

Возможности терапии при заболеваниях спектра оптиконевромиелита

Е.С. Новикова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Екатерина Сергеевна Новикова novikova.ekserg@yandex.ru

Заболевания спектра оптиконевромиелита – редкие хронические аутоиммунные воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Учитывая, что нарастание неврологического дефицита при заболеваниях спектра оптиконевромиелита обусловлено преимущественно повторяющимися обострениями, задачи фармакотерапии включают купирование рецидивов и предупреждение их развития. Информация о показаниях к назначению терапии и потенциальных побочных эффектах препаратов необходима для четкой оценки потенциальных преимуществ и рисков для пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита в каждом индивидуальном случае.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита, антитела к миелинолигодендроцитарному гликопротеину, антитела к аквапориному 4, интерлейкин 6, анти-B-клеточная терапия

Для цитирования: Новикова Е.С. Возможности терапии при заболеваниях спектра оптиконевромиелита. Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):49–58. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-49-58.

Possibilities of therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders

E.S. Novikova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Ekaterina Sergeevna Novikova novikova.ekserg@yandex.ru

Neuromyelitis optica spectrum disorders are rare chronic autoimmune inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Considering that the increase in neurological deficit in neuromyelitis optica spectrum disorders is mainly due to repeated exacerbations, the goals of pharmacotherapy are represented by the relief of relapses and the prevention of their development. Information about indications for therapy and side effects is necessary to identify the benefits and risks for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders in each individual case.

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorders, antibodies to myelinoligodendrocyte glycoprotein, antibodies to aquaporin 4, interleukin 6, anti-B-cell therapy

For citation: Novikova E.S. Possibilities of therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):49–58. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-49-58.

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – редкие хронические аутоиммунные воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (ЦНС). Тяжесть течения обусловлена, как правило, повторяющимися аутоиммунными атаками на белок водного канала аквапорина 4 (AQP4), максимально экспрессируемый в первую очередь в области зрительных нервов и спинного

мозга. Для большинства пациентов характерно рецидивирующее, а не монофазное течение. Обострения часто приводят к слепоте и выраженным парезам, тяжелое обострение может закончиться летально. Среди демиелинизирующих заболеваний ЦНС ЗСОНМ менее распространены, чем рассеянный склероз, и отличаются высокоспецифическим серологическим биомаркером – иммуноглобулином G к AQP4 (AQP4-IgG),

выявляемым у 70–80 % пациентов. Поскольку нарастание инвалидизации обусловлено именно тяжестью повторяющихся обострений, основная цель терапии – избежать серьезных инвалидизирующих аутоиммунных атак у пациентов с ЗСОНМ [34].

В большинстве случаев ЗСОНМ ассоциированы с образованием антител к AQP4, однако не менее чем у 10–20 % пациентов с ЗСОНМ не выявляются аутоантитела этого типа. Исследования показали, что у данной подгруппы больных, а также у пациентов с изолированным поперечным миелитом или оптическим невритом выявлялись IgG-антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG). В части случаев не удается выявить какой-либо биомаркер – такие пациенты относятся к серонегативным [31].

Патогенез. В основе заболевания лежит хронический аутоиммунный процесс. Считается, что у AQP4-положительных пациентов AQP4-IgG проникает в ЦНС путем эндотелиального трансцитоза или в области повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и связывается с белком трансмембранных водных каналов AQP4 (наиболее распространенными изоформами AQP4 в ЦНС являются M1 и M23, и их относительное количество может вносить вклад в различия по характеру поражения и тяжести заболевания), расположенным на мембране ножек астроцитов, участвующих вместе с капиллярами в формировании ГЭБ, а также на эпендимных клетках ЦНС. Это приводит к повреждению астроцитов, преимущественным механизмом которого служит комплемент-опосредованная цитотоксичность: AQP4-IgG относится к подклассу IgG1, который активирует систему комплемента. Активация комплемента приводит к образованию мембраноатакующего комплекса, опосредующего цитотоксическое действие на астроциты путем образования пор на клеточной мембране (комплементзависимая цитотоксичность). Также формируются продукты активации комплемента, такие как C3a и C5a, которые усиливают нейровоспаление за счет своих хемотаксических эффектов с инфильтрацией нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов в ткани ЦНС, а также за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности. При нормальном состоянии в ЦНС отсутствует инициатор каскада комплемента C1q. Следовательно, первоначальное проникновение AQP4-IgG в ЦНС и связывание с астроцитарным AQP4 не активируют комплемент. Независимые от комплемента механизмы важны для патофизиологии ЗСОНМ, особенно для раннего развития повреждений. Взаимодействие AQP4-IgG с астроцитами приводит к усилению регуляции и секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления и окислительного стресса. Эти воспалительные медиаторы могут приводить к активации и пролиферации микроглии,

