

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «14» октября 2022 года
Протокол №172

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(-ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
G 36.0	Оптиконевромиелит Девика [болезнь Девика]
G36	Другая форма острой диссеминированной демиелинизации

1.2 Дата разработки/пересмотра: 2015 год (пересмотр 2022 год)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ANCA	-	антинуклеарные цитотоксические антитела
EDSS	-	Expanded Disability Status Scale – шкала инвалидизации
АЛТ	-	аланинаминотрансфераза
АСТ	-	аспартатаминотрансфераза
ЗВП	-	зрительные вызванные потенциалы
ЗСОНМ	-	заболевания спектра оптиконевромиелита
МРТ	-	магнитно-резонансная томография
ОАК	-	общий анализ крови
ОАМ	-	общий анализ мочи
ОКТ	-	оптическая когерентная томография
ОМ	-	оптиконевромиелит
ОРЭМ	-	острый рассеянный энцефаломиелит
РС	-	рассеянный склероз
РФ	-	ревматоидный фактор

СРБ	–	С-реактивный белок
ЦСЖ	–	цереброспинальная жидкость
ЦМВ	–	цитомегаловирус
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭНМГ	–	электронейромиография

1.4 Пользователи протокола: неврологи, нейrorадиологи, терапевты, врачи общей практики, клинические фармакологи, акушеры-гинекологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение [1-5]:

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – это группа иммунноопосредованных воспалительных состояний ЦНС, которые преимущественно вовлекают зрительные нервы и спинной мозг, и, в меньшей степени головной мозг. В настоящее время различают серопозитивные по АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG(+)) и серонегативные по АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG (-)) формы или варианты.

Оптиконевромиелит [Болезнь Девика] – это идиопатическое тяжелое воспалительное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся избирательным вовлечением в патологический процесс зрительных нервов и спинного мозга при относительной интактности структур головного мозга, приводящим к тяжелой инвалидизации.

Оптиконевромиелит – это клинико-радиологический синдром, который характеризуется преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга, но может затрагивать и другие структуры ЦНС, содержащие аквапорин 4.

1.8 Классификация^[6]:

Различают два типа течения ЗСОНМ:

Монофазный тип течения (20%) – одновременно развивается одно- или двусторонний неврит зрительного нерва и поперечный миелит, затем повторные эпизоды миелита и/или оптического неврита не регистрируются.

Рецидивирующий тип (80%) – первые атаки оптического неврита и миелита могут быть разделены между собой по времени неделями или даже годами. В последнем случае в течение 3 лет развивается тяжелое обострение оптического неврита или миелита. В трети случаев причиной смерти является развитие дыхательных нарушений.

Обострение – субъективные (сообщаемые пациентом) и/или объективные (выявляемые при неврологическом осмотре) симптомы, характерные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокального или мультифокального), либо в виде усугубления уже имеющихся неврологических симптомов, либо в виде появления новых неврологических симптомов, не наблюдавшихся ранее, с острым или чаще подострым началом, длительностью свыше 24 часов, с полным или неполным регрессом симптомов, при условии отсутствия лихорадки, других признаков инфекционного заболевания, предшествующих метаболических нарушений, явлений стресса.

В случае последовательного появления симптомов они считаются одним обострением, если новый симптом или группа симптомов, или отчетливое ухудшение уже имевшихся симптомов появляется в период от 24 часов до 30 дней с момента появления первого; и считаются двумя разными обострениями, если от начала первого до начала второго имеется период стабильного или улучшающегося состояния длительностью не менее 30 дней.

Ремиссия – период отсутствия обострений, прогрессирования и ухудшения симптомов в течение, как минимум, 30 дней; в случае появления нового симптома или группы симптомов, или отчетливого ухудшения уже имевшихся симптомов в срок до 30 дней включительно ремиссия не фиксируется, состояние расценивается как продолжающееся обострение.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ^[7]

2.1 Диагностические критерии: +++

Жалобы и анамнез (УД - П(В)):

Клиническая диагностика ЗСОНМ основывается на жалобах пациентов, включающие, симптомы поражения зрительных нервов и протяженного/продольно-распространенного поперечного миелита (LETM-longitudinal extensive transverse myelitis), в меньшей степени затрагивает структуры головного мозга.

