитических реакций, который многократно усиливает слабый первичный сигнал, что позволяет системе мощно реагировать даже на незначительное число патогенов и нарабатывать миллионы фрагментов белков СК, опсонизирующих мембрану патогена. В результате происходит образование многочисленных отверстий на его мембране и последующий лизис [28].

Повышение активности СК по классическому пути с реализацией механизмов комплемент-опосредованной цитотоксичности является наиважнейшим звеном патогенеза ЗСОНМ [9, 29]. Механизмы комплемент-зависимой цитотоксичности при ЗСОНМ изучены на экспериментальных моделях *in vitro* с использованием клеточных культур астроцитов и фрагментов ткани спинного мозга [30–32]. Активация классического пути СК начинается с образования комплекса «антиген–антитело» на поверхности астроцита и связывания C1q-белка с Fc-фрагментом АТ к AQP4 с запуском каскада протеолитических реакций с формированием C3-конвертазы, которая расщепляет белок C3 на C3a- и C3b-фрагменты. C3b-фрагмент, связываясь с C3-конвертазой, формирует C5-конвертазу [28]. На этом этапе начинается терминальная стадия активации СК, когда расщепление белка C5 на фрагменты C5a и C5b приводит к последовательному связыванию с белком C5b белков C6, C7, C8 и нескольких C9, в результате чего на мембране астроцита, против которой направлен иммунный ответ, собирается МАК C5b–C9, приводящий к его лизису [9]. Встраивание МАК в мембрану клетки приводит не только к нарушению осмотического баланса и возможному лизису, но и к выходу из клетки множества внутриклеточных молекул и белков, что ведет к ее гибели [28]. Сборка МАК может ингибироваться белком CD59, подавляющий механизм которого направлен на терминальные этапы его формирования [9], однако его активность, как упоминалось ранее, в культуре клеток «астроцит–эндотелий» недостаточна [16, 21]. Низкие уровни экспрессии CD59 обнаружены на олигодендроцитах и нейронах, что также обуславливает их чувствительность к комплемент-зависимой цитотоксичности [9].

Фрагменты C3a и C5a являются мощными анафилатоксинами, привлекая в очаг воспаления при ЗСОНМ клетки, имеющие C3a- и C5a-рецепторы, такие как нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, макрофаги, клетки микроглии [9]. C3a-рецепторы также экспрессируются на активированных Т- и В-лимфоцитах. Прямая связь между активностью ЗСОНМ и повышенным уровнем C3a в сыворотке продемонстрирована в публикации Р. Nytrova и соавт. [29], которые предложили использовать оценку уровня C3a в качестве биомаркера ЗСОНМ. C3a рассматривается как ключевой медиатор активации микроглии при ЗСОНМ, самостоятельное повреждающее действие которой продемонстрировано в недавних публикациях экспериментальных данных [33]. СК при ЗСОНМ может оказывать повреждающее действие на олигодендроциты и нейроны, которые не содержат AQP4, посредством механизма «переноса активности СК на соседние клетки» (англ. bystander effect) [34,

35]. Описано, что растворимый комплекс C5b67, сформировавшийся при активации СК на поверхности астроцита, путем диффузии может перемещаться на соседние клетки с формированием на них МАК [9]. Также повреждающий «bystander effect» на рядом расположенные с астроцитами клетки может реализовываться и при участии АТ-зависимой клеточной цитотоксичности в результате воздействия на них продуктов дегрануляции активированных иммунокомпетентных клеток [36].

Таким образом, с учетом описанного патогенеза, блокирование активации СК, особенно в его терминальной стадии, является ключевым моментом, препятствующим развитию патологических эффектов всего иммунопатологического каскада при ЗСОНМ с AQP4-IgG. В настоящее время одним из двух зарегистрированных для лечения ЗСОНМ препаратов среди ингибиторов СК является экулизумаб, который имеет соответствующее показание как в России, так и в США и Европе [2, 15, 37].