активации макрофагов и инфильтрации нейтрофилов/эозинофилов, наблюдаемой в пораженных тканях ЦНС. Выраженная активация микроглии наблюдается в области *area postrema*, других областях ствола мозга и очагах поражения спинного мозга у пациентов с ЗСОНМ. Активированная микроглия и макрофаги экспрессируют рецепторы Fc для связывания IgG. Связывание рецепторов Fc с частью Fc AQP4-IgG, связанной с астроцитами, запускает высвобождение цитотоксических соединений и дополнительный астроцитарный фагоцитоз. Связывание AQP4-IgG с астроцитами увеличивает проницаемость ГЭБ, что приводит к дегрануляции естественных клеточных киллеров и дополнительному цитотоксическому воздействию на астроциты. Последующее разрушение ГЭБ и секреция провоспалительных цитокинов [47] и хемокинов приводят к привлечению гранулоцитов, макрофагов и эозинофилов, которые в дальнейшем разрушают ГЭБ и вторично повреждают олигодендроциты (которые не экспрессируют AQP4), вызывая демиелинизацию, потерю нейронов и т.д. [23, 31]. Одним из цитокинов, выделяемых поврежденными клетками, является интерлейкин 6 (ИЛ-6) – первичный регулятор острого и хронического воспаления, способствующий возникновению и поддержанию различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний. ИЛ-6 может влиять на активность заболевания при ЗСОНМ, способствуя выживанию плазмобластов и таким образом стимулируя секрецию AQP4-IgG, а также снижая целостность и функциональность ГЭБ и увеличивая дифференцировку и активацию провоспалительных Т-лимфоцитов. Получены данные, что уровень ИЛ-6 достоверно повышен в цереброспинальной жидкости и сыворотке пациентов с ЗСОНМ [27,36,48]. Количество ИЛ-6 коррелирует с уровнем AQP4-IgG и уровнем глиального фибриллярного белка – индикатора повреждения астроцитов [49]. В одном из исследований концентрация ИЛ-6 в цереброспинальной жидкости, равная 7,8 пг/мл, была предложена в качестве оптимального порогового значения для диагностики ЗСОНМ [50]. Показано, что ингибирование ИЛ-6 улучшает контроль над заболеванием. Следовательно, рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6R) представляет собой многообещающую терапевтическую мишень для предотвращения рецидивов ЗСОНМ.

Хотя этиология и механизмы, запускающие продукцию аутоантител к AQP4 при ЗСОНМ, окончательно неясны, В-клетки определенно играют важную роль в патофизиологии. Производство патогенных высокоаффинных AQP4-IgG требует наличия В-клеток памяти, аутореактивных по отношению к AQP4, для последующей дифференциации в плазмобласты и зрелые плазматические клетки (клетки, секретирующие антитела), которые будут продуцировать AQP4-IgG. Было показано, что в периферической крови пациентов с ЗСОНМ, сероположительных по AQP4-IgG,

увеличивается количество плазмобластов. Поскольку ритуксимаб (off-label) эффективен у пациентов с ЗСОНМ без значительного падения сывороточных титров AQP4-IgG, В-клетки, вероятно, вносят вклад в патофизиологию ЗСОНМ посредством других механизмов. Данные механизмы включают секрецию провоспалительных цитокинов и презентацию антигена для активации Т-клеток путем представления аутоантигена через главный комплекс гистосовместимости класса II с последующим развитием Т-клеток в AQP4-аутореактивные CD4+-Т-фолликулярные вспомогательные клетки [31].

Заболевание спектра оптиконевромиелита с антителами к MOG клинически характеризуется преимущественным поражением зрительного нерва и спинного мозга во время обострений. На его долю приходится до 40 % пациентов с ЗСОНМ, которые являются серонегативными в отношении антител к AQP4. Однако в отличие от AQP4, который является астроцитарным белком, MOG экспрессируется на внешней поверхности миелина в ЦНС. Таким образом, иммуноопосредованные атаки против MOG, по-видимому, несут в первую очередь демиелинизирующий характер по сравнению с AQP4-сероположительным ЗСОНМ [7, 40].

Критерии диагностики. Сероположительность IgG к AQP4 в контексте воспалительного поражения ЦНС во время обострения, особенно в области зрительного нерва или спинного мозга, — это все, что требуется для подтверждения диагноза ЗСОНМ на основе новейших клинических критериев. Серонегативность для IgG к AQP4 требует соответствия различным дополнительным критериям [54].

Диагностические критерии ЗСОНМ. Идентификация AQP4-IgG в 2004 г. значительно облегчила дифференциацию ЗСОНМ от рассеянного склероза [33]. В 2006 г. выявление AQP4-IgG было включено в пересмотренные критерии диагностики ЗСОНМ [54]. Предпочтительным методом лабораторной идентификации является определение антител к AQP4 методом клеточной презентации антигена, обладающим наибольшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с иммуноферментным анализом [24, 41].

Диагностические критерии ЗСОНМ с AQP4-IgG:

- 1) по крайней мере 1 клиническое проявление;
- 2) положительный тест на AQP4-IgG с использованием наилучшего доступного метода обнаружения;
- 3) исключение альтернативного диагноза.

Диагностические критерии для ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ с неизвестным статусом AQP4-IgG:

- 1) по крайней мере 2 основных клинических проявления, возникшие в результате одного или нескольких обострений и отвечающие всем следующим требованиям:
 - а) по крайней мере 1-м основным клиническим проявлением должен быть оптический неврит,

острый распространенный поперечный миелит или синдром area postrema;

- б) диссеминация в пространстве (2 или более различных клинических проявлений);
 - с) выполнение дополнительных требований к магнитно-резонансной томограмме (МРТ), если это применимо;
- 2) отрицательные тесты на AQP4-IgG с использованием наилучшего доступного метода обнаружения или в случае, когда тестирование недоступно;
 - 3) исключение альтернативного диагноза.

