Заболевания спектра оптиконевромиелита, вопросы терминологии и терапии: обновленное консенсусное мнение

CC BY 4.0

Краснов В.С.[1], Власов Я.В.[2], Евдошенко Е.П.[3], Коробко Д.С.[4, 5], Матсон М.Д.[6], Нилов А.И.[7], Соколова А.А.[8, 9], Тотолян Н.А.[1], Хачанова Н.В.[10, 11], Шумилина М.В.[1, 3], Давыдовская М.В.[10, 12]

[1]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; [3]Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург; [4]Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; [5]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; [6]Региональный центр рассеянного склероза, ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула; [7]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; [8]БУЗ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск; [9]Окружной центр рассеянного склероза БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; [10]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; [11]Межокружное отделение рассеянного склероза ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», Москва; [12]ГБУ Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск

[1]Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; [2]Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; [3]Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3; [4]Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; [5]Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; [6]Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а; [7]Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; [8]Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; [9]Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; [10]Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [11]Россия, 127015, Москва, Писцовая ул., 10; [12]Россия, 143403, Красногорск, ул. Карбышева, 4А

В 2022 г. в Российской Федерации Консенсусным советом экспертов были приняты основные определения и термины при заболеваниях спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), предложен алгоритм терапии для пациентов с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG). Целью публикации является представление результатов работы совета российских экспертов в сентябре 2024 г. Экспертами согласованы уточнения по ранее опубликованной терминологии, новые определения, актуальные вопросы терапии ЗСОНМ, предложены профили пациентов с ЗСОНМ для равулизумаба и план наблюдения при терапии данным препаратом, согласован обновленный алгоритм назначения терапии препаратами, предупреждающими обострения, у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG с 18 лет.

Ключевые слова: *заболевания спектра оптиконевромиелита; терминология; лечение; равулизумаб.*
Контакты: *Владимир Сергеевич Краснов;* ***krasnov_volod@mail.ru***
Для ссылки: *Краснов ВС, Власов ЯВ, Евдошенко ЕП, Коробко ДС, Матсон МД, Нилов АИ, Соколова АА, Тотолян НА, Хачанова НВ, Шумилина МВ, Давыдовская МВ. Заболевания спектра оптиконевромиелита, вопросы терминологии и терапии: обновленное консенсусное мнение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):134–143.* ***DOI:*** *10.14412/2074-2711-2024-6-134-143*

Neuromyelitis optica spectrum disorders, terminology and therapeutic issues: amended consensus opinion

Krasnov V.S.[1], Vlasov Ya.V.[2], Evdoshenko E.P.[3], Korobko D.S.[4, 5], Matson M.D.[6], Nilov A.I.[7], Sokolova A.A.[8, 9], Totolian N.A.[1], Khachanova N.V.[10, 11], Shumilina M.V.[1, 3], Davydovskaya M.V.[10, 12]

[1]Acad. I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; [2]Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; [3]City Center for Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital Thirty-One, Saint-Petersburg; [4]Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of Nervous system, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; [5]Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; [6]Regional Center for Multiple Sclerosis, Tula Regional Clinical Hospital, Tula; [7]V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; [8]Khanty-Mansi State Medical Academy; [9]District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; [10]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; [11]Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No 24, Moscow Healthcare Department, Moscow; [12]Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk

[1]6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; [2]89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; [3]3, Dynamo Prosp., St. Petersburg 197110, Russia; [4]130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; [5]52, Krasny Prosp., Novosibirsk 630091, Russia; [6]1a, Yablochkova St., Tula 300053, Russia; [7]159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; [8]40, Mira St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; [9]40, Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; [10]1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; [11]10, Pistcovaya St., Moscow 127015, Russia; [12]4, Karbysheva St., Krasnogorsk, Moscow Region 143033, Russia

In Russian Federation in 2022, the Expert Council adopted the main definitions and terms for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and proposed a treatment algorithm for patients with NMOSD with antibodies to aquaporin-4 (AQP4-IgG). The publication is intended to present the results of the work of the Russian Expert Council in September 2024. The experts agreed on clarifications of previously published terminology, new definitions, current issues in the therapy of NMOSD, proposed profiles of patients with NMOSD for ravulizumab and a monitoring plan during treatment with this drug, and agreed on an updated algorithm for prescribing medications that prevent exacerbations in patients with NMOSD with AQP4-IgG aged 18 years and older.

Keywords: *neuromyelitis optica spectrum disorders; terminology; treatment; ravulizumab.*
Contact: *Vladimir Sergeevich Krasnov;* ***krasnov_volod@mail.ru***
For reference: *Krasnov VS, Vlasov YaV, Evdoshenko EP, Korobko DS, Matson MD, Nilov AI, Sokolova AA, Totolian NA, Khachanova NV, Shumilina MV, Davydovskaya MV. Neuromyelitis optica spectrum disorders, terminology and therapeutic issues: amended consensus opinion. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):134–143.* ***DOI:*** *10.14412/2074-2711-2024-6-134-143*

