

Заболевания спектра оптиконевромиелита у детей



Ахметгалеева Н.Ф.^{1,2}, Симанив Т.О.³, Яушева Э.М.¹,
Саитова Я.А.², Лютов О.В.², Кутлубаев М.А.², Бахтиярова К.З.²

¹ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

¹Россия, 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98; ²Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3;

³Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В последние десятилетия наблюдается быстрый рост распространенности демиелинизирующих заболеваний среди педиатрических пациентов. В связи с этим возрастает необходимость изучения данной патологии у детей для своевременного установления диагноза и раннего назначения высокоэффективного патогенетического лечения. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) представляют собой группу тяжелых демиелинизирующих заболеваний, объединенных единым патогенетическим механизмом и поражающих в первую очередь зрительные нервы и спинной мозг. В обзоре представлены основные клинико-эпидемиологические характеристики ЗСОНМ в педиатрической популяции. Подробно освещены вопросы патогенеза, в основе которого лежит выработка антител к аквапорину-4, и потенциальных терапевтических мишеней. Разбираются диагностические критерии и лежащие в их основе клинические проявления, а также их особенности в детском возрасте. Представлен дифференциально-диагностический ряд наиболее часто встречающихся состояний, с которыми в первую очередь необходимо дифференцировать ЗСОНМ у детей. Особое внимание уделено патогенетическому лечению обострений и таргетной терапии для предупреждения обострений, которая относительно недавно продемонстрировала эффективность и была одобрена к применению у пациентов детского возраста.

Ключевые слова: оптиконевромиелит; заболевания спектра оптиконевромиелита; аквапорин-4; дети, дифференциальная диагностика; лечение.

Контакты: Наиля Фанильевна Ахметгалеева; nailya_9292@list.ru

Для ссылки: Ахметгалеева НФ, Симанив ТО, Яушева ЭМ, Саитова ЯА, Лютов ОВ, Кутлубаев МА, Бахтиярова КЗ. Заболевания спектра оптиконевромиелита у детей. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):65–73.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-65-73

Neuromyelitis optica spectrum disorders in children

Akhmetgaleeva N.F.^{1,2}, Simaniv T.O.³, Yausheva E.M.¹, Saitova Ya.A.², Lyutov O.V.², Kutlubayev M.A.², Bakhtiyarova K.Z.²

¹Republican Children's Clinical Hospital, Ufa; ²Bashkir State Medical University,

Ministry of Health of Russia, Ufa; ³Research Center of Neurology, Moscow

¹98, Stepana Kuvyina St., Ufa 450106, Russia; ²3, Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

In recent decades, the prevalence of demyelinating diseases in paediatric patients has increased rapidly. In this context, there is an increasing need for the study of this pathology in children to enable timely diagnosis and early prescription of highly effective pathogenetic treatment. Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of severe demyelinating disorders that are united by a single pathogenetic mechanism and primarily affection of the optic nerves and spinal cord. The review presents the main clinical and epidemiological features of NMOSD in the paediatric population. The issues of pathogenesis, which is based on the formation of antibodies against aquaporin-4, and possible therapeutic targets are discussed in detail. The diagnostic criteria and the underlying clinical manifestations as well as their characteristics in childhood are analysed. We present a differential diagnostic framework of the most common diseases, which have to be distinguished from NMOSD in children. Particular attention is paid to the pathogenetic treatment of exacerbations and targeted therapy to prevent exacerbations, which has relatively recently proven its efficacy and been approved for use in paediatric patients.

Keywords: neuromyelitis optica; neuromyelitis optica spectrum diseases; aquaporin-4; paediatric patients; differential diagnosis; treatment.

Contact: Nailiya Faniyevna Akhmetgaleeva; nailya_9292@list.ru

For reference: Akhmetgaleeva NF, Simaniv TO, Yausheva EM, Saitova YaA, Lyutov OV, Kutlubayev MA, Bakhtiyarova KZ. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(Suppl.2):65–73. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2024-2S-65-73

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — группа аутоиммунных воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением зрительного нерва и спинного мозга

при относительной сохранности головного мозга. Большая часть всех случаев ЗСОНМ представляют собой аутоиммунную астроцитопатию, вызванную антителами к белку водных каналов аквапорину-4 (aquaporin 4, AQP4). У пациентов

с ЗСОНМ, в сыворотке которых отсутствуют антитела к AQP4, в основе патологического процесса может лежать демиелинизация, связанная с образованием антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG). Также возможны дважды серонегативные пациенты, у которых не выявляются ни антитела к AQP4, ни антитела к MOG [1].

Эпидемиологические особенности ЗСОНМ

Средний возраст дебюта заболевания — от 20 до 40 лет, однако встречаются случаи начала заболевания как в детском, так и в пожилом возрасте. Диапазон дебюта заболевания составляет от 3 до 80 лет. Заболеваемость и распространенность ЗСОНМ у детей мало изучены, поскольку только у 3–5 % всех пациентов заболевание дебютирует до 18 лет [2].

Заболевание распространено повсеместно, но с различной частотой в разных странах; после проведенного в 2015 г. пересмотра диагностических критериев ЗСОНМ выявляемость этой патологии возросла. На данный момент эпидемиологические исследования ЗСОНМ во многих странах не завершены до конца; известно, что в афро-карибской популяции самые высокие ежегодные показатели заболеваемости и распространенности в мире — 0,73 и 10 случаев на 100 тыс. человек соответственно. Также высока распространенность ЗСОНМ в азиатской популяции [3]. С другой стороны, в Австралии и Новой Зеландии самая низкая заболеваемость (0,037 на 100 тыс. населения) и распространенность (0,7 на 100 тыс.). В некоторых эпидемиологических исследованиях, включавших педиатрических пациентов, ежегодная заболеваемость варьировала от 0,031 до 0,06 на 100 тыс. детей, а распространенность — от 0,06 до 0,22 на 100 тыс. детей [4]. Например, в Японии частота педиатрического ЗСОНМ составила 0,06 на 100 тыс. детей. В ретроспективном исследовании населения Каталонии в Испании распространенность и заболеваемость ЗСОНМ педиатрических пациентов составили 0,22 и 0,037 на 100 тыс. детей соответственно [2]. В датском исследовании частота ЗСОНМ у детей была рассчитана как 0,31 на миллион. В тайваньском исследовании, проведенном с использованием базы данных National Health Insurance Research Database, среднегодовой показатель заболеваемости составил 1,1 на 1 млн человек [5].