Основные клинические проявления:

- 1) оптический неврит;
- 2) острый миелит;
- 3) синдром area postrema: эпизод необъяснимой икоты или тошноты и рвоты;
- 4) острый стволовой синдром;
- 5) симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный синдром с ЗСОНМ-типичными очагами поражения на МРТ;
- 6) церебральный синдром с ЗСОНМ-типичными зонами поражения головного мозга на МРТ.

Дополнительные требования к МРТ для ЗСОНМ без AQP4-IgG и ЗСОНМ с неизвестным AQP4-IgG статусом:

- 1) оптический неврит: требуется МРТ головного мозга, демонстрирующая нормальные результаты либо только неспецифические изменения белого вещества, или МРТ зрительного нерва с T2-гиперинтенсивным очаговым поражением или накоплением контрастного препарата в режиме T1-взвешенных изображений, распространяющимся на более чем 1/2 длины зрительного нерва или вовлекающим хиазму;
- 2) острый миелит: требуется ассоциированное интрамедуллярное поражение на МРТ, распространяющееся на 3 или более смежных сегментов (распространенный поперечный миелит), или 3 или более смежных сегментов фокальной атрофии спинного мозга у пациентов с острым миелитом в анамнезе;
- 3) синдром area postrema: требуется ассоциированное поражение дорсального отдела продолговатого мозга/area postrema;
- 4) острый стволовой синдром: требуется наличие периепендимального поражения в области ствола мозга.

Лечение ЗСОНМ. Учитывая, что прогрессирование инвалидизации при ЗСОНМ в значительной степени связано с последствиями повторяющихся обострений, цели фармакотерапии состоят в эффективном купировании обострений (включая самый первый эпизод) и предотвращении будущих рецидивов.

Информация о показаниях к назначению терапии и потенциальных побочных эффектах лекарств необходима для четкой оценки потенциальных

преимуществ и рисков для пациентов с ЗСОНМ в каждом индивидуальном случае. Особые состояния, такие как беременность и коморбидность других аутоиммунных заболеваний, требуют дополнительной заботы и тщательного ухода. Будущие направления терапии, вероятно, будут включать идентификацию клинически полезных биомаркеров для прогнозирования рецидива и мониторинга терапевтического ответа, а также разработку эффективных лекарств с минимальными побочными эффектами, особенно оппортунистических инфекций, осложненных длительной иммуносупрессией.

Терапия обострений. Быстрое и эффективное лечение обострений имеет решающее значение для ускорения выздоровления, уменьшения неврологического дефицита и улучшения функционального результата. В табл. 1 представлены основные доступные методы лечения обострений ЗСОНМ [42, 48].

Терапия обострения заболевания осуществляется высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС): метилпреднизолон 1000 мг/сут внутривенно капельно от 5 до 7 сут с последующим переводом на пероральный прием преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут.

Недавние исследования показали, что внутривенное введение метилпреднизолона может улучшить остроту зрения и сохранить толщину слоя нервных волокон сетчатки при оптическом неврите, связанном с ЗСОНМ, а отсрочка лечения ГКС связана с неблагоприятными исходами (в отношении нарушения зрения) [37].

В случае неэффективности внутривенного введения глюкокортикостероидов (при отсутствии клинического улучшения после 3 дней пульс-терапии) необходимо проведение сеансов плазмафереза (максимально до 7 сеансов через день), рекомендуемый объем замещаемой плазмы крови составляет 30–35 мл/кг массы тела пациента во время каждого сеанса [4]. Возможные побочные эффекты плазмафереза включают инфекции, ассо-

циированные с установкой катетера, гипотензию, коагулопатии и электролитные нарушения.

Имуносорбция – метод из области терапевтического афереза, альтернативный плазмаферезу в тех случаях, когда плазмаферез противопоказан или недоступен. Во время иммуносорбции фракция плазмы отделяется и затем проходит колонку экстракорпорального контура, в котором в качестве иммуносорбентов используются триптофан или протеин А. Этот процесс обеспечивает быстрое удаление иммуноглобулинов и компонентов комплемента, в то время как альбумин и факторы свертывания сохраняются [13].

Терапия внутривенными иммуноглобулинами иногда рассматривается как вариант лечения при обострениях ЗСОНМ, особенно у пациентов с противопоказаниями к терапии ГКС и применению афереза. Возможные механизмы иммуномодулирующего действия внутривенных иммуноглобулинов включают блокаду клеточных рецепторов, нейтрализацию цитокинов, компонентов и аутоантител, а также модуляцию иммунных эффекторных клеток [47].

Предотвращение обострений. В течение длительного времени с целью предотвращения рецидивов обострений использовалась иммуносупрессивная терапия off-label, поскольку ранее была показана эффективность некоторых из препаратов при других аутоиммунных заболеваниях, опосредованных наличием антител. Примерами таких препаратов могут сузить ритуксимаб, микофенолата мофетил, азатиоприн и преднизолон. Консенсусные рекомендации по лечению были основаны на нескольких наблюдательных клинических исследованиях, в которых отсутствовали маскирующие или контрольные группы; тем не менее все эти исследования показали, что подавление иммунитета в целом предотвращает рецидивы по сравнению с отсутствием иммунодепрессантов.