В 2022 г. группой российских экспертов было опубликовано «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии». Консенсусный совет экспертов (КСЭ-2022) принял основные определения и термины при заболеваниях спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), представил классификацию ЗСОНМ в зависимости от статуса по антителам к аквапорину-4 (AQP4-IgG), типа течения и варианта активности заболевания, обозначил принципы лечения обострений ЗСОНМ, впервые в России опубликовал алгоритм терапии, направленной на предупреждение обострений ЗСОНМ с AQP4-IgG [1]. В последние 2 года появились новые данные клинических исследований [2, 3]. В 2023 г. в мире и в России для лечения взрослых пациентов с ЗСОНМ с положительным результатом теста на AQP4-IgG был зарегистрирован ингибитор С5-компонента комплемента длительного действия препарат равулизумаб (Ултомирис®)[1]. В 2023–2024 гг. международными экспертами опубликованы рекомендации по терапии ЗСОНМ [4, 5]. В научной литературе был представлен ряд новых публикаций по применению препаратов, предупреждающих обострения (ППО), в повседневной клинической практике [6, 7]. Статья представляет собой консенсус среди экспертов – специалистов в области демиелинизирующих заболеваний: 1) по уточнениям и новым определениям в терминологии при ЗСОНМ; 2) по терапии обострений ЗСОНМ; 3) по профилям пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, которым может быть рекомендован равулизумаб, и плану наблюдения за ними во время терапии; 4) по обновленному алгоритму назначения ППО пациентам с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Экспертный круглый стол был проведен в сентябре 2024 г. Большинство членов Консенсусного совета экспертов 2024 г. (КСЭ-2024) являются соавторами «Консенсусного мнения по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии» [1]. Все эксперты входят в рабочую группу, разработавшую проект клинических рекомендаций по ЗСОНМ.

Методы

Участниками КСЭ-2024 проведены анализ и обсуждение новых научных публикаций по вопросам терминологии, диагностики и лечения ЗСОНМ, проанализированы вопросы, поступающие от российских врачей, и возникающие трудности при лечении пациентов с ЗСОНМ в реальной клинической практике, согласованы новые рекомендуемые термины и некоторые вопросы терапии ЗСОНМ.

Вопросы терминологии при ЗСОНМ

Обострение

После анализа научной литературы [1, 8–12] КСЭ-2024 согласовал следующие уточнения в определениях и терминах:

1. «Обострение ЗСОНМ» – появление новых или усиление имевшихся ранее симптомов, подтвержденных данными объективного обследования, продолжающееся 24 ч и более и развивающееся более чем через 30 дней после начала предшествующего обострения. Появлению новых или усилению имевшихся ранее симптомов должно предшествовать как минимум 30 дней стабилизации состояния. Объективно изменения в неврологическом статусе должны быть подтверждены врачом-неврологом с использованием Расширенной шкалы статуса инвалидизации (РШСИ; англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS) и/или Шкалы оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН; англ. Opticospinal Impairment Scale, OSIS).

2. «Стабилизация состояния» – отсутствие ухудшения или улучшение в неврологическом статусе.

3. «Окончание обострения» – временная точка, когда у пациента в течение 30 дней присутствует стабилизация состояния.

4. «Ремиссия ЗСОНМ» – период отсутствия обострений.

[1]Общая характеристика лекарственного препарата Ултомирис® (равулизумаб) (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 300 мг/3 мл, 1100 мг/11 мл, 300 мг/30 мл), регистрационное удостоверение ЛП-№(001862)-(РГ-RU) от 28.02.2023 (переоформлено 21.10.2024), доступна на сайте: https://astrazeneca.ru

Согласно современным представлениям, перед началом лечения обострения необходимо определить его тяжесть [1, 4, 13]. Общепринятого определения «тяжелого» обострения нет [14–16]. КСЭ-2024 предлагает разделять обострения на «не тяжелые» («легкие») и «тяжелые». Под «тяжелым обострением» следует понимать вариант обострения ЗСОНМ, которое при объективной оценке характеризуется увеличением показателя по РШСИ по меньшей мере на 2,0 балла от исходного уровня при миелите и/или по ШЗСН соответствует критерию «большого» обострения. Для окончательной оценки тяжести обострения следует проводить динамическую оценку неврологического статуса и использовать показатели, которые были получены в период максимальной выраженности неврологического дефицита [1].

В научной литературе нет общепринятых временны*х* интервалов для оценки исходов обострения. КСЭ-2024 рекомендует у всех пациентов с ЗСОНМ при обострении проводить оценку неврологического статуса с использованием РШСИ и/или ШЗСН до начала проведения лечения, на пике неврологических расстройств, непосредственно после окончания терапии обострения, на момент стабилизации состояния с подтверждением через 30 дней и через 6 мес после начала обострения для определения долговременных прогнозов того или иного вида терапии у индивидуальных пациентов и формирования предпочтительного подхода при последующих обострениях [11, 15, 17–19]. Исходом обострения может быть полное, неполное (частичное) восстановление или его отсутствие. Исход обострения следует оценивать в зависимости от его характера по двум возможным сценариям: 1) через 6 мес от его начала или 2) через 30 дней после стабилизации состояния и на основе данных, полученных во время последнего визита пациента к врачу, если ранее чем через 6 мес от начала предыдущего обострения развилось новое.

Активность ЗСОНМ, резистентность к терапии ППО

КСЭ-2022 предложил классификацию ЗСОНМ по варианту активности заболевания, дал определение резистентности к терапии ППО [1]. КСЭ-2024 были обсуждены вопросы определения активности ЗСОНМ и резистентности к терапии ППО, которые нуждаются в уточнении.

КСЭ-2024 предложил понятие «категории активности заболевания». Определение категории и варианта активности ЗСОНМ следует проводить после установления статуса по AQP4-IgG и типа течения заболевания; оно может не проводиться у пациентов с ЗСОНМ с единственным клиническим эпизодом без AQP4-IgG и с монофазным ЗСОНМ, так как КСЭ-2024, проанализировав опубликованные данные [11, 20–24], не рекомендует в настоящее время назначать терапию ППО этой группе пациентов. КСЭ-2024 по категориям активности заболевания рекомендует выделять:

1. «Активное ЗСОНМ» – категорию активности ЗСОНМ, характеризующуюся наличием у пациентов за период наблюдения или анамнестически одного или более обострения, когда требуется рассмотреть необходимость первичного назначения или замены ППО.

2. «Неактивное ЗСОНМ» – категорию активности ЗСОНМ, характеризующуюся отсутствием обострений за период наблюдения на фоне проводимой терапии ППО.