Экулизумаб – мАТ, подавляющее активность комплемента при ЗСОНМ с AQP4-IgG (данные клинических исследований)

Экулизумаб является гуманизированным мАТ, которое подавляет активность терминального комплекса СК человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента белка C5 на C5a- и C5b-фрагменты и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. В итоге прерывается патогенетический каскад повреждения астроцитов при ЗСОНМ [38]. Механизм действия экулизумаба представлен на рисунке.

Эффективность и безопасность экулизумаба продемонстрированы в рамках многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования, проводимого с целью оценки эффективности и безопасности применения экулизумаба у пациентов с рецидивирующим оптиконевромиелитом (PREVENT study; NCT 01892345) [38], а также в рамках открытого исследования (продолжение исследования PREVENT; NCT 02003144) [39]. В исследовании PREVENT, в которое было включено 143 пациента с ЗСОНМ с AQP4-IgG, экулизумаб продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо на 94%. Число 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% [38]. В группе экулизумаба (n=96) обострения отмечались только у трех пациентов, получавших базисную иммуносупрессивную терапию (ИСТ): двое – азатиоприном, один – микофенолата мофетилом [40]. Обострения у этих пациентов развились до 60-й недели терапии [39]. В группе пациентов, получавших экулизумаб в качестве монотерапии без сопутствующей ИСТ, к 144-й неделе наблюдения не возникло ни одного обострения [38]. В открытое исследование (продолжение исследования PREVENT) было включено 119 пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, в рамках которого все пациенты получали экулизумаб. Доля пациентов, которые не имели обострений, на 48-й неделе составила 96,5%, на 96-й неделе – 95,6%, на 144-й неделе – те же 95,6%, на 192-й неделе – 94,4% [39]. Обострения отмечались только у шести пациентов, особенностью которых было приме-

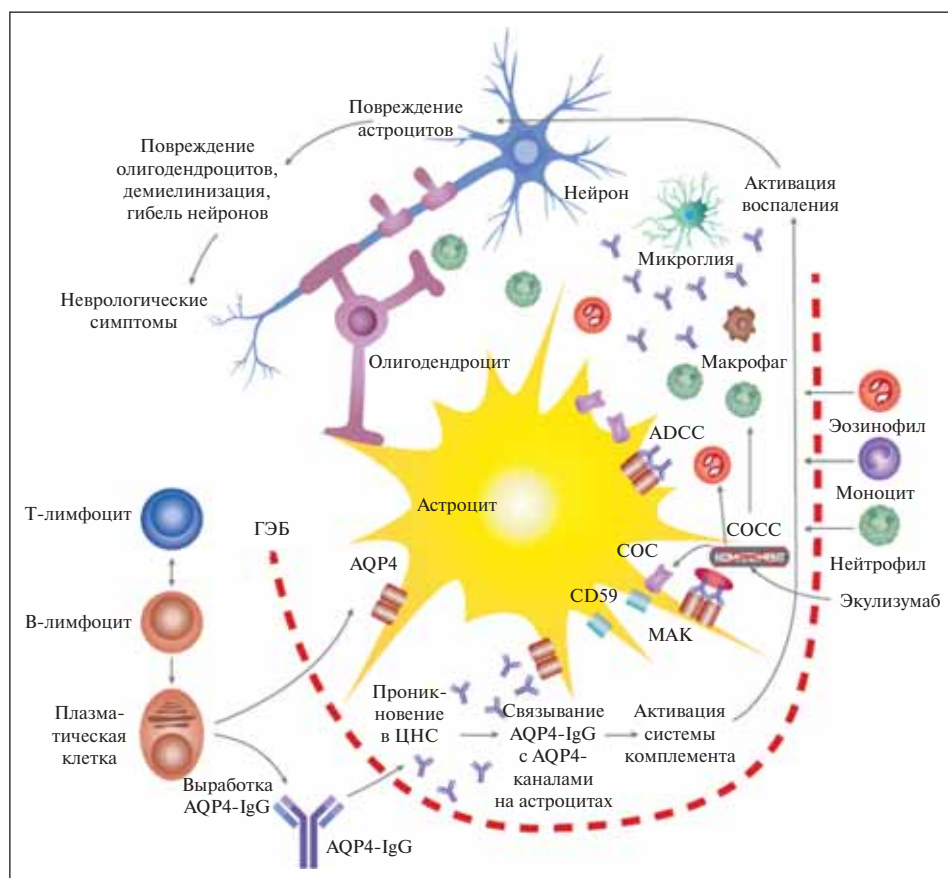
нение ИСТ в анамнезе [39]. Проведен подгрупповой анализ результатов монотерапии экулизумабом. В группе пациентов (n=21), получавших монотерапию экулизумабом в рамках двойного слепого и открытого исследования, не было зарегистрировано обострений. В группе пациентов (n=12), получавших плацебо в рамках двойного слепого исследования и монотерапию экулизумабом в рамках открытого исследования, у одного пациента отмечалось обострение между 36-й и 48-й неделями лечения экулизумабом [41].