Таблица 1. Основные доступные методы лечения обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита

Table 1. The main available methods of treatment of exacerbations of neuromyelitis optica spectrum disorder

Препарат/метод лечения Drug/method	Доза, курс Dose, course
Метилпреднизолон Methylprednisolone	1000 мг внутривенно капельно № 5–7 1000 mg intravenous drip No. 5–7
Плазмаферез Plasmapheresis	Рекомендуемый объем замещаемой плазмы крови 30–35 мл/кг массы тела пациента во время каждого сеанса (максимально до 7 процедур) The recommended volume of blood plasma to be replaced is 30–35 ml/kg of the patient's body weight during each session (up to a maximum of 7 procedures)
Внутривенное введение иммуноглобулина Intravenous immunoglobulin	0,4 г/кг/сут в течение 5 дней 0.4 g/kg/day for 5 days
Имуносорбция Immunosorption	См. в тексте статьи See in the text of the article

Открытие антител к AQP4 инициировало исследование механизмов, посредством которых происходит повреждение астроцитов, что в итоге привело к идентификации важнейших иммунологических мишеней, среди которых система терминального компонента, рецептор ИЛ-6 и В-клетки. В табл. 2 представлены основные препараты, доступные для предотвращения обострений ЗСОНМ.

Глюкокортикостероиды. Как правило, пероральный прием ГКС сочетается с использованием одного из иммуносупрессивных препаратов. Цель применения ГКС – стабилизация состояния пациента с дальнейшей постепенной отменой гормональной терапии и предотвращение появления побочных эффектов (гипертония, сахарный диабет, остеопороз, синдром Кушинга, повышенный риск инфекционных заболеваний; редкие побочные эффекты – эйфория и психоз) [4].

Азатиоприн (off-label) – препарат из группы антиметаболитов, аналог пурина, который блокирует синтез ДНК в особенно быстро пролиферирующих В- и Т-лим-

фоцитах и таким образом осуществляет иммуносупрессию; применялся ранее в качестве одного из препаратов 1-й линии для лечения ЗСОНМ. Азатиоприн начинают принимать в дозе 25–50 мг/сут и постепенно повышают дозу до 2,5–3,0 мг/кг/сут. Для достижения эффекта может потребоваться 4–6 мес, и в этот период обычно требуется дополнительный пероральный ГКС (как правило, преднизолон в дозе 1 мг/кг/день). Из нежелательных явлений – панцитопения, лекарственный гепатит. Один из наиболее опасных побочных эффектов – развитие лимфомы [21].

Микофенолата мофетил (off-label) – обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, которая участвует в синтезе гуанозиновых нуклеотидов, обратимо ингибирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Препарат назначается для перорального приема (1–3 г/сут) и, как правило, применяется в случае плохой переносимости азатиоприна. Из нежелательных явлений наиболее часто отмечаются головная боль, запоры, выпадение волос, диарея, боль в животе и лейкопения,

Таблица 2. Основные препараты, доступные для предотвращения обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита

Table 2. The main drugs available for the prevention of exacerbations of neuromyelitis optica spectrum disorder

Группа Group	Препараты Drugs
Иммунодепрессанты Immunosuppressants	Глюкокортикостероиды Азатиоприн (off-label) Микофенолата мофетил (off-label) Метотрексат (off-label) Циклоспорин А (off-label) Такролимус (off-label) Митоксантрон (off-label) Циклофосфамид (off-label) Glucocorticosteroids Azathioprine (off-label) Mycophenolate mofetil (off-label) Methotrexate (off-label) Cyclosporin A (off-label) Tacrolimus (off-label) Mitoxantrone (off-label) Cyclophosphamide (off-label)
Анти-В-клеточная терапия Anti-B cell therapy	Ритуксимаб (off-label) Инебилизумаб Rituximab (off-label) Inebilizumab
Препараты, блокирующие рецепторы ИЛ-6 IL-6 receptor blockers	Сатрализумаб Тоцилизумаб (off-label) Satralizumab Tocilizumab (off-label)
Препараты, блокирующие действие системы компонента Complement inhibitors	Экулизумаб Eculizumab
Внутривенные иммуноглобулины Intravenous immunoglobulins	–

также зафиксировано тератогенное действие препарата [43,47].

Циклофосфамид. Циклофосфамид (off-label) – неспецифический иммуносупрессивный препарат алкилирующего типа действия, влияющий на функции как Т-, так и В-клеток. Данные литературы относительно рекомендуемой дозы препарата разнятся от 7 до 25 мг/кг каждый месяц в течение 6 мес. Целесообразно рассматривать данный вид терапии при ассоциации ЗСОНМ с системной красной волчанкой, синдромом Шегрена. Из нежелательных явлений – геморрагический цистит, тошнота, диарея, лейкопения [43].

Циклоспорин А и такролимус. Циклоспорин А (off-label) вызывает ингибирование транслокации факторов транскрипции, что приводит к снижению активации транскрипции ИЛ-2, TNF α , ИЛ-3, ИЛ-4, CD40, GM-CSF и IFN γ и, в конечном счете, к снижению пролиферации Т-клеток. Тремор, гипертония и нефротоксичность являются значимыми побочными эффектами циклоспорина А. Такролимус, препарат с аналогичными механизмами действия, приводит к ингибированию передачи сигнала Т-лимфоцитами и транскрипции ИЛ-2 [43].