К типичным проявлениям относят оптический неврит, поперечный миелит и синдром поражения area postrema, реже наблюдаются синдромы поражения ствола мозга, диэнцефальной области и полушарий головного мозга⁴¹.

Таблица 1. Специфические характерные проявления ЗСОНМ

Клинические синдромокомплексы	Характерные симптомы
1. Оптический неврит.	<ul style="list-style-type: none"> ● В 80% случаев предшествует миелиту. ● Может быть одно - либо двусторонним. ● Возникновение неврита зрительного нерва одновременно с двух сторон или последовательно с одной и другой стороны в короткий срок свидетельствует о высокой вероятности наличия оптикомиелита. ● Обычно тяжелое, в редких случаях асимптомное. ● Болевой синдром в области орбит. ● Позитивные зрительные феномены (мерцающие огни, пятна или линии). ● Односторонняя слепота развивается в 60% при рецидивирующем и в 22% случаев у пациентов сmonoфазным течением заболевания. ● При офтальмоскопии обнаруживается либо нормальная картина глазного дна, либо небольшая стушеванность дисков зрительных нервов и отек, в хронических случаях – атрофия и бледность дисков. ● При периметрии квадратная, триквадратная или бitemporальная гемианопсия, периферические скотомы, утрата цветочувствительности.
2. Острый миелит.	<ul style="list-style-type: none"> ● В отличие от наблюдавшегося при типичном РС, является обычно более тяжелым. ● Острое развитие симметричных грубых двигательных (пара- и тетрапарезы), чувствительных и сфинктерных нарушений (полный поперечный миелит, распространяющийся на 3 и более смежных сегмента спинного мозга.). ● Радикулярные боли, пароксизмальные тонические спазмы и симптом Лермитта развиваются в $\frac{1}{3}$ случаев при ремиттирующем течении заболевания, но крайне редки или не встречаются при monoфазном течении заболевания. ● У 77–88% больных после атаки миелита имеет место частичное восстановление двигательных функций. Полный регресс не характерен. ● В 80% миелит локализуется в грудном отделе (как правило, у пациентов, положительных по антителам к аквапорину-4).
3. Синдром area postrema. (структура, контролирующая рвоту и расположенная на дне 4-го желудочка).	Эпизоды трудноизлечимой икоты или тошноты/рвоты, которые не объясняются иными причинами.

4. Острый стволовой синдром.	Наблюдается у 15-17% больных с ремиттирующим ОНМ вследствие распространения цервикального очага на продолговатый мозг. Включает дыхательные нарушения, головокружение, потеря слуха, слабость лицевой мускулатуры, тригеминальные боли, диплопия, птоз и нистагм.
5. Симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных для ЗНОСМ очагов поражения диэнцефальной области.	В отдельных случаях ЗСОНМ развиваются эндокринопатии (чаще всего гипоталамические дисфункции). Наиболее часто встречается аменорея, галакторея и гиперпролактинемия
6. Симптоматический церебральный синдром с наличием на МРТ типичных для ЗНОСМ очагов поражения.	В редких случаях ЗСОНМ развивается задняя обратимая энцефалопатия. В 10 % случаев имеется типично для оптикомиелита расположение очагов поражения (гипоталамус, перивентрикулярные области).

Анамнез:

ЗСОНМ имеют аутоиммунный генез развития, поражение зрительных нервов и спинного мозга в некоторых случаях могут возникать одновременно, но чаще – с временным интервалом, который может составлять месяцы, годы и даже десятилетия. Симптоматика нарастает в течение нескольких дней, а регрессирует неделями и месяцами, зачастую с сохранением остаточного неврологического дефицита. С каждой последующей атакой неврологический дефицит накапливается и приводит к тяжелейшим нарушениям со стороны двигательной, чувствительной, зрительной и вегетативной систем. ЗСОНМ преобладают среди представителей неевропеоидной расы. Соотношение женщин и мужчин составляет 9:1, средний возраст дебюта составляет 35-47 лет.