Также рекомендуется выделять следующие варианты «активного ЗСОНМ»:

1. Среди пациентов, не получающих терапию ППО: а) активное ЗСОНМ без высокой активности; б) активное ЗСОНМ с высокой активностью (высокоактивное ЗСОНМ).

2. Среди пациентов, получающих терапию ППО: а) активное ЗСОНМ с резистентностью к терапии ППО; б) активное ЗСОНМ без резистентности к терапии ППО.

КСЭ-2024 определяет высокоактивное ЗСОНМ как вариант активного ЗСОНМ, характеризующийся высокой активностью заболевания у терапевтически наивных пациентов, в виде: 1) 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 2) одного тяжелого обострения за последние 2 года. Высокоактивное ЗСОНМ может быть высокоактивным по числу (частоте) обострений, по тяжести обострений или по числу (частоте) и тяжести обострений. Под «терапевтически наивными пациентами» следует понимать пациентов, никогда не получавших ранее терапию ППО или получавших ее до того, как вновь появилась активность заболевания (если применимо) и прошло достаточно времени для утраты терапевтического эффекта препарата при отсутствии ранее зарегистрированной резистентности к терапии им.

КСЭ-2024 после анализа данных научной литературы [1, 4, 25–27] определил «резистентность к терапии ППО» как клиническую характеристику, определяемую одним из двух сценариев течения заболевания на фоне лечения: 1) развитие одного тяжелого обострения или не тяжелых обострений заболевания, но с увеличением их частоты на фоне проводимой терапии ППО с учетом того, что пациент получает лечение в полной рекомендуемой дозе, прошло достаточно времени до развития эффекта препарата, или 2) на фоне терапии ППО отмечается увеличение тяжести обострений или их частоты по сравнению с аналогичным предшествующим периодом до терапии ППО независимо от наличия достаточного времени до развития эффекта препарата, на основании чего необходимо принять решение о замене терапии на другой ППО. Время развития полного терапевтического эффекта ППО точно не определено. В научной литературе присутствуют единичные, различающиеся по содержанию публикации с обсуждением этого вопроса [4, 26, 27]. По мнению КСЭ-2024, для оценки эффективности терапии ППО у пациентов с ЗСОНМ с целью предотвращения ранней смены лечения до начала развития ее эффекта целесообразно использовать следующие сроки начала ожидаемого эффекта ППО после начала терапии: для азатиоприна – 6–12 мес; для микофенолата мофетила – от 8–12 нед до 6 мес; для ритуксимаба – от 8–12 нед до 6 мес; для тоцилизумаба – от 4–8 до 12–24 нед; для сатрализумаба – от 12–24 нед до 12 мес; для экулизумаба и равулизумаба – от немедленного (в большинстве случаев от 1–2 нед) до 1–3 мес. КСЭ-2024 считает, что категорию и вариант активности ЗСОНМ (если применимо) следует оценивать при каждом визите к врачу с их оценкой за период, прошедший с последнего обращения, а также с обязательной оценкой после развития полного терапевтического эффекта ППО и далее не реже чем каждые 12 мес.

Вопросы терапии ЗСОНМ

Лечение обострений

Подходы к терапии обострений ЗСОНМ неоднократно были представлены в публикациях [1, 4, 11, 13]. КСЭ-2024 после анализа научной литературы согласовал некоторые тезисы и дополнения к уже опубликованным данным по лечению обострений ЗСОНМ:

1. Всем пациентам с тяжелым обострением ЗСОНМ рекомендуется раннее проведение плазмообмена в комбинации с глюкокортикоидами (ГК) в высоких дозах, а в случае наличия высоких рисков развития осложнений от одновременного комбинированного применения ГК в высоких дозах и плазмообмена и/или ожидаемого отсутствия пользы от применения терапии ГК с учетом анамнеза – проведение плазмообмена [4, 13, 15, 28].

2. Рекомендуется использовать следующие определения по срокам проведения плазмообмена от начала обострения: а) «раннее» проведение плазмообмена – до 5 дней; б) «отсроченное» проведение плазмообмена – 5–20 дней; в) «позднее» проведение плазмообмена – 21–90 дней [13, 17, 18, 26, 28–30].

3. Для эффективного лечения обострения независимо от его тяжести необходима своевременная регистрация резистентности к его терапии.

4. «Резистентность к терапии обострения» – клиническая характеристика в виде отсутствия ожидаемого восстановления неврологических функций (нет улучшения или ухудшение) при сравнении неврологического дефицита перед началом терапии и в момент, когда предполагается эффект от проводимого лечения обострения [4, 11, 14, 31].

5. Рекомендуется регистрировать резистентность к терапии ГК в высоких дозах в случае отсутствия ожидаемого улучшения в период от 7 дней от начала терапии ГК и до 90 дней от начала обострения (при планировании в дальнейшем плазмообмена/иммуносорбции) или при ухудшении в неврологическом статусе на фоне терапии ГК в любой момент в период до 7 дней от начала терапии ГК [13, 15, 26, 29].

6. Рекомендуется регистрировать резистентность к терапии ГК в высоких дозах и плазмообмену (иммуносорбции), или ГК в высоких дозах при наличии противопоказаний к плазмообмену (иммуносорбции), или плазмообмену (иммуносорбции), если терапия ГК не проводилась, в течение не позднее 3,5 мес от начала обострения при принятии решения о дальнейшей терапии внутривенными иммуноглобулинами [13, 32].

7. После пульс-терапии ГК независимо от тяжести обострения рекомендуется прием преднизолона в таблетках в дозе 1 мг/кг в сутки перорально и медленное постепенное снижение дозы во избежание раннего повторного обострения [4, 13, 26].