В исследовании PREVENT в группе экулизумаба чаще по сравнению с плацебо отмечались такие нежелательные явления, как инфекции верхних дыхательных путей (31 и 19 случаев на 100 пациенто-лет соответственно) и головная боль (55 и 38 случаев на 100 пациенто-лет). Различий по частоте встречаемости других нежелательных явлений, в том числе инфекций мочевыводящих путей (26 и 24 случая на 100 пациенто-лет), выявлено не было. Был зарегистрирован один случай летального исхода в группе

экулизумаба от эмпиемы легких, вызванной *Streptococcus intermedius* и *Peptostreptococcus micros*, после 108-й недели терапии у пациента, который также получал дополнительную терапию азатиоприном [38]. В рамках открытого исследования экулизумаба частота головной боли (60,3 случая на 100 пациенто-лет) и инфекций мочевыводящих путей (25,6 случая на 100 пациенто-лет) существенно не изменилась. Уменьшилось число зарегистрированных на фоне терапии экулизумабом случаев инфекции верхних дыхательных путей (20,8 случая на 100 пациенто-лет). Другой значимой информации по безопасности получено не было. Случаев менингококковой инфекции в рамках исследования PREVENT и его продолжения не было зарегистрировано [38, 39].

Рекомендации по применению экулизумаба в терапии ЗСОНМ в повседневной практике (данные научной литературы)

Рекомендации по назначению экулизумаба пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG, по данным научной литературы, носят гетерогенный характер [14, 15, 37, 42, 43]. Е.С. Contentti и соавт. [14] предлагают в случае обострений на фоне терапии ритуксимабом переходить на препарат с принципиально другим механизмом действия (экулизумаб, сатрализумаб, инебилизумаб, тоцилизумаб). Экулизумаб рекомендуется применять у пациентов с ЗСОНМ, не отвечающих на терапию иммуносуппрессантами [14]. М. Levy и соавт. [37], обсуждая профили пациентов для назначения экулизумаба, сатрализумаба, инебилизумаба, отмечают несомненно высокую эффективность и довольно благоприятный профиль безопасности экулизумаба. При этом отмечается отсутствие преимуществ применения экулизумаба в комбинации с ИСТ по сравнению с монотерапией экулизумабом. В. Hemmer [42] в своем алгоритме рекомендует при наличии подтвержденного диагноза ЗСОНМ с AQP4-IgG выбирать прежде всего между ритуксимабом (*off-label*) и экулизумабом (после второго эпизода обострения). Немецкие эксперты сообщают, что экулизумаб следует применять у пациентов с рецидивирующим ЗСОНМ с AQP4-IgG после тщательной оценки соотношения польза/риск с учетом активности заболевания и возможных альтернативных



Патогенез ЗСОНМ с антителами к AQP4 и механизм действия экулизумаба.

ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) — антитело-зависимая цитотоксичность;
 CDC (complement-dependent cytotoxicity) — комплемент-зависимая цитотоксичность;
 CDCC (complement-dependent cellular cytotoxicity) — комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность; CD59 — мембранный гликопротеин, ингибирующий формирование МАК
Pathogenesis of NMOSD with antibodies to AQP4 and the mechanism of action of eculizumab.
 ADCC — antibody-dependent cellular cytotoxicity; CDC — complement-dependent cytotoxicity;
 CDCC — complement-dependent cellular cytotoxicity; CD59 — a membrane glycoprotein that inhibits the formation of membrane attack complex (MAC)

¹Цветной рисунок к этой статье представле на сайте журнала: nnp.ima-press.net

методов лечения [42]. Переход на экулизумаб рекомендуется в случае обострений на фоне терапии ритуксимабом, азатиоприном, микофенолата мофетилем с учетом принципиально иного механизма действия препарата, а также на фоне иной терапии ППО, когда сохраняется активность заболевания [42]. E. Shosha и соавт. [43] считают, что экулизумаб следует назначать пациентам с высоко агрессивным течением заболевания (два и более инвалидирующих обострения в течение 1 года) или при неэффективности терапии одним из МАТ (ритуксимаб, инебилизумаб, тоцилизумаб, сатрализумаб). И только в случае невозможности назначить экулизумаб у пациентов с агрессивным течением ЗСОНМ следует использовать терапию тоцилизумабом или сатрализумабом в комбинации с азатиоприном, микофенолата мофетилем или метотрексатом. Рабочая группа NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group) в алгоритме назначения долговременной превентивной терапии у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG предлагает использовать экулизумаб (после второго обострения), равулизумаб, инебилизумаб, ритуксимаб и сатрализумаб в качестве терапии первого выбора, а также переключаться на лечение экулизумабом в случае обострения на фоне терапии одним из вышеуказанных АТ (кроме равулизумаба), тоцилизумабом, азатиоприном или микофенолата мофетилем [15]. Авторы указывают на необходимость при выборе терапии учитывать тяжесть обострений и степень восстановления после них, эффективность и скорость начала действия препарата, профиль его безопасности, коморбидность, вопросы планирования семьи, предпочтения и приверженность пациента терапии, а также ряд других факторов [15].

В 2022 г. российскими экспертами была опубликована статья «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии» [2]. Консенсусный совет экспертов (КСЭ) согласовал шесть профилей пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG в возрасте 18 лет и старше, которым может быть рекомендован экулизумаб. КСЭ после анализа опубликованных результатов клинических исследований и международных консенсусных рекомендаций предложил алгоритм назначения терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Назначение экулизумаба возможно с момента развития второго обострения. Экулизумаб является препаратом выбора из зарегистрированных в России лекарственных средств для пациентов с высокой активностью ЗСОНМ с AQP4-IgG. 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 [2]. В отдельных случаях может быть рассмотрено назначение экулизумаба пациентам с рецидивирующим ЗСОНМ с AQP4-IgG без признаков высокой активности [2]. С учетом результатов клинических исследований [38, 39], препарат может назначаться пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG как в качестве монотерапии, так и на фоне ИСТ [2]. Пациенту может быть рекомендован экулизумаб, если на фоне терапии ритуксимабом, азатиоприном, микофенолата мофетилем, сатрализумабом или тоцилизумабом развилось обострение заболевания, что указывает на

резистентность к проводимому лечению, или отмечается непереносимость терапии ППО. Наличие миастении гравис как сопутствующего заболевания также может рассматриваться как дополнительная опция при инициации лечения. Назначение экулизумаба и наблюдение пациентов на фоне его применения должны проводиться согласно плану управления рисками, который также был обсужден и согласован КСЭ [2].