Физикальное обследование (УД-П(В))

- Четко и подробное описание жалоб и анамнеза заболевания. Неврологическое и физическое обследование должно быть сосредоточено не только на первичных симптомах, но и на показателях заболевания, которые могут указывать на альтернативные диагнозы или сопутствующие аутоиммунные расстройства, которые часто присутствуют у пациентов с AQP4-Ab-положительным НМО. Особое внимание следует уделить стволовой симптоматике, невропатической боли и болезненным тоническим мышечным спазмам, которые, как было показано, чаще встречаются при ЗСОНМ, чем при рассеянном склерозе, и которые оказывают серьезное влияние на качество жизни.
- Четко соблюдение критериев диагностики, согласно Диагностическим критериям заболеваний спектра оптикомиелита (ЗСОНМ)^[3]

Лабораторные исследования (УД-П(В))

Основные исследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- исследование крови на С-реактивный белок;
- позитивный/негативный тест сыворотки крови и цереброспинальной жидкости на NMOIgG/антитела к аквапорину-4; (при наличии лаборатории);
- анализ крови и СМЖ для измерения антител к IgG, специфичных для оптиконевромиелита со спектральным для его дифференциации от РС.
- анализ крови на антитела к MOG (миelinовому олигодендроцитарному гликопротеину (*таким образом идентифицируют подгруппу пациентов с нейромиелитом зрительного нерва, которые, по-видимому, имеют другие клинические характеристики: у них наблюдается меньше осложнений и лучшее восстановление, чем у пациентов с антителами AQP4 или при отсутствии антител*)).

Дополнительные исследования:

- исследование крови на наличие суммарных антител или антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 (COVID-19);
- иммунологическое исследование крови (антитела к нативной (двусpirальной) ДНК, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), ANA, ENA, ANCA, АНФ, антитела к бета 2 гликопротеидам по показаниям;
- исследование уровня 25-ОН витамина Д в сыворотке крови;
- фенотипирование лимфоцитов абсолютные показатели и процентное соотношение (CD8, CD4, CD3, CD 16 CD 19) по показаниям;
- определение антител класса IgG к вирусу Varicella-Zoster;
- исследование крови на наличие суммарных антител к ВИЧ, к бледной трепонеме (Treponema pallidum, сифилис), антител класса IgM и IgG к Borrelia burgdorferi (боррелиоз);
- ИФА на гепатиты В и С;
- бак. посев мочи (по показаниям);
- биохимические анализы крови (в том числе СРБ, РФ, глюкоза, витамин В12 - по показаниям, липидный спектр, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, определение иммуноглобулинов к антигенам вирусов Эпштейна-Барр простого герпеса, ЦМВ, скрининговое исследование на системные заболевания соединительной ткани методом ИФА);
- квантифероновый или диаскин тест (вся терапия off-label, постоянная, цитостатики, очень велики риски).

Инструментальные исследования:

Основные исследования:

- офтальмологическое исследование;
- когерентная оптическая томография;
- МРТ головного и спинного мозга с контрастом (аппарат МРТ не менее 1,5 Тесла).

Дополнительные исследования:

- ЭКГ;
- ультразвуковое исследование внутренних органов;
- исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) (при наличии возможности проведения);
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов малого таза и молочных желез у женщин.

Показания для консультации специалистов:

- консультация офтальмолога (проведение офтальмологического исследования);
- консультация акушер-гинеколога (у женщин при наличии беременности или генитальной патологии);
- консультация ревматолога при подозрении на наличие коморбидного ревматического заболевания;
- консультация гематолога при подозрении на наличие коморбидного гематологического заболевания;
- консультация инфекциониста (дифференциальный диагноз с нейроборрелиозом, прогрессирующей мультифокальной лейкодистрофией, герпевирусными инфекциями);
- консультация терапевта (для исключения терапевтической патологии);
- консультация уролога или нефролога (при уроинфекции);
- консультация нейрохирурга для исключения объемных образований головного и спинного мозга;
- консультация нейроуролога в виду тазовых дисфункций;
- консультация мамолога подготовка к таргетной терапии;
- консультация фтизиатра подготовка к таргетной терапии;
- консультация гепатолога по показаниям и при подготовке к таргетной терапии.
- Консультация онколога по показаниям.