8. Рекомендуется использовать следующие схемы медленного постепенного снижения дозы преднизолона[2]: 1) начать прием в дозе 1 мг/кг, далее снижать по 5 мг каждые 3–5 дней или в течение 3 нед до 10–15 мг/сут или 2) начать прием в дозе 20–30 мг/сут и снижать по 2,5 мг каждые 3–5 дней или в течение 3 нед до 10–15 мг/сут [4, 13, 14, 26, 33].

9. Целесообразен длительный прием «малых доз» преднизолона до 3–6 мес после снижения его дозы до 10–15 мг/сут или до 7,5 мг и менее до предполагаемого развития полного терапевтического эффекта ППО, но решение о дозе и длительности приема следует принимать индивидуально с учетом клинической ситуации [4, 13, 26, 33, 34].

Терапия препаратами, предупреждающими обострения ЗСОНМ

Рабочими группами опубликовано несколько консенсусных рекомендаций по назначению ППО при ЗСОНМ [4, 16, 26, 27]. Рекомендуется назначение терапии всем пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG [4, 5, 16, 26, 27]. КСЭ-2022 из России опубликовал алгоритм терапии, направленной на предупреждение обострений ЗСОНМ с AQP4-IgG [1]. Рекомендации по назначению ППО пациентам с ЗСОНМ без AQP4-IgG носят противоречивый характер [4, 16, 21, 26]. КСЭ-2024 не рекомендует назначение ППО пациентам с ЗСОНМ без AQP4-IgG с единственным клиническим эпизодом и монофазным ЗСОНМ. В 2022–2024 гг. были представлены новые данные по применению ППО [2, 3, 5, 35, 36]. Опубликованы результаты исследований SAkuraStar и SAkuraSky, продемонстрировавшие снижение риска тяжелого обострения на фоне терапии сатрализумабом по сравнению с плацебо [2]. Опубликованы результаты исследования CHAMPION-NMOSD [3]. В 2023 г. для терапии взрослых пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG зарегистрирован равулизумаб (Ультомирис®)[1].

Равулизумаб: профиль эффективности и безопасности, рекомендации по профилям пациентов и наблюдению за ними при его применении

Блокирование терминальной стадии активации системы комплемента – ключевое звено в предотвращении развития комплемент-зависимых эффектов всего иммунопатологического каскада при ЗСОНМ с AQP4-IgG [1, 3, 16]. Первым зарегистрированным ингибитором системы комплемента для лечения ЗСОНМ с AQP4-IgG стал препарат экулизумаб [16]. Период полувыведения экулизумаба составляет 11,3±3,4 дня[3]. Равулизумаб – ингибитор С5-компонента комплемента длительного действия, является результатом таргетной модификации молекулы экулизумаба в виде четырех аминокислотных замен [3]. Средний период полувыведения составляет для равулизумаба у взрослых пациентов с ЗСОНМ 64,3±11,0 дня[1]. Это позволяет вводить равулизумаб в поддерживающей дозе после нагрузочной реже, чем экулизумаб, а именно – 1 раз в 8 нед [3]. У 98% пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG уже после первой инфузии равулизумаба достигалось немедленное и полное ингибирование С5-компонента комплемента [37].

Эффективность и безопасность равулизумаба продемонстрирована в рамках открытого многоцентрового исследования III фазы CHAMPION-NMOSD с группой внешнего плацебо-контроля (NCT04201262). В исследование включались пациенты с ЗСОНМ с AQP4-IgG с 18 лет, с одним и более обострением за последний год и EDSS ⩽7,0 балла. Среднегодовая частота обострений за предыдущие 2 года до

[2]Листок-вкладыш – информация для пациента о лекарственном препарате Преднизолон ЛП-№(006939)-(РГ-RU) от 20.09.2024, доступен на сайте: https://grls.rosminzdrav.ru

[3]Общая характеристика лекарственного препарата Элизария® (Экулизумаб) ЛП-№(000140)-(РГ-RU) от 06.08.2024, доступна на сайте: https://www.generium.ru

скрининга у пациентов в группе равулизумаба (n=58) составила 1,87±1,59. Первичной конечной точкой являлось время до первого подтвержденного обострения и связанное с ним снижение риска обострений в группе равулизумаба по сравнению с группой плацебо из исследования PREVENT. Медиана наблюдения составила 73,5 нед (от 11,0 до 117,7 нед). Равулизумаб (84 пациенто-лет лечения) продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо (46,9 пациенто-лет лечения) на 98,6% (p<0,0001). Ни у одного из пациентов, получавших равулизумаб, не было зарегистрировано обострения. В подгруппе пациентов, получавших ритуксимаб в период от 3 до 12 мес до скрининга, равулизумаб (n=20) также продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо (n=17) на 93,7% (p=0,0078) [3].

В группе равулизумаба нежелательные явления (НЯ), наблюдаемые более чем у 10% пациентов, включали COVID-19 (у 24,1% пациентов), головную боль (у 24,1%), боль в спине (у 12,1%), артралгию (у 10,3%) и инфекцию мочевыводящих путей (у 10,3%); число серьезных НЯ составило 13 событий у 9 (15,5%) пациентов; летальных исходов в основном периоде терапии в исследовании зарегистрировано не было. У двух пациентов на фоне терапии равулизумабом развилась менингококковая инфекция, несмотря на вакцинацию в соответствии с протоколом и местными рекомендациями. Пациенты выздоровели без последствий, один пациент продолжил лечение [3].

КСЭ-2024 пришел к выводу, что результаты основного периода исследования CHAMPION-NMOSD подтверждают эффективность и безопасность применения препарата равулизумаб у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Профиль безопасности соответствовал известному профилю безопасности равулизумаба и ингибиторов С5-компонента комплемента, в том числе при применении по другим показаниям. Пациенты, получающие равулизумаб, подвержены риску менингококковой инфекции, что является известным фактом для терапии ингибиторами С5-компонента комплемента [1, 38].