Дополнительные сведения об экулизумабе для клинической практики

S. Chatterton и соавт. [44] опубликовали описание клинического случая раннего использования экулизумаба у пациента с ЗСОНМ с AQP4-IgG при обострении, резистентном к терапии глюкокортикоидами и плазмообменом. Применение экулизумаба способствовало стабилизации состояния и частичному регрессу симптомов. Авторы связывают эффект с механизмом действия экулизумаба и предлагают рассмотреть возможность проведения рандомизированных контролируемых исследований для определения возможности использования экулизумаба в лечении обострений ЗСОНМ. Перспективы раннего начала во время обострения терапии ППО, которые блокируют активность СК, обсуждаются и другими авторами [15]. Сроки наступления полного клинического эффекта экулизумаба при ЗСОНМ точно не известны. При анализе результатов исследования PREVENT и его продолжения обнаружено, что на фоне монотерапии экулизумабом в первый год лечения из 33 пациентов обострение развилось только у одного в период между 36-й и 48-й неделями терапии. В последующем до конца открытой фазы исследования (медиана наблюдения — 2,8 года [14 нед; 5,2 года]) обострений ни у кого не отмечалось [41]. У пациентов на фоне терапии экулизумабом + ИСТ отмечалось по одному обострению у двух пациентов из 75 в первый год лечения, а также у одного пациента в период между 48-й и 60-й неделями терапии (непосредственно после 48-й недели, согласно представленным данным) [39]. В открытой фазе зарегистрировано шесть обострений ЗСОНМ у пациентов, получающих терапию экулизумабом, которые имели в анамнезе указания на ИСТ. Из них три обострения развились у двух пациентов в первый год, по одному — у двух пациентов во второй год (до 72-й недели) и одно — на 192-й неделе лечения. При этом нет указаний, на каком этапе ИСТ была отменена в открытой фазе исследования, что было допустимым [39]. Согласно консенсусному мнению членов рабочей группы NEMOS, полный эффект экулизумаба у пациентов с ЗСОНМ развивается немедленно — в течение 1–2 нед после начала терапии [25]. Однако у единичных пациентов, с учетом результатов клинических исследований [19, 21], это может занимать более длительное время. Экулизумаб, ритуксимаб и азатиоприн рассматриваются как относительно безопасные во время беременности у пациенток с ЗСОНМ [14, 45]. По мнению экспертов, терапия экулизумабом, равулизумабом, ритуксимабом, тоцилизумабом, азатиоприном во время беременности может быть продолжена для предупреждения обострений после тщательной оценки соотношения рисков и пользы, несмотря на то что данные по безопасности и эффективности у беременных недостаточны [15].

Заключение

Повышение активности СК по его классическому пути с реализацией механизмов комплемент-опосредованной цитотоксичности при ЗСОНМ с AQP4-IgG является наиважнейшим звеном патогенеза заболевания. Препарат экулизумаб предупреждает развитие дальнейшего каскада иммунопатологических реакций благодаря блокированию терминальной стадии активации СК. Его высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности продемонстрированы в клинических исследованиях. Экулизумаб можно назначать с момента развития второго обострения ЗСОНМ. Он яв-