Метотрексат (off-label) проявляет свою иммуносупрессивную активность за счет ингибирования дигидрофолатредуктазы, что приводит к повышенной чувствительности Т-клеток к апоптозу, благодаря чему достигается противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Применяется в комбинации с преднизолоном: средняя доза метотрексата составляет от 17,5 до 50 мг/нед внутривенно, преднизолон назначается из расчета 1 мг/кг/сут. Цитопения, включая панцитопению, и дозозависимая гепатотоксичность, приводящая к жировой болезни печени, фиброзу и даже циррозу, являются важными осложнениями терапии данным препаратом [47].

Митоксантрон (off-label) – синтетический противоопухолевый препарат, который интеркалирует с ДНК, вызывая одно- и двухцепочечные разрывы, подавляет репарацию ДНК посредством ингибирования топоизомеразы II, таким образом снижая Т- и В-клеточный иммунитет. Митоксантрон в дозе 12 мг/м² площади поверхности тела вводят внутривенно капельно медленно ежемесячно в течение 3–6 мес с последующими инфузиями 6–12 мг/м² каждые 3 мес. Максимальная кумулятивная доза митоксантрона составляет 100–120 мг/м² площади поверхности тела. Митоксантрон – достаточно токсичный препарат, при его применении существует риск развития агранулоцитоза, кардиомиопатии, оппортунистических инфекций. У женщин возможно развитие аменореи. Также существует риск развития острого лейкоза, поэтому применение данного препарата требует особенно тщательного контроля за нежелательными явлениями. Учитывая ограниченность применения данного метода, целесообразно рассматривать его назначение в качестве терапии

2-й линии, когда другие методы лечения оказались недостаточно эффективными [43].

Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к С5-компоненту комплемента. Данный препарат первым был официально зарегистрирован для терапии ЗСОНМ с наличием антител к AQP4. Система комплемента играет важную роль в иммунопатогенезе ЗСОНМ, что было подтверждено рядом исследований. Экулизумаб ингибирует концевой белок комплемента (С5), предотвращая его расщепление на субъединицы С5а и С5b, оказывающие провоспалительное действие и ответственные за формирование мембраноатакующего комплекса [26, 46, 51]. В ходе клинических испытаний препарата было показано уменьшение риска обострений. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей, головная боль и назофарингит. Рекомендовано принимать 900 мг препарата каждую неделю в течение первых 4 нед, далее 1200 мг каждые 14 дней посредством внутривенной инфузии (время инфузии в среднем составляет от 25 до 45 мин). Применение экулизумаба ассоциировано с повышенным риском развития менингококковой инфекции, поэтому перед началом терапии все пациенты должны пройти вакцинацию [23, 34].

Анти-В-клеточная терапия. Растущее количество информации о роли В-клеток в адаптивном иммунном ответе делает В-клетки важной терапевтической мишенью при аутоиммунных заболеваниях. Анти-В-клеточная терапия занимает все более значительное место в патогенетическом лечении демиелинизирующих заболеваний ЦНС, являясь важным составляющим компонентом препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Наиболее активно внедряются антитела к CD20-дифференцировочному рецептору на поверхности В-клеток [19, 23].

Ритуксимаб (off-label) – химерное моноклональное антитело, нацеленное на CD20, первоначально разработанное для лечения В-клеточной лимфомы. Применение ритуксимаба быстро приводит к заметному истощению пула CD20+ В-клеток из-за опосредованной комплементом и клетками цитотоксичности [16]. CD20 представляет собой активированный гликозилированный трансмембранный фосфопротеин, экспрессия которого начинается несколько позже и теряется несколько раньше во время развития и дифференцировки В-клеток, чем экспрессия CD19. CD20 участвует в активации, дифференцировке и транспорте кальция В-клеток, а дефицит CD20 у человека приводит к снижению способности вызывать ответ В-клеток на независимые от Т-клеток антигены.

Ритуксимаб (off-label) рекомендован в качестве поддерживающей терапии 1-й линии при ЗСОНМ в рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ 2010 г. [43] и рекомендациях 2014 г.

исследовательской группы по ЗСОНМ NEMOS [47]. При ЗСОНМ нет стандартизированного протокола лечения ритуксимабом, и в клинической практике его применение определяется опытом отдельного невролога и центра. Существует общее мнение, что фаза индукции должна состоять из инфузии 2 г в виде 2 доз по 1 г с интервалом 2 нед или 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед. Подходы к поддерживающей терапии противоречивы — в разных центрах применяются разные протоколы [39, 57].

Известно, что старт анти-В-клеточной терапии сопряжен с риском обострения заболевания, поэтому целесообразно проводить инфузию ритуксимаба на фоне перорального приема ГКС. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: инфузионные реакции разной степени выраженности, лейкопения, инфекции мочевыделительной системы и верхних дыхательных путей [15].