После анализа данных публикаций [1, 3, 5, 35], информации в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) равулизумаб (Ултомирис®)[1] и листке-вкладыше – информации для пациента о лекарственном препарате равулизумаб (Ултомирис®)[4] КСЭ-2024 согласовал профили пациентов, которым может быть рекомендован равулизумаб.

1. С целью предупреждения инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений равулизумаб может быть рекомендован для лечения следующих категорий пациентов с ЗСОНМ:

а) терапевтически наивные пациенты с 18 лет с высокоактивным ЗСОНМ с AQP4-IgG, как с рецидивирующим типом течения, так и с единственным клиническим эпизодом *(уровень убедительности рекомендации В, уровень достоверности доказательств 3)*; в отдельных случаях с учетом соотношения «польза/риск» и при наличии научного и/или клинического обоснования может быть рассмотрено назначение равулизумаба пациентам с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG без признаков высокой активности заболевания;

б) пациенты с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG, у которых зафиксирована резистентность к ритуксимабу *(уровень убедительности рекомендации В, уровень достоверности доказательств 3)*;

в) пациенты с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG, у которых зафиксирована резистентность к другим ППО с иным механизмом действия (кроме ритуксимаба) *(уровень убедительности рекомендации С, уровень достоверности доказательств 5)*; данная рекомендация касается резистентности к терапии азатиоприном, микофенолата мофетилом, сатрализумабом, тоцилизумабом;

г) пациенты с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG с непереносимостью терапии другими ППО и/или при развитии НЯ, связанных с лечением этими препаратами (кроме экулизумаба) *(уровень убедительности рекомендации С, уровень достоверности доказательств 5)*;

2. С учетом профиля безопасности равулизумаба и ингибиторов С5-компонента комплемента [1, 3, 38, 39] рекомендуется соблюдение следующего плана обследования и наблюдения за пациентом:

а) перед назначением равулизумаба:

– клиническое обследование пациента: исключение инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis*, установление наличия вакцинации против *Neisseria meningitidis*; поиск и санация очагов хронической инфекции; полный неврологический осмотр, оценка по шкалам РШСИ и ШЗСН; общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови; исследование уровня общего билирубина, мочевины, креатинина в крови; исследование мочи на хорионический гонадотропин для женщин с детородным потенциалом; общий (клинический) анализ мочи; определение в крови: антител M, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2, антигена (HbsAg) вируса гепатита В, антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В, антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита С, антител к бледной трепонеме в нетрепонемных тестах (RPR, РМП); рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном; МРТ головного мозга с контрастированием не позднее чем за 3 мес до начала терапии; вакцинация для профилактики менингококковой инфекции не позднее чем за 14 дней до начала терапии равулизумабом. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины включает введение двух доз с интервалом 3 мес, при этом вторая доза вакцины не влияет на начало терапии. Если доступна вакцина для профилактики менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* серогруппы В, она может вводиться одновременно с вакциной для профилактики менингококковой инфекции серогрупп A, C, W, Y; все пациенты должны быть ревакцинированы для профилактики менингококковой инфекции согласно существующим в Российской Федерации стандартам; если терапию равулизумабом необходимо начать быстрее с невозможностью соблюсти интервал в 14 дней, вакцинация проводится на фоне профилактического приема антибактериальной терапии в течение 14 дней со дня старта терапии равулизумабом; взрослым пациентам рекомендуются: амоксициллин 2 г/сут, или ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки, или рифампицин 450 мг/сут перорально;

[4]Листок-вкладыш – информация для пациента о лекарственном препарате Ултомирис® (равулизумаб) ЛП-№(001862)-(РГ-RU) от 28.09.2023 (переоформлено 21.10.2024), доступен на сайте: https://grls.rosminzdrav.ru

– информирование пациента о признаках менингококковой инфекции и действиях, которые следует предпринять, чтобы незамедлительно обратиться за медицинской помощью; предоставление карточки со списком симптомов менингококковой инфекции; вакцинация в соответствии с национальным календарем профилактических прививок;

б) на фоне терапии равулизумабом:

– перед инфузией – измерение артериального давления, частоты сердцебиения и частоты дыхания, термометрия общая; нагрузочная доза равулизумаба, вводимая в 1-й день, и поддерживающая доза, вводимая на 15-й день и далее 1 раз в 8 нед [дозы зависят от массы тела пациента: нагрузочная доза – 2400 мг (при массе тела ⩾40 и <60 кг), или 2700 мг (при массе тела ⩾ 60 и <100 кг), или 3000 мг (при массе тела ⩾100 кг), поддерживающая доза – 3000 мг (при массе тела ⩾40 и <60 кг), или 3300 мг (при массе тела ⩾60 и <100 кг), или 3600 мг (при массе тела ⩾100 кг); введение препарата осуществляется только способом непрерывного внутривенного введения (внутривенно капельно) длительностью в зависимости от массы тела пациента в соответствии с ОХЛП[1]]; наблюдение за всеми пациентами для выявления ранних признаков менингококковой инфекции или сепсиса; общий (клинический) анализ крови развернутый; анализ крови биохимический общетерапевтический; общий (клинический) анализ мочи на 2-й, 24-й неделе лечения и далее 1 раз в 6 мес; МРТ головного мозга с контрастированием 1 раз в 12 мес; рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном – 1 раз в 6 мес; во время терапии и в течение 8 мес после нее женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции; у беременных женщин применение равулизумаба может быть рассмотрено только после оценки соотношения риск/польза; грудное вскармливание следует прекратить на период лечения равулизумабом и не применять в течение 8 мес после него.