2.2 Диагностические критерии:

Таблица 2. Диагностические критерии ЗСОНМ^[3]

Диагностические критерии ЗСОНМ с AQP4-IgG	Диагностические критерии ЗСОНМ при отсутствии AQP4-IgG-статусе
<p>1. Не менее одного основного клинического проявления.</p> <p>2. Положительный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител (оптимально-клеточной презентации антигена cell-based assay).</p> <p>3. Исключение альтернативных диагнозов.</p>	<p>1. Не менее 2 основных клинических проявлений, явившихся результатом одного или нескольких клинических обострений и соответствующих всем нижеследующим характеристикам:</p> <p>а) как минимум одно клиническое проявление должно относиться к оптическому невриту, острому продольно-распространенному поперечному миелиту (LETM) либо синдрому самого заднего поля (area postrema);</p> <p>б) диссеминация в месте (2 или более различных клинических проявлений, относящихся к категории основных);</p> <p>2. Отрицательный тест на AQP4-IgG при</p>

	<p>использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител, либо невозможность проведения теста.</p> <p>3. Исключение альтернативных диагнозов.</p>
Основные клинические проявления для ЗСОНМ с AQP4-IgG	<p>Дополнительные требования к МРТ у AQP4-IgG-негативных пациентов и при невозможности исследования AQP4-IgG</p> <p>1. Оптический неврит. 2. Острый миелит. 3. Синдром areapostrema: эпизод икоты или тошноты/рвоты, который не объясняется иными причинами. 4. Острый стволовой синдром. 5. Симптоматическая нарколепсия или острый дизэнцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения дизэнцефальной области. 6. Симптоматический церебральный синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения.</p> <p>1. Острый оптический неврит: А) МРТ головного мозга должна соответствовать норме или обнаруживать лишь неспецифические очаги в белом веществе, ЛИБО Б) в зрительном нерве должны обнаруживаться Т2-гиперинтенсивные или накапливающие гадолиний на Т1-взвешенных изображениях очаги поражения протяженностью более $\frac{1}{2}$ длины зрительного нерва, либо вовлекающие область зрительного перекреста (хиазмы). 2. Острый миелит: на МРТ спинного мозга должен обнаруживаться интрамедуллярный очаг продолжительностью ≥ 3 смежных сегментов (LETM) либо локальная атрофия ≥ 3 смежных сегментов спинного мозга у пациентов с наличием в анамнезе острого миелита. 3. Синдром area postrema: должны выявляться очаги поражения в дорсальных отделах продолговатого мозга/area postrema. 4. Острый стволовой синдром: должны выявляться очаги поражения в периэпендимальных отделах ствола мозга.</p>

«Красные флаги»: находки, нетипичные для ЗСОНМ	
Клинические проявления/лабораторные находки	МРТ- признаки
<p>Прогрессирующее течение (нарастание симптоматики, не обусловленное обострениями; возможен РС).</p> <p>Нетипичная скорость развития обострения: менее чем 4 часа (возможна ишемия/инфаркт), непрерывное ухудшение на протяжении более 4-х недель (возможен саркоидоз или опухоль).</p> <p>Частичный поперечный миелит, особенно при отсутствии обнаружения на МРТ признаков LETM (возможен РС).</p> <p>Наличие в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) олигоклональных полос IgG (при ЗСОНМ олигоклональные полосы обнаруживаются менее чем в 20% случаев, тогда как при РС - более чем в 90%).</p>	<p>Головной мозг</p> <p>А) находки на Т2-взвешенных изображениях, типичные для РС:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Очаги, ориентированные перпендикулярно к поверхности боковых желудочков (палцы Доусона); ● Очаги в нижней височной доле, прилегающие к боковым желудочкам; ● Юкстакортикальные очаги, захватывающие субкортикальные U-волокна; ● Корковые очаги; <p>Б) находки, предполагающие иные, чем в РС и ЗСОНМ, заболевания;</p> <p>Крупные очаги, накапливающие контраст.</p> <p>Спинной мозг</p> <p>Находки, более типичные для РС, чем для ЗСОНМ</p>