В крупном исследовании, проведенном в клинике Майо (США, штат Миннесота) у педиатрических пациентов с ЗСОНМ, средний возраст при появлении симптомов составлял 12 лет (диапазон от 4 до 18 лет), преобладали девочки (88%) и пациенты со смешанным этническим происхождением [6]. В другом педиатрическом популяционном исследовании в США средний возраст пациентов при появлении симптомов составил $10,2 \pm 4,7$ года. У пациентов моложе 11 лет соотношение девочек и мальчиков составляло 1,5:1, в то время как у пациентов старше 11 лет — 3,25:1. Что касается этнической принадлежности, 37% пациентов были афроамериканцами, 11% — азиатами и 13% — латиноамериканцами [6]. В бразильском исследовании детей с ЗСОНМ средний возраст начала заболевания составлял 13 лет (диапазон от 5 до 17 лет), соотношение девочек и мальчиков составляло 2,6:1, преобладали пациенты смешанной этнической принадлежности (европеоиды и негроиды) [7].

В Российской Федерации исследования ограничены, заболеваемость к 2021 г. составила 0,5 на 100 тыс. населения. Прогнозируемое число пациентов может составлять от 660 при низкой степени прогноза до 6179 при высокой степени прогноза [8]. Отдельный анализ подгруппы пациентов детского возраста в России не проводился, в настоящий момент в отечественной литературе представлены единичные случаи ЗСОНМ у детей [9–11].

Патогенетические механизмы ЗСОНМ

В основе ЗСОНМ лежит аутоиммунный процесс, начинающийся с активной продукции специфических антител на периферии с последующим проникновением их через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связыванием с AQP4. AQP4 — белок, играющий ключевую роль в формировании водной поры и являющийся избирательным транспортером воды. Локализуется в различных отделах ЦНС, наиболее широко представлен в мембране астроцитарных ножек, в местах их контакта с эндотелием кровеносных сосудов. AQP4 сконцентрирован на поверхностях, контактирующих с ликвором субарахноидального пространства и желудочков мозга [12]. У AQP4-положительных пациентов AQP4-IgG проникает в ЦНС путем эндотелиального транцитоза или в области повышенной проницаемости ГЭБ и связывается с белком AQP4. Это приводит к повреждению астроцитов, преимущественным механизмом которого служит комплемент-опосредованная цитотоксичность: активируется система комплемента, что способствует образованию мембраноатакующего комплекса, опосредующего цитотоксическое действие на астроциты путем образования пор на клеточной мембране (комплементзависимая цитотоксичность). Образовавшиеся продукты активации комплемента усиливают воспаление за счет своих хемотаксических эффектов с инфильтрацией нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов в ткань ЦНС [13]. Взаимодействие AQP4-IgG с астроцитами приводит к секреции медиаторов воспаления и окислительного стресса, что в последующем способствует пролиферации микроглии с сопутствующей инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами. Микроглия и макрофаги экспрессируют Fc-рецепторы для связывания IgG. Связывание Fc-рецепторов с частью Fc AQP4-IgG, связанной с астроцитами, увеличивает проницаемость ГЭБ, что приводит к дегрануляции естественных клеток-киллеров и дополнительному цитотоксическому воздействию на астроциты. Последующее разрушение ГЭБ и секреция провоспалительных цитокинов [14] приводят к дальнейшему вторичному повреждению олигодендроцитов (которые не экспрессируют AQP4), вызывая демиелинизацию [15].

Одним из цитокинов, выделяемых поврежденными клетками, является интерлейкин 6 (ИЛ6) — первичный регулятор острого и хронического воспаления, способствующий возникновению и поддержанию различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний [16]. ИЛ6 может влиять на активность заболевания при ЗСОНМ, способствуя выживанию плазмобластов, снижая целостность и функциональность ГЭБ и увеличивая дифференцировку и активацию провоспалительных Т-лимфоцитов. Производство патогенных высокоаффинных AQP4-IgG требует наличия В-клеток памяти, аутореактивных по отношению к AQP4, для последующей дифференциации в плазмобла-

сты и зрелые плазматические клетки, которые будут продуцировать AQP4-IgG, способствуя хроническому течению процесса [17]. Иммунопатогенетические механизмы серонегативных случаев гетерогенны и недостаточно изучены, диагностика данных форм требует тщательного подхода и исключения других причин заболевания [18].

У части пациентов, в сыворотке которых отсутствуют антитела к AQP4, развитие ЗСОНМ возникает вследствие повреждения МОГ — специфического белка миелина ЦНС, необходимого для поддержания структуры миелина и экспрессирующегося на его внешней поверхности. В настоящее время пациентов с антителами к МОГ выделяют в отдельную группу, предложены диагностические критерии заболеваний, ассоциированных с МОГ [19]. Наличие антител к МОГ у детей встречается в 40% случаев ЗСОНМ [20].

Клинические проявления и диагностические критерии ЗСОНМ

Для постановки достоверного диагноза в 2015 г. Международной группой по диагностике ЗСОНМ были разработаны и предложены для клинического применения диагностические критерии.