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

КСЭ-2024 посчитал целесообразным опубликовать обновленный алгоритм по назначению терапии ППО у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. При определении местоположения ППО в алгоритме лечения учитывались характеристики пациентов, включенных в базовые клинические исследования, их результаты с точки зрения эффективности и безопасности [2, 3, 10, 40, 41], данные ОХЛП [равулизумаб (Ултомирис®)[1], сатрализумаб (Энспринг®)[5], экулизумаб (Элизария®)[3]], результаты метаанализов [35, 36, 42, 43]. Обновленный алгоритм по назначению терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG представлен на рисунке.

КСЭ-2024 сформулировал основные рекомендуемые принципы назначения терапии ППО при ЗСОНМ, в том числе согласно обновленному алгоритму по лечению пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG с 18 лет (см. рисунок), а также комментарии к нему:

1. Перед назначением ППО при ЗСОНМ необходимо определить статус по AQP4-IgG, тип течения заболевания, категорию активности, вариант активного ЗСОНМ (если применимо) в соответствии с определениями, предложенными КСЭ-2024.

2. Терапевтически наивным пациентам при ЗСОНМ с AQP4-IgG с единственным клиническим эпизодом рекомендуются: а) при высокоактивном ЗСОНМ – равулизумаб, или ритуксимаб (off-label), или сатрализумаб; б) при активном ЗСОНМ без высокой активности – азатиоприн (off-label), или микофенолата мофетил (off-label), или ритуксимаб (off-label), или сатрализумаб.

3. Терапевтически наивным пациентам при ЗСОНМ с AQP4-IgG и рецидивирующим типом течения рекомендуются: а) при высокоактивном ЗСОНМ по количеству обострений: равулизумаб, или ритуксимаб (off-label), или экулизумаб; б) при высокоактивном ЗСОНМ по тяжести обострений: равулизумаб, или ритуксимаб (off-label), или сатрализумаб, или экулизумаб; в) при активном ЗСОНМ без высокой активности – азатиоприн (off-label), или микофенолата мофетил (off-label), или ритуксимаб (off-label), или сатрализумаб.

4. При назначении лечения терапевтически наивным пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG следует отдавать предпочтение моноклональным антителам.

5. Смену терапии по причине резистентности при ЗСОНМ следует проводить с учетом ее определений и сроков развития полного терапевтического эффекта препарата, предложенных КСЭ-2024 в данной публикации.

6. Следует проводить смену терапии при ЗСОНМ по причине непереносимости ППО и/или при развитии НЯ, связанных с лечением [1, 5].

7. В случае смены терапии пациентам с ЗСОНМ при резистентности к ППО и/или его непереносимости следует учитывать прежде всего имеющийся уровень доказательности, а в ряде случаев – принципиально иной механизм действия назначаемого препарата.

8. При выборе терапии пациентам с ЗСОНМ следует учитывать коморбидность [5].

9. Не следует менять терапию ППО при ЗСОНМ, если на ее фоне отсутствуют признаки активности, нет ее непереносимости или нежелательных реакций, даже если используются препараты off-label [4, 5, 26, 27].

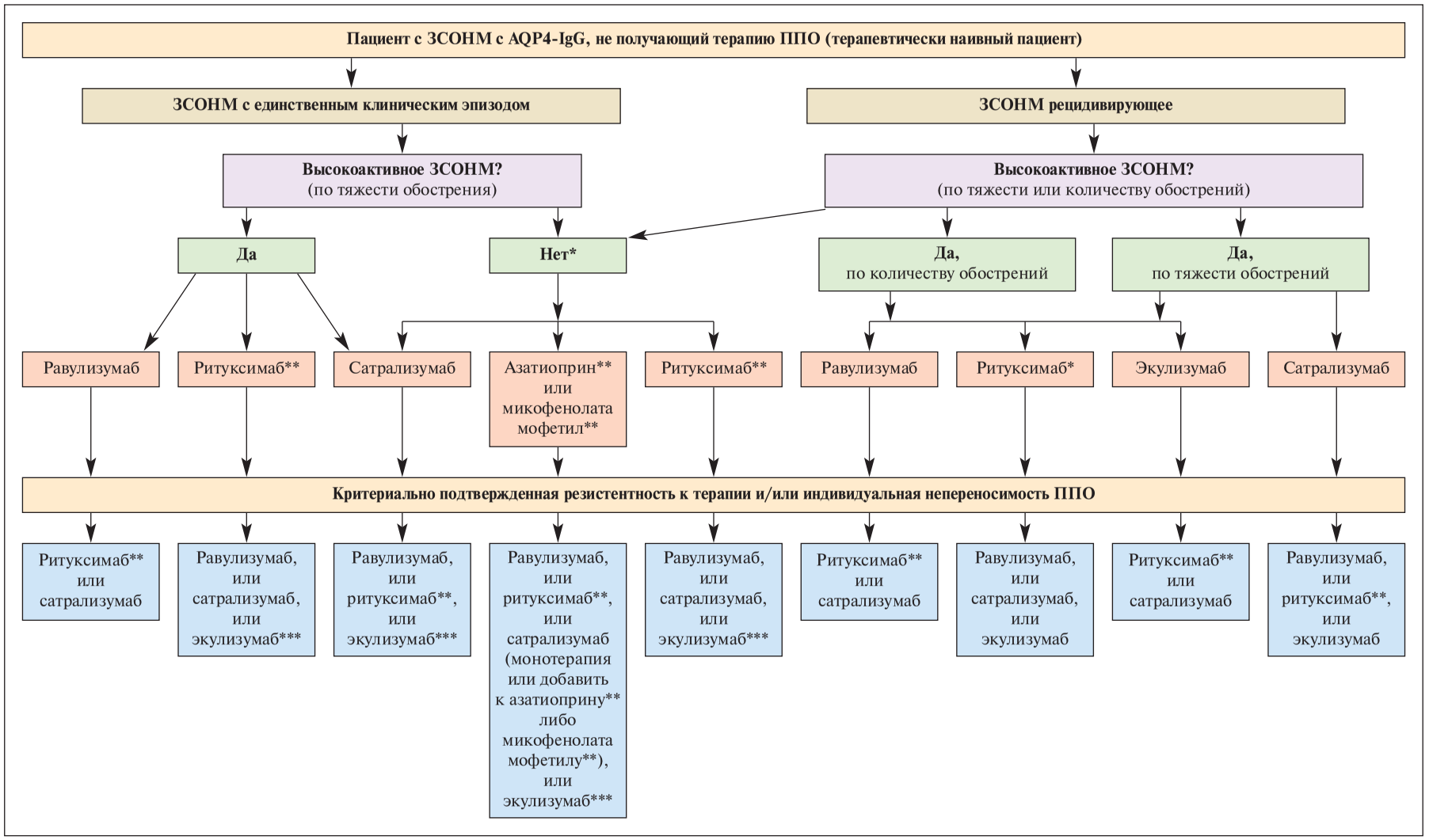
10. При наличии клинической целесообразности в качестве дополнительного лечения к основному ППО при ЗСОНМ до развития его эффекта при первичном назначении или смене терапии рекомендуется использование «малых доз» ГК перорально [1, 4, 16, 21, 26].