Инебилизумаб (препарат не зарегистрирован в РФ для терапии ЗСОНМ) — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору CD19+-В-лимфоцитов, препарат был зарегистрирован для терапии ЗСОНМ с AQP4-IgG. CD19 представляет собой трансмембранный гликопротеин I типа, который принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Он экспрессируется на ранних про-В-клетках, поздних про-В-клетках, В-клетках памяти, плазмобластах и некоторых плазматических клетках, последние из которых являются основным клеточным источником защитных, высокоспецифичных антител, а также аутоантигенспецифических антител. CD19 влияет на активацию и дифференцировку В-лимфоцитов посредством модуляции передачи сигналов рецепторов на В-лимфоцитах. CD19 важен для установления оптимизированных иммунных ответов путем модуляции антигеннезависимого развития В-клеток и индуцированной иммуноглобулином активации В-лимфоцитов. Дефицит CD19 у экспериментальных животных и людей приводит к нарушению гуморальных реакций и общей повышенной восприимчивости к инфекции [22]. Применение инебилизумаба оказывает иммуносупрессивное действие путем влияния на В-клетки, а также ингибирующее действие на синтез и секрецию AQP4-IgG секретирующими антителами клетками. Инебилизумаб вводится внутривенно капельно 1 курс в 1-й и 15-й день суммарно 600 мг, при этом во время 1 курса с целью предотвращения развития обострения дополнительно назначается гормональная терапия. Поскольку истощение В-клеток может быть связано с обострением в начале лечения, целесообразно назначение перорального преднизолона 20 мг/сут или эквивалентного ГКС в период с 1-го по 14-й день с постепенным снижением дозы до 21-го дня, чтобы свести к минимуму риск рецидива сразу после 1-го курса лечения инебилизумабом. Поддерживающая доза препарата составляет 300 мг. Среди

нежелательных явлений наиболее часто отмечались инфузионные реакции [17].

Терапия, нацеленная на рецептор ИЛ-6 (блокада сигнальной системы ИЛ-6). Тоцилизумаб (off-label). К сожалению, примерно у 20 % пациентов с ЗСОНМ развивается рецидив, несмотря на полное истощение В-клеток [28, 29]. В таких случаях возможно рассмотреть вопрос о применении препаратов, направленных на блокирование рецепторов ИЛ-6, которые показали свою эффективность у пациентов с агрессивным течением ЗСОНМ и множественной лекарственной резистентностью [5, 9]. Средняя терапевтическая доза составляет 6–8 мг/кг массы тела ежемесячно внутривенно капельно. Из побочных явлений были отмечены повышение уровня холестерина, инфекции, тромбоз глубоких вен и нейтропения.

Сатрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, вводимое подкожно, которое связывает как мембраносвязанные, так и растворимые рецепторы ИЛ-6, блокируя пути передачи сигналов ИЛ-6, участвующих в воспалении. Препарат был создан специально для лечения ЗСОНМ и разработан с использованием технологии рециркуляции антител, которая продлевает период нахождения препарата в плазме [25, 45]. ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, который продуцируется различными типами клеток и участвует в различных воспалительных процессах. ИЛ-6 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в Т-хелперы, которые в присутствии ИЛ-6 в дальнейшем стимулируют дифференциацию В-клеток в плазмобласты, которые, в свою очередь, продуцируют антитела к AQP4. ИЛ-6 также повышает проницаемость ГЭБ, облегчая проникновение антител к AQP4 и проникновение воспалительных клеток в ЦНС.

Согласно данным, полученным в ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования III фазы для изучения эффективности сатрализумаба, добавленного к лечению иммунодепрессантами у пациентов с ЗСОНМ (SAkuraSky), сатрализумаб приводил к более низкому риску рецидива, чем плацебо. В протоколе приняли участие 83 пациента в возрасте от 12 до 84 лет, соответствовавшие критериям диагноза ЗСОНМ, как AQP4-IgG-сероположительные, так и серонегативные, рандомизация проводилась в соотношении 1:1. Исследование достигло своей основной конечной точки с 62 % снижением риска развития рецидива, причем в подгруппе сероположительных пациентов вероятность обострения снижалась на 78 % [45]. Эффективность и безопасность сатрализумаба в монотерапии была оценена в III фазе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (SAkuraStar): 95 пациентов в возрасте от 18 до 74 лет, с любым серологическим статусом AQP4-IgG, были рандомизированы в соотношении

2:1 для приема либо сатрализумаба (120 мг подкожно), либо плацебо. Исследование SAKuraStar достигло своей основной конечной точки с 55 % снижением риска рецидива, причем в подгруппе пациентов с AQP4-IgG-сероположительным ЗСОНМ эффективность достигла 74 % [25, 45]. Важной особенностью исследования SAKuraSky являлось участие пациентов в возрасте от 12 до 17 лет; 7 пациентов подросткового возраста были включены в двойной слепой период исследования (сатрализумаб ($n = 4$); плацебо ($n = 3$)), и все 7 пациентов продолжали получать сатрализумаб в период открытой фазы. Эффективность у взрослых и подростков оказалась сопоставимой. Профиль безопасности препарата у пациентов подросткового возраста соответствовал профилю, наблюдаемому в общей популяции [25, 45, 56].

Синдромы боли и усталости встречаются у большинства пациентов с ЗСОНМ и описаны у пациентов с антителами к MOG [56]. Поскольку во многих случаях эти симптомы недостаточно контролируются и, следовательно, значительно влияют на качество повседневной жизни пациентов, существует представление о том, что таргетная терапия блокаторами рецепторов ИЛ-6 может иметь положительное влияние на восприятие боли, помимо снижения частоты рецидивов [6, 7].