Диагностические критерии для ЗСОНМ с AQP4-IgG:

1. Не менее одного основного клинического синдрома (оптический неврит, острый миелит, синдром поражения *area postrema*, острый стволовой синдром, острый диэнцефальный синдром, церебральный синдром).

2. Положительный тест на AQP4-IgG с помощью методов, использующих клеточную презентацию антигена.

3. Исключение альтернативных диагнозов.

Диагностические критерии для ЗСОНМ при отсутствии AQP4-IgG либо при неизвестном AQP4-IgG-статусе:

1. Не менее двух основных клинических синдромов, явившихся результатом одного или нескольких клинических обострений и соответствие дополнительным требованиям к МРТ.

2. Отрицательный тест на AQP4-IgG либо невозможность проведения теста с помощью методов, использующих клеточную презентацию антигена.

3. Исключение альтернативных диагнозов [21, 22].

Несмотря на то что большинство клинических, нейровизуализационных и лабораторных характеристик ЗСОНМ у детей аналогичны таковым у взрослых, дифференциальная диагностика у детей затруднительна в связи с более частым развитием в детском возрасте острого диссеминированного энцефаломиелита (син. острый рассеянный энцефаломиелит — ОРЭМ) и особенностями клинической картины рассеянного склероза (РС). Тем не менее новые критерии справедливы и для детей [23].

К основным **клиническим характеристикам ЗСОНМ** относятся:

1. **Поражение зрительного нерва** (односторонний или нередко одновременно двусторонний оптический неврит) с включением задних отделов зрительного нерва, также распространяющееся на хиазму и рядом расположенный гипоталамус. Оно может продолжаться несколько часов или дней. Характеризуется внезапной утратой зрения, снижением остроты зрения, болью в глазах, ухудшением восприятия цветов, светобоязнью. Оптический неврит является первым клиническим проявлением ЗСОНМ у детей более чем в по-

ловине случаев; зачастую (до 50% случаев) он бывает двусторонним [6]. В четверти случаев стойкие зрительные нарушения сохраняются у детей после первого проявления оптического неврита [24].

2. **Поражение спинного мозга:** полный, реже — частичный поперечный миелит с двусторонними симметричными и асимметричными двигательными, чувствительными нарушениями, расстройством функций тазовых органов. В детской популяции дебют ЗСОНМ с острого миелита встречается в 30–50% случаев [25].

3. **Поражение зоны *area postrema*** — сопровождается различными проявлениями, включая некупируемую икоту, тошноту и рвоту, которые могут продолжаться от нескольких дней до нескольких недель. Их частота довольно высока — достигает 51%.

4. **Поражение ствола головного мозга.** Острый стволовой синдром представляет собой повреждение ствола головного мозга. Симптомы: нарушения со стороны глазодвигательных нервов, моторная, сенсорная и мозжечковая дисфункции. Данный синдром встречается при ЗСОНМ не так часто, но может привести к летальному исходу вследствие наличия в области ствола мозга многих жизненно важных центров. Чаще всего смерть наступает из-за респираторной и полиорганной недостаточности. Распространенность данного синдрома сопоставима среди взрослых и детей с ЗСОНМ [23].

5. **Поражение промежуточного мозга.** Диэнцефальные симптомы при оптиконевромиелите связаны с поражением таламуса, гипоталамуса или области III желудочка. Характеризуется нарколепсией (патологическая дневная сонливость с эпизодами катаплексии), гиперсомнолентностью, расстройствами пищевого поведения, гипонатриемией, гипотермией. При этом в педиатрической популяции пациентов с ЗСОНМ чаще встречаются эндокринные нарушения [26].

6. **Поражение полушарий головного мозга** (гемипарез, обусловленный поражением структур пирамидного пути, гемигипестезия, энцефалопатия, односторонняя гемипарезия, корковая слепота). В случае поражения больших полушарий у детей, чаще чем у взрослых, при нейровизуализации наблюдаются крупные сливные очаги (ОРЭМ-подобные) [27].

Для ЗСОНМ характерны радиологические признаки продольного распространенного поперечного миелита (обозначаемого англоязычной аббревиатурой LETM — Longitudinally Extensive Transverse Myelitis), протяженностью очага на три и более позвоночных сегмента с вовлечением центральных отделов серого вещества спинного мозга и признаками отека, а также распространение очага в шейном отделе на ствол головного мозга (рис. 1) [28]. Однако при ЗСОНМ иногда обнаруживаются и укороченные (менее трех позвоночных сегментов) очаги; причинами могут быть либо выполнение МРТ на ранней стадии развития острого миелита, когда очаг еще не полностью сформировался, либо, напротив, проведение нейровизуализации в резидуальном периоде, когда очаг из непрерывного превратился в фрагментированный [29]. LETM-очаги в детской популяции встречаются реже, чем во взрослом возрасте; данные очаги могут также наблюдаться и при ОРЭМ [30].