ляется препаратом выбора у пациентов с высокоактивным рецидивирующим ЗСОНМ с AQP4-IgG, а также рекомендуется при резистентности к терапии другими ППО. В отдельных случаях может быть рассмотрено назначение экулизумаба при рецидивирующем ЗСОНМ с AQP4-IgG без признаков высокой активности при оценке соотношения польза/риск. При этом необходимо строгое соблюдение рекомендуемого плана управления рисками. Представляется перспективным применение экулизумаба в купировании обострений ЗСОНМ с учетом механизма его действия, но для этого требуется проведение клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. Epub 2018 Jan 13.
2. 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, Bakhtiarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].
3. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014
4. 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
5. 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
6. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BFG, 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. Levin MH, Bennett JL, Verkman AS. Optic neuritis in neuromyelitis optica. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Sep;36:159-71. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.03.001
8. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:412-8. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.002
9. Asavapanumas N, Tradtrantip L, Verkman AS. Targeting the complement system in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Aug;21(8):1073-86. doi: 10.1080/14712598.2021.1884223
10. Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol*. 2020;139:875-92. doi: 10.1007/s00401-020-02132-y
11. Takai Y, Misu T, Kaneko K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain*. 2020;143:1431-46. doi: 10.1093/brain/awaa102
12. Nakashima I. Is MOG-IgG another biomarker for neuromyelitis optica? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Oct;88(10):807. doi: 10.1136/jnnp-2017-316247
13. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol*. 2017 Oct;264(10):2088-94. doi: 10.1007/s00415-017-8596-7
14. 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
15. Kümpefel T, Gighuber K, Aktas O, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3341-68. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0
16. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Apr;14(4):265-77. doi: 10.1038/nrn3468
17. Симанив ТО, Краснов ВС, Касаткин ДС. Оптиконевромиелит 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.)].
18. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev*. 2013 Oct;93(4):1543-62. doi: 10.1152/physrev.00011.2013
19. Hinson SR, Romero MF, Popescu BFG, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;109(4):1245-50. doi: 10.1073/pnas.1109980108. Epub 2011 Nov 29.
20. Day RE, Kitchen P, Owen DS, et al. Human aquaporins: regulators of transcellular water flow. *Biochim Biophys Acta*. 2014 May;1840(5):1492-506. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.09.033
21. Saadoun S, Papadopoulos M. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Mult Scler J*. 2015;21(13):1644-54. doi: 10.1177/1352458515571446
22. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler J*. 2012;18(1):5-10. doi: 10.1177/1352458511431077
23. Wang Y, Zhu M, Liu C. Blood Brain Barrier Permeability Could Be a Biomarker to Predict Severity of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Retrospective Analysis. *Front Neurol*. 2018 Aug 7;9:648. doi: 10.3389/fneur.2018.00648
24. 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 nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):102-8. doi: 10.17116/jnevro2020120071102 (In Russ.)].

25. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) associated with cancer: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Nov;56:103227. doi: 10.1016/j.msard.2021.103227
26. Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:433-59. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120154
27. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical Significance of Complement Deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173(1):108-23. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04633.x
28. Шахиджанов СС, Филиппова АЕ, Бутлин АА, Атауллаханов ФИ. Патологии системы комплемента. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019;18(3):130-44. doi:10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144 [Shakhidzhanov SS, Filippova AE, Butlin AA, Ataullakhanov FI. Pathologies of the complement system. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2019;18(3):130-44. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144 (In Russ.)].
29. 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
30. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Moriya M, et al. Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *Neuroreport.* 2009 Mar 25;20(5):508-12. doi: 10.1097/wnr.0b013e32832776f4
31. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007 Dec 11;69(24):2221-31. doi: 10.1212/01.WNL.0000289761.64862.ce
32. Zhang H, Bennett JL, Verkman AS. *Ex vivo* spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. *Ann Neurol.* 2011 12;70(6):943-54. doi: 10.1002/ana.22551
33. Chen T, Lennon VA, Liu YU, et al. Astrocyte-microglia interaction drives evolving neuromyelitis optica lesion. *J Clin Invest.* 2020;130(8):4025-38. doi: 10.1172/JCI134816
34. Tradtrantip L, Yao X, Su T, et al. Bystander mechanism for complement-initiated early oligodendrocyte injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* 2017 Jul;134(1):35-44. doi: 10.1007/s00401-017-1734-6
35. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-dependent bystander injury to neurons in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation.* 2018 Oct 22;15(1):294. doi: 10.1186/s12974-018-1333-z
36. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-independent bystander injury in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica produced by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 Jul 11;7(1):112. doi: 10.1186/s40478-019-0766-7
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. Chatterton S, Parratt JDE, Ng K. Eculizumab for acute relapse of neuromyelitis optica spectrum disorder: Case report. *Front Neurol.* 2022 Aug 8;13:951423. doi: 10.3389/fneur.2022.951423
45. Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol.* 2020 Mar;16(3):154-70. doi: 10.1038/s41582-020-0313-y. Epub 2020 Feb 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.09.2023/20.11.2023/21.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Генериум». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Generium. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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