11. Назначение ППО при ЗСОНМ с AQP4-IgG вне представленного алгоритма возможно в отдельных случаях с учетом соотношения «польза/риск» (особенности клинической ситуации) и при наличии подтвержденного публикациями обоснования (научные данные, особенности клинической ситуации).

12. При лечении моноклональными антителами при ЗСОНМ следует отдавать предпочтение монотерапии [4, 5].

13. Терапия ППО при ЗСОНМ с AQP4-IgG должна быть непрерывной, за исключением случаев, когда при соотношении «польза/риск» начинают преобладать риски тяжелых НЯ.

[5]Общая характеристика лекарственного препарата Энспринг® (сатрализумаб) от 03.11.2023, регистрационное удостоверение ЛП-№(001314)-(РГ-RU) от 17.10.2022, доступна на сайте: https://www.roche.ru



Алгоритм первичного назначения и смены терапии ППО у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG с 18 лет.
Препараты в каждом из блоков представлены преимущественно в алфавитном порядке
в направлениях «сверху вниз» и «слева направо», но не в соответствии с последовательностью выбора.
**В отдельных случаях, с учетом соотношения польза/риск и при наличии обоснования (научные данные, особенности*
клинической ситуации), могут быть рекомендованы равулизумаб или экулизумаб (последний – после второго обострения).
***Не зарегистрированы по показанию ЗСОНМ в Российской Федерации. ***После второго обострения*
Algorithm for initial prescription and switching of medications for prevention of exacerbations in patients with NMOSD with AQP4-IgG aged 18 years and older.
Medications in the individual blocks are mainly listed in alphabetical order top to bottom and left to right, and not in accordance with the order of selection.
**In some cases, ravulizumab or eculizumab may be recommended (the latter after the second exacerbation), considering the risk-benefit ratio and with appropriate justification*
*(scientific data, specific characteristics of the clinical situation). **Not authorized in the RussianFederation for the indication of NMOSD. ***After the second exacerbation*

Заключение

КСЭ-2024 на основании приведенной в данной публикации информации считает:

1. Знание и использование рекомендуемой терминологии будут способствовать формированию единого подхода при ведении пациентов с ЗСОНМ в Российской Федерации.

2. Приведенная новая информация и уточнения в вопросах лечения обострений должны способствовать усовершенствованию оказания медицинской помощи при ЗСОНМ.

3. Обновленный алгоритм назначения терапии ППО у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG с 18 лет позволит стандартизировать подходы в терапии пациентов с данным диагнозом.

4. Равулизумаб – высокоэффективный препарат для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Согласование профилей пациентов, которым может быть рекомендован равулизумаб, плана наблюдения за ними, определение положения равулизумаба в алгоритме назначения терапии ППО являются важными шагами для формирования структурированного подхода при выборе лечения ЗСОНМ с AQP4-IgG.

5. Предложенные тезисы по лечению обострений ЗСОНМ и их предупреждению при ЗСОНМ с AQP4-IgG носят рекомендательный характер. Итоговое решение при назначении терапии принимает лечащий врач при анализе соотношения «польза/риск», с учетом особенностей клинической ситуации и приводя обоснованные аргументы, которые способствовали принятию решения.

6. Необходимо утверждение клинических рекомендаций, регламентирующих единые подходы к диагностике, терапии и маршрутизации пациентов с ЗСОНМ в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдошенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148
[Krasnov VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].

2. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, et al. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAkuraSky and SAkuraStar. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Dec 8;10(1):e200071. doi: 10.1212/NXI.0000000000200071

3. 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.

4. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, 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 II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2024 Jan;271(1):141-76. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z. Epub 2023 Sep 7. Erratum in: *J Neurol*. 2024 Jun;271(6):3702-7. doi: 10.1007/s00415-024-12288-2

5. Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 May 31;10(4):e200124. doi: 10.1212/NXI.0000000000200124

6. Nakashima I, Nakahara J, Yokote H, et al. Long-term safety and effectiveness of eculizumab in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a 2-year interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Jun 30;16:17562864231181177. doi: 10.1177/17562864231181177

7. Nakashima I, Nakahara J, Yasunaga H, et al. Real-world management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using satralizumab: Results from a Japanese claims database. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Apr;84:105502. doi: 10.1016/j.msard.2024.105502. Epub 2024 Feb 12.

8. 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.

9. Pandit L, Mustafa S. Spontaneous remission lasting more than a decade in untreated AQP4 antibody-positive NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 May 2;4(4):e351. doi: 10.1212/NXI.0000000000000351

10. 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.

11. Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinicchi JP, et al. Treatment strategies and responses for attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder: A real-world retrospective cohort study. *J Neurol Sci*. 2024 Jul 15;462:123099. doi: 10.1016/j.jns.2024.123099. Epub 2024 Jun 14.

12. Степанова АД, Евдошенко ЕП, Шумилина МВ и др. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РСШИ) на русском языке для пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;45(1):41-9. doi: 10.17116/medtech20234501141
[Stepanova AD, Evdoshenko EP, Shumilina MV, et al. Validation of Russian-language version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with multiple sclerosis in the Russian Federation. *Mediczinskie tekhnologii. Oczenka i vy'bor = Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;45(1):41-9. doi: 10.17116/medtech20234501141 (In Russ.)].

13. Краснов ВС, Прахова ЛН, Тотолян НА. Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):69-76. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76
[Krasnov VS, Prakhova LN, Totolyan NA. Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):69-76. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76 (In Russ.)].

14. Ma X, Kermode 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.

15. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylpred-

nisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Feb;38:101506. doi: 10.1016/j.msard.2019.101506. Epub 2019 Nov 6.

16. 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

17. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26.

18. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Sep 26;5(6):e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504

19. Demuth S, Guillaume M, Bourre B, et al; NOMADMUS Study Group. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study. *J Neuroinflammation*. 2022 Mar 2;19(1):62. doi: 10.1186/s12974-022-02420-2

20. Sepulveda M, Armangue T, Sola-Valls N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 14;3(3):e225. doi: 10.1212/NXI.0000000000000225

21. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014

22. Wang X, Chen X, Zhu C, et al. A multifacet comparative analysis of neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with seropositive and seronegative AQP4-IgG. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13100. doi: 10.1097/MD.0000000000013100

23. Chu F, Shi M, Liu C, Zhu J. Discrepancy in clinical and laboratory profiles of NMOSD patients between AQP4 antibody positive and negative: can NMOSD be diagnosed without AQP4 antibody? *Clin Exp Immunol*. 2023 Oct 13;213(3):363-70. doi: 10.1093/cei/uxad053

24. Wu Y, Geraldes R, Jurynczyk M, Palace J. Double-negative neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2023 Oct;29(11-12):1353-62. doi: 10.1177/13524585231199819. Epub 2023 Sep 23.

25. Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Nov 22;7(1):e640. doi: 10.1212/NXI.0000000000000640

26. 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. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428. Epub 2020 Jul 29. Erratum in: *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul;52:103026. doi: 10.1016/j.msard.2021.103026

27. 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 Therapiein der Neurologie. Available at: www.dgn.org/leitlinien

28. Kumawat BL, Choudhary R, Sharma CM, et al. Plasma Exchange as a First Line Therapy in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019 Oct-Dec;22(4):389-94. doi: 10.4103/aian.AIAN_365_19. Epub 2019 Oct 25.

29. Lim YM, Pyun SY, Kang BH, et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2013 Aug;19(9):1216-8. doi: 10.1177/1352458512471875. Epub 2012 Dec 21.

30. 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.

31. Qin C, Tao R, Zhang SQ, et al. Predictive Factors of Resistance to High-Dose Steroids Therapy in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2020 Nov 12;11:585471. doi: 10.3389/fneur.2020.585471

32. Elsone L, Panicker J, Mutch K, et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(4):501-4. doi: 10.1177/1352458513495938. Epub 2013 Aug 28.

33. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler*. 2007 Sep;13(8):968-74. doi: 10.1177/1352458507077189. Epub 2007 Jul 10.

34. Takai Y, Kuroda H, Misu T, et al. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr;49:102750. doi: 10.1016/j.msard.2021.102750. Epub 2021 Jan 22.

35. Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, et al. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2024 Jun;13(3):535-49. doi: 10.1007/s40120-024-00597-7. Epub 2024 May 9. Erratum in: *Neurol Ther*. 2024 Aug;13(4):1313-4. doi: 10.1007/s40120-024-00638-1

36. Aungsumart S, Youngkong S, Dejthevaporn C, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 Apr 4;14:1166490. doi: 10.3389/fneur.2023.1166490

37. Ortiz S, Pittock SJ, Berthele A, et al. Immediate and sustained terminal complement inhibition with ravulizumab in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol*. 2024 Jan 31;15:1332890. doi: 10.3389/fneur.2024.1332890

38. Брико НИ, Намазова-Баранова ЛС, Королева ИС и др. 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. [Briko NI, Namazova-Baranova LS, Koroleva IS, et al. 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.)].

39. Gomez-Cibeira E, Ivanovic-Barbeito Y, Gutierrez-Martinez E, et al. Eculizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2016 Jan 26;86(4):399-400. doi: 10.1212/WNL.0000000000002312. Epub 2015 Dec 30.

40. 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

41. 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

42. 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

43. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, et al. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2022 Mar;11(1):123-35. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8. Epub 2021 Nov 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.09.2024/30.11.2024/01.12.2024

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.

Краснов В.С. https://orcid.org/0000-0002-9769-447X
Власов Я.В. https://orcid.org/0000-0001-9110-8313
Евдошенко Е.П. https://orcid.org/0000-0002-8006-237X
Коробко Д.С. https://orcid.org/0000-0002-7938-3782
Матсон М.Д. https://orcid.org/0000-0002-7261-6037
Нилов А.И. https://orcid.org/0000-0003-4489-3800
Соколова А.А. https://orcid.org/0000-0001-5258-0017
Тотолян Н.А. https://orcid.org/0000-0002-6715-8203
Хачанова Т.В. https://orcid.org/0000-0002-4943-4630
Шумилина М.В. https://orcid.org/0000-0001-7439-2690
Давыдовская М.В. https://orcid.org/0000-0002-8294-0893