При ЗСОНМ на МРТ головного мозга обнаруживается билатеральное поражение зрительных нервов, распро-

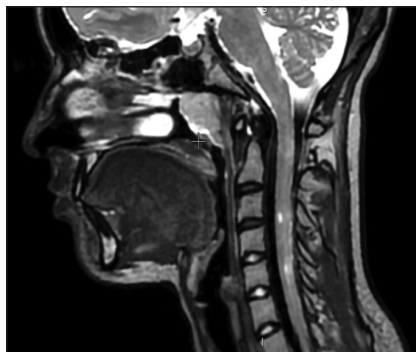


Рис. 1. Острый миелит при ЗСОНМ. Очаг LETM, захватывающий шейный отдел спинного мозга. МРТ в режиме T2
Fig. 1. NMOSD with acute myelitis. LETM lesion involving the cervical spinal cord on T2 MRI

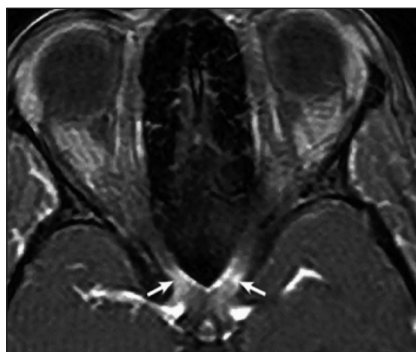


Рис. 2. Оптический неврит при ЗСОНМ. Накопление контрастного вещества очагом в хиазме. МРТ в режиме T1 с гадолинием
Fig. 2. NMOSD with optic neuritis. Contrast-positive lesion in the chiasm. T1 Gd+ MRI



Рис. 3. Синдром поражения area postrema при ЗСОНМ. Очаг в продолговатом мозге (area postrema; стрелка). МРТ в режиме T2-FLAIR
Fig. 3. NMOSD with area postrema syndrome. Lesion in the medulla oblongata (area postrema; arrow). T2-FLAIR MRI

страняющееся более чем на половину длины нерва или затрагивающее преимущественно задние его отделы с вовлечением хиазмы (рис. 2) [29].

Согласно критериям 2006 г., отсутствие специфических изменений на МРТ головного мозга относилось к критериям диагностики оптикомиелита [31]. Однако дальнейшие наблюдения показали, что очаги в белом веществе головного мозга наблюдаются в 60% случаев, причем часть этих очагов удовлетворяют МРТ-критериям Баркофа [32]. Характерна локализация очагов в дорсальных отделах продолговатого мозга (особенно в *area postrema*), в диэнцефальной области, глубоких отделах полушарий мозга; наблюдаются крупные сливные очаги и длинные, с признаками отека, очаги в мозолистом теле (рис. 3–5) [27].

Одно из ключевых мест в установлении диагноза ЗСОНМ отводится лабораторной диагностике, в первую очередь анализу сыворотки крови на антитела AQP4-IgG. Для их выявления могут использоваться иммунофлюоресцентные методы, к которым относится анализ с тканевой презентацией антигена, непрямая иммунофлюоресценция с клеточной презентацией антигена, проточная цитофлуориметрия, белковые методы (радиоиммунопреципитация и иммуноферментный анализ).

Золотым стандартом является метод непрямого иммунофлюоресценции с клеточной презентацией антигена (cell-based serum assay; детекция с помощью микроскопии или проточной цитометрии) который основан на выявлении антител в культуре клеток. Специфичность данного метода определения AQP4-IgG в сыворотке крови составляет 99%, чувствительность – 75%. Качественным положительным результатом на AQP4-IgG является детекция специфической флюоресценции при титре разведения 1:10 и более [33].

Важным аспектом является обнаружение AQP4-IgG именно в сыворотке крови, а не в ликворе, так как данные антитела продуцируются В-лимфоцитами и лишь потом проникают через ГЭБ, где происходит их связывание, поэтому концентрация AQP4-IgG в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) значительно ниже, чем в крови, а их обнаружение в ЦСЖ возможно, как правило, только в момент обострения заболевания [34].

Антитела к AQP4 выявляются примерно у 70% пациентов с ЗСОНМ, у остальных 30% больных выявляются антитела к MOG. Эти пациенты отличаются от AQP4-IgG-серопозитивных пациентов более молодым возрастом и меньшей вероятностью рецидивирующего течения [19].

В некоторых случаях изначально AQP4-IgG-серонегативные пациенты позднее становятся серопозитивными. Такие ситуации можно объяснить не абсолютной чувствительностью диагностики, возможным появлением антител по мере возникновения рецидивов заболевания, а также уменьшением уровня антител к AQP4 вследствие проведения иммуносупрессивной терапии у части пациентов [34].

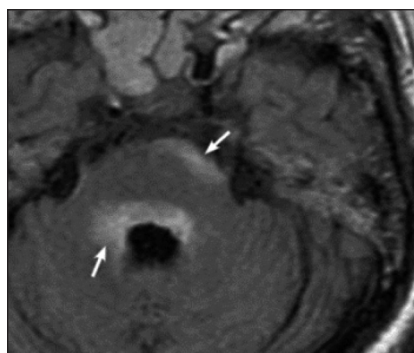


Рис. 4. Периепендимальные поражения ствола мозга (моста) при ЗСОНМ (стрелки). МРТ в режиме T2-FLAIR
Fig. 4. NMOSD with periependymal brainstem (pons) lesions (arrows). T2-FLAIR MRI

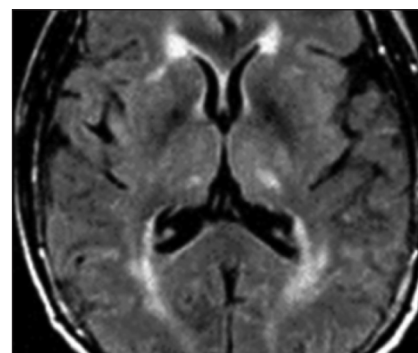


Рис. 5. Поражение больших полушарий головного мозга и таламусов при ЗСОНМ. МРТ в режиме T2-FLAIR
Fig. 5. NMOSD with lesions in the cerebral hemispheres and thalamus. T2-FLAIR MRI

Дифференциальная диагностика ЗСОНМ

Дифференциальную диагностику ЗСОНМ следует проводить с другими демиелинизирующими заболеваниями: РС и ОРЭМ, характеризующимися как клинически, так и нейровизуализационными особенностями, инфекционными заболеваниями, нарушениями питания и обмена веществ, ишемическим и токсическим поражением, наследственными заболеваниями, в частности болезнью Лебера, токсической и травматической оптическими невропатиями, системными аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, синдром Шегрена и др.) [35]. Зачастую пациенты, позитивные по AQP4-IgG, имеют два или одно параллельно текущих аутоиммунных заболеваний. В связи с этим остается не до конца ясным, служат неврологические симптомы при данном состоянии проявлением единого патологического процесса или ЗСОНМ; наиболее вероятно, имеет место

коморбидность, которая в детской популяции достигает 40% среди пациентов с серопозитивным ЗСОНМ [36].