Препарат вводится подкожно. Начальная доза — 3 инъекции по 120 мг 1 раз в 2 нед, затем по 120 мг каждые 4 нед. Частота нежелательных явлений в исследовании SAKuraSky была сопоставима в группе исследуемого препарата и группе плацебо; наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей и верхних дыхательных путей, а также назофарингит [25, 51].

Иммуноглобулины. Возможно применение инфузий человеческого иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней, затем 0,4–1,0 г/кг/сут каждые 2–3 мес. Данный вариант терапии предупреждения обострений целесообразен для применения у пациентов с рецидивирующими инфекциями на фоне терапии иммуносупрессантами [4].

Таким образом, в настоящее время в России зарегистрировано 2 препарата для лечения ЗСОНМ, сероположительного по антителам к AQP4: сатрализумаб и экулизумаб. При этом терапия анти-MOG-сероположительных пациентов и пациентов с серонегативным статусом окончательно не регламентирована. Лечение пациентов, серонегативных по антителам к AQP4, часто остается в рамках off-label [43, 47, 52].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Шукин И.А. и др. Офатумумаб — новый препарат для лечения рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(7 вып. 2):1–8. [Boyko A.N., Smirnova N.F., Shchukin I.A. et al. Ofatumumab is a new drug for the treatment of multiple sclerosis. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 2021;121(7 issue 2):1–8. (In Russ.)].
2. Котов А.С., Новикова Е.С., Меткечева Ю.В. Клинический полиморфизм демиелинизирующих заболеваний, ассоциированных с антителами к MOG. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(12):95–101. [Kotov A.S., Novikova E.S., Metkechekova Yu.V. Clinical polymorphism of anti-MOG-associated demyelinating diseases. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 2020;120(12):95–101. (In Russ.)].
3. Котов С.В., Новикова Е.С., Котов А.С. Анти-B-клеточная терапия у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2021;13(4):18–24. [Kotov S.V., Novikova E.S., Kotov A.S. Anti-B-cell therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2021;13(4):18–24. (In Russ.)].
4. Симанив Т.О., Васильев А.В., Аскарова Л.Ш., Захарова М.Н. Оптикомиелит и заболевания спектра оптиконейромиелита. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(10 вып. 2):35–48. [Simaniv T.O., Vasiliev A.V., Askarova L.Sh., Zakharova M.N. Opticomyelitis and diseases of the opticoneuromyelitis spectrum. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 2019;119(10 issue 2):35–48. (In Russ.)].
5. Araki M., Aranami T., Matsuoka T. et al. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. Mod Rheumatol 2013;23:827–31. DOI: 10.1007/s10165-012-0715-9.
6. Assever S., Cooper G., Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: a systematic literature review of pathophysiology, symptoms and current treatment strategies. Front Neurol 2020;11:778. DOI: 10.3389/fneur.2020.00778.
7. Assever S., Schmidt F., Chien C. et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler J Exp Transl Clin 2018;4(3):2055217318796684. DOI: 10.1177/2055217318796684.
8. Ataie-Kachoe P., Pourgholami M.H., Morris D.L. Inhibition of the IL-6 signaling pathway: a strategy to combat chronic inflammatory diseases and cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2013;24:163–73. DOI: 10.1371/journal.pone.0060817.
9. Ayzenberg I., Kleiter I., Schröder A., Hellwig K. et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica non responsive to anti-CD20 therapy. JAMA Neurol 2013;70:394–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1246.
10. Baker D., Pryce G., James L.K. et al. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2020;44:102279. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102279.
11. Beekman J., Keisler A., Pedraza O. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: patient experience and quality of life. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm

- 2019;6(4):e580.
DOI: 10.1212/NXI.0000000000000580.
12. Bennett J.L., O'Connor K.C., Bar-Or A. et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(3):1–11. DOI: 10.1212/NXI.000000000000104.
 13. Braun N., Risler T. Immunoabsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther Apher* 1999;3:240–5. DOI: 10.1046/j.1526-0968.1999.00155.x.
 14. Chavarro V.S., Mealy M.A., Simpson A. et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;e286. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000286.
 15. Ciron J., Audoin B., Bourre B. et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol* 2018;174(4):255–64. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.11.005.
 16. Collongues N., Brassat D., Maillart E. et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler J* 2016;22:955–9. DOI: 10.1177/1352458515602337.
 17. Cree B.A., Bennett J.L., Kim H.J. et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:1352–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3.
 18. Damato V., Evoli A., Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:1342–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1637.
 19. De Souza Moraes A., Brum D.G., Ierich J.C. et al. A highly specific and sensitive nanoimmunosensor for the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Scientific Rep* 2019;9(1):1–9. DOI: 10.1038/s41598-019-52506-w.
 20. Dienz O., Eaton S.M., Bond J.P. et al. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4+ T cells. *J Exp Med* 2009;206:69–78. DOI: 10.1038/s41598-019-52506-w.
 21. Espiritu A.I. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Rel Disord* 2019;33:22–32. DOI: 10.1016/j.msard.2019.05.011.
 22. Forsthuber T.G., Cimbara D.M., Ratchford J.N. et al. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:175628641876169. DOI: 10.1177/1756286418761697.
 23. Frampton J.E. Eculizumab: A review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Drugs* 2020;80(7):719–27. DOI: 10.1007/s40265-020-01297-w.
 24. Fryer J.P., Lennon V.A., Pittock S.J. et al. AQP4 autoantibody assay performance in clinical laboratory service. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1(1). DOI: 10.1212/NXI.000000000000011.
 25. Gao Y., Zhang B., Yang J. Satralizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ann Pharmacother* 2021;55(9):1167–71. DOI: 10.1177/1060028020976669.
 26. Hinson S.R., McKeon A., Fryer J.P. et al. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin4-expressing cells. *Arch Neurol* 2009;66:1164–67. DOI: 10.1001/archneurol.2009.188.
 27. Icoz S., Tuzun E., Kurtuncu M. et al. Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 anti-body positive neuromyelitis optica patients. *Int J Neurosci* 2010;120:71–5. DOI: 10.3109/00207450903428970.
 28. Jacob A., Weinschenker B.G., Violich I. et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: Retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443–8. DOI: 10.1001/archneur.65.11.noc80069.
 29. Kim S.H., Kim W., Li X.F. et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol* 2011;68:1412–20. DOI: 10.1001/archneurol.2011.154.
 30. Kimbrough D., Fujihara K., Jacob A. et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2012;1:180–7. DOI: 10.1016/j.msard.2012.06.002.
 31. Kitley J., Waters P., Woodhall M. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *JAMA Neurol* 2014;71(3):276. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5857.
 32. Lee C., Ka-Fung H., Chiu P. et al. Differential brainstem atrophy patterns in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Magn Reson Imaging* 2017;47(6):1601–9. DOI: 10.1002/jmri.25866.
 33. Lennon V.A., Wingerchuk D.M., Kryzer T.J. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
 34. Levy M., Fujihara K., Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol* 2021;1:60–7. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6.
 35. Lunemann J., Nimmerjahn F., Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in neurology. Mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11:80–9. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.253.
 36. Matsushita T., Tateishi T., Isobe N. et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e61835. DOI: 10.1371/journal.pone.0061835.
 37. Nakamura M., Nakazawa T., Doi H. et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1777–85. DOI: 10.1007/s00417-010-1344-7.
 38. Palanichamy A., Jahn S., Nickles D. et al. Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2014;193:580–6. DOI: 10.4049/jimmunol.1400118.
 39. Pellkofer H.L., Krumbholz M., Berthele A. et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011;76:1310–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182152881.
 40. Salama S., Khan M., Pardo S. et al. MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis. *Mult Scler J* 2019;25(11):1427–33. DOI: 10.1177/1352458519837705.
 41. Sato D.K., Nakashima I., Takahashi T. et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology* 2013;80(24):2210–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318296ea08.
 42. Schuh E., Berer K., Mulazzani M. et al. Features of human CD3+CD20+ T cells. *J Immunol* 2016;197:1111–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1400118.
 43. Sellner J., Boggild M., Clanet M. et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010;17:1019–32. DOI: 10.1038/s41598-019-52506-w.
 44. Stiebel-Kalish H., Hellmann M.A., Mimouni M. et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optica neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e572. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000572.
 45. Traboulsee A., Greenberg B.M., Bennett J.L. et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*

- Neurol 2020;19:402–12.
DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8.
46. Tradtrantip L., Felix C.M., Spirig R. et al. Recombinant IgG1 Fc hexamers block cytotoxicity and pathological changes in experimental *in vitro* and rat models of neuromyelitis optica. *Neuropharmacology* 2018;133:345–53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.02.002.
47. Trebst C., Jarius S., Berthele A. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261:1–16. DOI: 10.1007/s00415-013-7169-7.
48. Uchida T., Mori M., Uzawa A. et al. Increased cerebrospinal fluid metalloproteinase-2 and interleukin-6 are associated with albumin quotient in neuromyelitis optica: their possible role on blood-brain barrier disruption. *Mult Scler* 2017;23:1072–84. DOI: 10.1177/1352458516672015.
49. Uzawa A., Mori M., Arai K. et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler* 2010;16:1443–52. DOI: 10.1177/1352458510379247.
50. Uzawa A., Mori M., Masuda H. et al. Interleukin-6 analysis of 572 consecutive CSF samples from neurological disorders: a special focus on neuromyelitis optica. *Clin Chim Acta* 2017;469:144–9. DOI: 10.1016/j.cca.2017.03.006.
51. Wallach A.I., Tremblay M., Kister I. Advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Clin* 2021;39(1):35–49. DOI: 10.1016/j.ncl.2020.09.003.
52. Wang H.H., Dai Y.Q., Qiu W. et al. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse. *J Clin Neurosci* 2011;18:1313–7. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.01.031.
53. Weber M.S., Derfuss T., Metz I., Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418762083. DOI: 10.1177/1756286418762083.
54. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
55. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Pittock S.J. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74.
56. Yamamura T., Kleiter I., Fujihara K. et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:2114–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1901747.
57. Yang C.S., Yang L., Li T. et al. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neurology* 2013;81:710–3. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aac7.
58. Yao X., Verkman A.S. Complement regulator CD59 prevents peripheral organ injury in rats made seropositive for neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5:57. DOI: 10.1186/s40478-017-0462-4.

ORCID автора / ORCID of author

Е.С. Новикова / E.S. Novikova: <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке компании Roche.

Financing. This article was prepared with the support of Roche.