Основные группы заболеваний, с которыми следует дифференцировать ЗСОНМ у детей, и дополнительные методы исследований [35] приведены в таблице.

Терапия ЗСОНМ

Каждое обострение ЗСОНМ, в частности продолжительный миелит или оптический неврит, нередко приводит к стойким необратимым последствиям. Неврологический дефицит после дебюта ЗСОНМ может составлять в среднем до 25% от общего уровня инвалидизации в результате заболевания. В среднем каждое обострение ЗСОНМ приводит к увеличению балла EDSS минимум на 1,0 [37]. Патогенетическую терапию ЗСОНМ следует начинать сразу после постановки диагноза, и ее основной целью является предупреждение новых обострений, которые могут существенно усилить инвалидизацию и даже носить жизнеугрожающий характер [38].

Терапия ЗСОНМ состоит из трех составляющих: 1) терапия обострений ЗСОНМ; 2) назначение препаратов, предупреждающих обострения ЗСОНМ; 3) симптоматическая терапия. Учитывая отсутствие контролируемых исследований по терапии обострений, лечение детей должно проводиться на основе опыта у взрослых.

Для лечения обострений ЗСОНМ применяют высокие дозы метилпреднизолона — 30 мг/кг ежедневно (максимальная суточная доза — 1000 мг) внутривенно капельно с последующим переходом на пероральный прием таблетированного преднизолона в дозе 1 мг/кг в день, максимум — 60 мг (до 6 мес) с постепенным снижением дозы каждые 5–7 дней до полной отмены [35]. При неэффективности терапии глюкокортикоидами в высоких дозах рекомендуется использовать иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. Внутривенное введение иммуноглобулина используется у пациентов с ЗСОНМ как для купирования острых приступов, так и в качестве профилактической терапии [31]. Рандомизированные исследования для определения оптимальных доз и длительности терапии не проводились; доза, используемая в текущей практике, варьирует и составляет от 1 до 2 г/кг. В случае тяжелых обострений предпочтительно использование плазмообмена: в сравнении со стероидной терапией плазмообмен приводил к лучшему восстановлению [39]. Однако в исследовании, проведен-

Дифференциальная диагностика ЗСОНМ у детей Differential diagnosis of pediatric NMOSD

Группа заболеваний	Нозологии	Дополнительные диагностические исследования
Демиелинизирующие заболевания	РС ОРЭМ MOG-ассоциированные заболевания	Общий анализ ЦСЖ, оценка цитоза, клеточного состава, исследование олигоклональных антител; выявление антител к MOG в сыворотке
Системные аутоиммунные заболевания с поражением ЦНС	Саркоидоз Системная красная волчанка Синдром Шегрена Болезнь Бехчета («нейро-Бехчет»)	Панель антинуклеарных антител, антитела anti-SSA и anti-SSB, АПФ в сыворотке и ЦСЖ, оценка цитоза, глюкозы и белка в ликворе, КТ и/или ПЭТ грудной клетки, наличие системных проявлений
Наследственные заболевания	LHON LBSL (ген <i>DARS2</i>) HBSL (ген <i>DARS1</i>) Недостаточность биотинидазы (ген <i>BTD</i>)	Экзомное секвенирование, секвенирование митохондриальной ДНК, определение лактата в сыворотке и ЦСЖ, оценка органических кислот в моче, определение аммиака
Метаболические нарушения	Дефицит витамина B ₁₂ Дефицит фолиевой кислоты Дефицит витамина Е Дефицит меди	Общий анализ крови, анализ сыворотки на медь, церулоплазмин, альфа-токоферол, цианокобаламин, фолаты, метилмалоновую кислоту, гомоцистеин
Сосудистые заболевания	Ишемическая оптическая невропатия Инфаркт спинного мозга	Диффузионно-взвешенные изображения (МРТ) Спинальная ангиография
Инфекционные заболевания	Инфекционная оптическая невропатия Нейроретинит Инфекционный миелит Острый вялый миелит	Исследования сыворотки и ЦСЖ на вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус лихорадки Западного Нила, вирус варицелла-зостер, Bartonella, токсоплазму
Новообразования	Глиома зрительного нерва Опухоли спинного мозга	Отсутствие ответа на противовоспалительную терапию, иммунотерапию, биопсия

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; КТ — компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; LHON (Leber's hereditary optic neuropathy) — наследственная невропатия зрительных нервов Лебера; LBSL (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation) — лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и спинного мозга и повышением уровня лактата; HBSL (leukoencephalopathy hypomyelination with brainstem and spinal cord involvement and leg spasticity) — гипомиелинизация с поражением ствола и спинного мозга и спастичностью в ногах.

ном на небольшой детской популяции ($n=6$), плазмообмен был эффективен только в максимально ранние сроки (10 дней) от начала обострения; в случае проведения плазмообмена через 17 дней и позже от начала обострения восстановление неврологического дефицита было незначительным [40].

К сожалению, даже при своевременном лечении обострений восстановление бывает неполным и у пациентов может сохраняться остаточный дефицит [24, 25]. Именно обострения вносят основной вклад в стойкую инвалидизацию педиатрических пациентов с ЗСОНМ; феномен прогрессирования, наблюдаемый при РС, не характерен [41]. Помимо очаговой неврологической симптоматики существенно страдает качество жизни пациентов; в частности, у детей могут наблюдаться стойкие болевые синдромы, эмоциональные и когнитивные нарушения и снижение успеваемости [42]. Раннее назначение терапии для предупреждения обострений позволяет предотвратить дальнейшее нарастание неврологического дефицита. Важность дифференциальной диагностики ЗСОНМ и РС подчеркивает тот факт, что многие ПИТРС, в частности интерфероны бета, глатирамера ацетат, финголимод, натализумаб, алемтузумаб и диметилфумарат, неэффективны либо провоцируют обострения ЗСОНМ [43–49].

На настоящий момент в России зарегистрирован единственный препарат моноклональных антител (мАТ) для предупреждения обострений ЗСОНМ с AQP4-IgG у детей — сатрализумаб [50].

Сатрализумаб — гуманизированное рециркулирующее мАТ к рецепторам ИЛ6, его введение приводит к нарушению активации В- и Т-лимфоцитов и дифференцировки Т-хелперов 17-го типа путем блокировки пути ИЛ6. Клинический эффект достигается за счет снижения количества циркулирующих плазматических клеток, в том числе продуцирующих антитела к AQP4 [51]. По результатам клинического исследования, сатрализумаб снижал риск обострения на 79% в сравнении с плацебо. Сатрализумаб назначается подкожно в дозе 120 мг каждые 2 нед в течение первого месяца, затем каждые 4 нед. Лечение может проводиться в амбулаторных условиях [52]. При удовлетворительной переносимости и эффективности лечение должно проводиться пожизненно. Применение мАТ к рецепторам ИЛ6 было эффективно в отношении предупреждения обострения ЗСОНМ у детей, которые не ответили на терапию ритуксимабом [53].

Для предупреждения обострений у взрослых пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG также зарегистрированы препараты мАТ к C5-компоненту системы комплемента — экулизумаб и равулизумаб. В результате действия данных препаратов нарушается сборка мембраноатакующего комплекса, что препятствует гибели астроцитов, и блокируется каскад патологических реакций, приводящих к некрозу нервной ткани. Высокая эффективность данных препаратов в отношении предупреждения обострений ЗСОНМ продемонстрирована в клинических исследованиях [54, 55]. Несмотря на то что в данных исследованиях принимали участие пациенты от 18 лет (исследование NCT04155424 — экулизумаб, NCT05346354 — равулизумаб при ЗСОНМ у детей, проводится в настоящее время), данные препараты используются у детей при атипичном гемолитико-уремическом синдроме и пароксизмальной ноч-

ной гемоглобинурии, соответственно в случае ЗСОНМ с AQP4-IgG у детей экулизумаб или равулизумаб при необходимости могут быть использованы *off-label*. Препараты вводятся внутривенно капельно, экулизумаб — с частотой 1 раз в 2 нед, равулизумаб — 1 раз в 2 мес, доза рассчитывается на массу тела. Перед началом лечения антителами к C5-компоненту комплемента у детей обязательно должна проводиться вакцинация против менингококков, пневмококков и синегнойной палочки [56].

При отсутствии антител к AQP4 или неизвестном статусе пациента по AQP4-IgG, а также в случае недоступности сатрализумаба у серопозитивных пациентов терапия, направленная на профилактику обострений, включает в себя препараты без зарегистрированного показания ЗСОНМ (*off-label*). Наиболее часто используются ритуксимаб, азатиоприн и микофенолата мофетил. Ретроспективное исследование у 67 детей с ЗСОНМ с антителами к AQP4 продемонстрировало больший эффект ритуксимаба в отношении ежегодной частоты обострений в сравнении с микофенолата мофетилем и азатиоприном [24].

Ритуксимаб представляет собой химерное мАТ против CD20, вызывающее деплецию В-клеток, которое используется для лечения ЗСОНМ у взрослых и педиатрических пациентов [57]. Согласно разным протоколам, возможны следующие вводные дозы препарата у педиатрических пациентов: 375 мг/м² еженедельно в течение четырех последовательных инфузий; 500 мг/м² (максимум 1 г), две инфузии с интервалом 2 нед либо 750 мг/м² (максимум 1000 мг), две инфузии с интервалом 2 нед. Рекомендуются контролировать уровень В-лимфоцитов через 2–3 нед после последней инфузии для подтверждения подавления CD19, а затем ежемесячно [58]. Учитывая риск рецидивов при репопуляции В-клеток, режим повторного введения зависит от возможности частого мониторинга CD19-клеток. В зависимости от возраста пациента препарат повторно вводится в дозе 500 или 750 мг/м² (максимум 1000 мг) при CD19 >1%, или каждые 6 мес. Необходимо учитывать профиль безопасности при применении ритуксимаба. Наиболее частые нежелательные явления — инфузионные реакции, гипогаммаглобулинемия, нейтропения и персистирующая деплеция В-лимфоцитов [59].

Азатиоприн и микофенолата мофетил — иммунодепрессанты, блокирующие пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Данные препараты могут применяться *off-label* в детской популяции ЗСОНМ [24, 25], как и у взрослых, продемонстрирована их эффективность в отношении снижения частоты обострений. Однако их применение в значительной степени ограничивается нежелательными реакциями, среди которых повышение уровней печеночных трансаминаз, лейкопения, алоpecia и расстройства желудочно-кишечного тракта [60].

Заключение

Широкое распространение случаев демиелинизирующей патологии в педиатрической практике и сложность дифференциальной диагностики определяют необходимость в конкретном диагностическом алгоритме. Несмотря на то что большинство клинических, нейровизуализационных и лабораторных характеристик ЗСОНМ у детей аналогичны таковым у взрослых, дифференциальная диагностика у детей вызывает сложности в связи с частым развитием

в детском возрасте ОРЭМ и особенностями клинической картины РС. Вероятно, вопрос о возможности применения диагностических критериев, принятых для взрослых, в педиатрической практике требует дальнейшего обсуждения. На сегодняшний день сохраняются сложности со своевре-

менным установлением диагноза и ранним назначением высокоэффективного патогенетического лечения у педиатрических пациентов, что связано с относительно низкой распространенностью данного заболевания среди детей и ограниченным выбором препаратов для терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3341–68. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0. Epub 2023 Apr 6.
- Tenembaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr*. 2020 Jun 25;8:339. doi: 10.3389/fped.2020.00339. Erratum in: *Front Pediatr*. 2021 Feb 15;8:642203. doi: 10.3389/fped.2020.642203
- Хайбуллин ТН, Кириллова ЕВ, Бикбаев РМ и др. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза и оптиконевромиелита в Центральной Азии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(2-2):12-7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 [Khaybullin TN, Kirillova EV, Bikbaev RM, et al. Clinical-epidemiological characteristics of multiple sclerosis and neuroopticomylitis in the Central Asia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):12-7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 (In Russ.)].
- Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*. 2021 Jan 12;96(2):59–77. doi: 10.1212/WNL.0000000000001153. Epub 2020 Dec 11.
- 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
- Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):245–52. doi: 10.1212/WNL.0000000000002283. Epub 2015 Dec 18.
- Fragoso YD, Ferreira ML, Oliveira EM, et al. Neuromyelitis optica with onset in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol*. 2014 Jan;50(1):66–8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.003. Epub 2013 Oct 13.
- Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(1):130–41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 [Starodubov VI, Zelenova OV, Abramov SI, et al. The first observational epidemiological study to determine the incidence and prevalence of diseases range of neuromyelitis optica (Devic's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):130–41. https://doi.org/10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].
- Луцик ВН, Котов АС, Борисова МН и др. Оптикомиелит Девика у ребенка. *Неврологический журнал*. 2017;22 (4):205–10. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-205-210 [Lutsik VN, Kotov AS, Borisova MN, et al. Devic's Neuromyelitis Optica In A Child. *Nevrologicheskij zhurnal = Neurological Journal*. 2017;22(4):205–10. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-205-210 (In Russ.)].
- Котов АС, Токарева ЮВ, Луцик ВН и др. Расстройство из спектра оптиконевромиелита в детском возрасте (клинический случай). *Русский журнал детской неврологии*. 2017;(4):56–62. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-56-62 [Kotov AS, Tokareva YuV, Lutsik VN, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder in childhood (a case report). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology*. 2017;(4):56–62. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-56-62 (In Russ.)].
- Токарева ЮВ, Котов АС, Пантелеева МВ и др. Расстройство из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):60–4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 [Tokareva YuV, Kotov AS, Panteleeva MV, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):60–4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 (In Russ.)].
- Abe Y, Yasui M. Aquaporin-4 in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Target of Autoimmunity in the Central Nervous System. *Biomolecules*. 2022 Apr 17;12(4):591. doi: 10.3390/biom12040591
- 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 [Zaitseva PA, Boyko AN. Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD): from pathogenesis to targeted therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(S1):49–57. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57 (In Russ.)].
- 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.
- Cazzaniga J, Jara Silva CE, Quinonez J, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Cureus*. 2023 Nov 2;15(11):e48168. doi: 10.7759/cureus.48168
- Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol*. 2023 Sep 28;14:1255533. doi: 10.3389/fimmu.2023.1255533
- Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Aug 20;7(5):e841. doi: 10.1212/NXI.0000000000000841
- Симанив ТО, Бахтиярова КЗ, Белова АН и др. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — диагностические критерии и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):71–5. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75 [Simaniv TO, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, et al. Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(S1):71–5. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75 (In Russ.)].
- Yan Y, Li Y, Fu Y, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. *Sci China Life Sci*. 2016 Dec;59(12):1270–81. doi: 10.1007/s11427-015-4997-y. Epub 2016 Feb 26.
- Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, et al. E.U. paediatric MOG consortium con-

sensus: Part 1 – Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Nov;29:2-13. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.006. Epub 2020 Nov 4.

21. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.

22. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 [Belova AN, Boiko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].

23. Baghbanian SM, Asgari N, Sahraian MA, Moghadasi AN. A comparison of pediatric and adult neuromyelitis optica spectrum disorders: A review of clinical manifestation, diagnosis, and treatment. *J Neurol Sci*. 2018 May 15;388:222-31. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.028. Epub 2018 Feb 19.

24. Paolilo RB, Hacohen Y, Yazbeck E, et al. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: A multinational pediatric study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Jul 30;7(5):e837. doi: 10.1212/NXI.0000000000000837

25. Camera V, Messina S, Elhadd KT, et al. Early predictors of disability of paediatric-onset AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jan;93(1):101-11. doi: 10.1136/jnnp-2021-327206. Epub 2021 Sep 28.

26. Hacohen Y, Messina S, Gan HW, et al. Endocrinopathies in paediatric-onset neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin 4 (AQP4) antibody. *Mult Scler*. 2018 Apr;24(5):679-84. doi: 10.1177/1352458517726593. Epub 2017 Aug 14.

27. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al; Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015 Mar 17;84(11):1165-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367. Epub 2015 Feb 18.

28. Bourre B, Zephir H, Ongagna JC, et al. Long-term follow-up of acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2012 Mar;69(3):357-62. doi: 10.1001/archneurol.2011.949. Erratum in: *Arch Neurol*. 2012 Jun;69(6):789.

29. Huh SY, Min JH, Kim W, et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):695-704. doi: 10.1177/1352458513506953. Epub 2013 Sep 26.

30. Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Mar;86(3):265-72. doi: 10.1136/jnnp-2014-308346. Epub 2014 Aug 13.

31. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74

32. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology*. 2013 Apr 2;80(14):1330-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182887957. Epub 2013 Mar 13.

33. Mader S, Obholzer B, Reindl M. Relevance of Autoantibodies for the Classification and Pathogenesis of Neurological Diseases. Autoimmune Disorders – Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights. *InTech*. 2011. doi: 10.5772/20517

34. Yin HX, Wang YJ, Liu MG, et al. Aquaporin-4 Antibody Dynamics and Relapse Risk in Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treated with Immunosuppressants. *Ann Neurol*. 2023 Jun;93(6):1069-81. doi: 10.1002/ana.26623. Epub 2023 Mar 13.

35. Poisson K, Moeller K, Fisher KS. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Semin Pediatr Neurol*. 2023 Jul;46:101051. doi: 10.1016/j.spenn.2023.101051. Epub 2023 Apr 30.

36. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:350-63. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.008. Epub 2018 Nov 16.

37. Mealy MA, Kozachik SL, Levy M. Review of Treatment for Central Spinal Neuropathic Pain and Its Effect on Quality of Life: Implications for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Pain Manag Nurs*. 2019 Dec;20(6):580-91. doi: 10.1016/j.pmn.2019.03.003. Epub 2019 May 15.

38. Ferilli MAN, Paparella R, Morandini I, et al. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Series and Literature Review. *Life (Basel)*. 2021 Dec 23;12(1):19. doi: 10.3390/life12010019

39. 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.

40. Li Z, Wan L, Liu X, et al. Safety and efficacy of plasma exchange treatment in children with AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Immunol*. 2023 Jan 5;13:1113406. doi: 10.3389/fimmu.2022.1113406

41. Zhou Y, Zhong X, Shu Y, et al. Clinical course, treatment responses and outcomes in Chinese paediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:213-20. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.038. Epub 2019 Jan 3.

42. Paolilo RB, da Paz JA, Apostolos-Pereira SL, et al. Reduced quality of life in a pediatric-onset Neuromyelitis optica spectrum disorders cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Nov;56:103252. doi: 10.1016/j.msard.2021.103252. Epub 2021 Sep 10.

43. Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler*. 2012 Oct;18(10):1480-3. doi: 10.1177/1352458512439439. Epub 2012 Feb 21.

44. Ayzenberg I, Schöhlhammer J, Hoepner R, et al; Neuromyelitis Optica Study Group. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J Neurol*. 2016 Mar;263(3):575-82. doi: 10.1007/s00415-015-7991-1. Epub 2016 Jan 25.

45. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):113-5. doi: 10.1177/1352458511431973. Epub 2011 Dec 6.

46. Bonnan M, Berthelot E, Cabre P. Multiple sclerosis-like NMOSD patients suffer severe worsening of status after fingolimod initiation. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul;52:102975. doi: 10.1016/j.msard.2021.102975. Epub 2021 Apr 24.

47. Gahlen A, Trampe AK, Haupeltshofer S, et al. Aquaporin-4 antibodies in patients treated with natalizumab for suspected MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Jun 16;4(4):e363. doi: 10.1212/NXI.0000000000000363

48. Azzopardi L, Cox AL, McCarthy CL, et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol*. 2016 Jan;263(1):25-9. doi: 10.1007/s00415-015-7925-y

49. Yamout BI, Beaini S, Zeineddine MM, Akkawi N. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1297-300. doi: 10.1177/1352458517694086. Epub 2017 Apr 10.

50. Прахова ЛН, Краснов ВС, Касаткин ДС и др. Локальный опыт применения препарата сатрализумаб, подавляющего путь IL-6, для терапии заболеваний спектра оптикомиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(7-2):68-72. doi: 10.17116/jnevro202212207268 [Prakhova LN, Krasnov VS, Kasatkin DS, et al. Local experience of IL-6 pathway inhibition with satralizumab for patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyypuski* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7-2):68-72. doi: 10.17116/jnevro202212207268 (In Russ.)].
51. Heo YA. Satralizumab: First Approval. *Drugs*. 2020 Sep;80(14):1477-82. doi: 10.1007/s40265-020-01380-2. Erratum in: *Drugs*. 2020 Sep;80(14):1483. doi: 10.1007/s40265-020-01391-z
52. 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
53. Li X, Wu W, Zeng Y, et al. Satralizumab as an add-on treatment in refractory pediatric AQP4-antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a case report. *Front Immunol*. 2023 Oct 17;14:1257955. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257955
54. 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.
55. 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. Epub 2023 Apr 5.
56. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):51-4. [Resolution of the interdisciplinary council experts for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of regulation of the complement system, receiving therapy with eculizumab. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* = *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):51-4 (In Russ.)].
57. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):142-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000000570. Epub 2014 Jun 11.
58. Nosadini M, Alper G, Riney CJ, et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Jan 21;3(1):e188. doi: 10.1212/NXI.0000000000000188
59. Deya-Martinez A, Gordon Y, Molina-Anguita C, et al. Single-cycle rituximab-induced immunologic changes in children: Enhanced in neuroimmunologic disease? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May 6;7(4):e724. doi: 10.1212/NXI.0000000000000724
60. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug;33:22-32. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.011. Epub 2019 May 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.04.2024/18.06.2024/19.06.2024

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.

Ахметгалиева Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-1409-6704>

Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

Яушева Э.М. <https://orcid.org/0000-0002-3083-7413>

Сайтова Я.А. <https://orcid.org/0009-0000-3685-9501>

Лютков О.В. <https://orcid.org/0000-0003-1393-1122>

Кутлубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>