	<p>Очаги на Т2-взвешенных изображениях протяженностью менее 3сегментов.</p> <p>Очаги на аксиальных Т2-взвешенных изображениях, расположенные преимущественно ($>70\%$) по периферии спинного мозга.</p> <p>Диффузные нечеткие изменения сигнала на Т2-взвешенных изображениях.</p>
Состояния, проявляющиеся синдромами, имитирующими ЗСОНМ	
Sаркоидоз –	на основании клинических, радиологических, или лабораторных находок (например, увеличение лимфатических узлов средостения, лихорадка и ночной пот, повышение в сыворотке крови уровней ангиотензин-превращающего фермента или рецепторов интерлейкина-2).
Злокачественная опухоль -	на основании клинических, радиологических, или лабораторных находок; лимфома, парапеопластическое заболевание (например, миелопатия или невропатия зрительного нерва, полинейропатия, диэнцефальный синдром и т.д.).
Хроническая инфекция-	на основании клинических, радиологических, или лабораторных находок (например, нейроСПИД, нейросифилис).

2.3 Дифференциальный диагноз других демиелинизирующих заболеваний.

Таблица 3. Критерии дифференциальной диагностики других демиелинизирующих заболеваний:

Признаки	ЗСОНМ	Болезнь Лебера	РС	ОРЭМ	Болезнь Харста	Системные васкулиты	Анти-МОГ (anti-MOG) ассоциированное заболевание
Предшествующая инфекция	Вариабельно	Отсутствуют	Вариабельно	Типично	катаральные явления в зеве	Часто	Вариабельно
Пол (женщ.: муж)	9:1	4:1	2-3:1	Нет разницы	Нет разницы	1:2	2,8:1
Средний возраст начала заболевания	39	20-40 (реже 50-70 лет)	29	30<	>30	40<	До 12 лет Или в 31 г
Миелит	Подострый, симметричный	-	Подострый асимметричный	Подострый мультифокальный	-	редко	Подострый, симметричный
Симптомы	Оптический неврит, миелит.	Двухстороннее медленное снижение остроты зрения, не сопровождающееся болью в глазах	Разнообразие клинических симптомов, диссеминация в пространстве и времени.	Разнообразие клинических симптомов, диссеминация в пространстве.	Разнообразие клинических симптомов	Поражение кожи, внутренних органов	Очень часто - Оптический неврит, Реже - миелит.
Начало и течение	Монофазное течение в 10-20% случаев, рецидивирующее течение в 80-90% случаев	Медленно прогрессирующее	Ремиттирующее, прогрессирующее течение	Монофазное	Острое, реже подострое течение с прогрессированием процесса. Исход, как правило, летальный.	Подострое	В 50% случаев у взрослых пациентов МОГ-ЭМ имеет монофазное течение на протяжении 2 лет. В педиатрической практике течение болезни, как правило, монофазное

МРТ головного мозга	В дебюте очагов может и не быть, ствол, III и IV желудочки	-	Вариабельно	Суб-, юкстакортикальные, паривентрикулярные очаги	Субкортикальные очаги с поражением серого вещества	Периваскулярное воспаление, очаги демиелинизации с множественными небольшими кровоизлияниями	Неспецифичны, включают корковые и субкортикальные инфаркты, внутримозговые кровоизлияния, накопление контраста оболочками мозга или внутримозговым и очагами,	При МОГ-ЭМ не выявляются очаги по типу пальцев Доусона в 98,6% случаев, а субкортикальные U-образные очаги в 94,2% случаев соответственно
МРТ спинного мозга	Очаги поражения более 3-х сегментов, центральная локализация очагов	-		Очаги поражения не более 1-2 сегментов, периферическая локализация очагов	-	-	-	- Очаги поражения более 3-х сегментов, поражения conus medullaris (конус спинного мозга), особенно если они выявляются в дебюте заболевания. (По данным разных авторов, встречается у 20—70% пациентов (часто в дебюте)
Изменения СМЖ	Олигоклональные комплексы 15-30%	-		Олигоклональные комплексы 85-90%	Олигоклональные комплексы отсутствуют	Полиморфно-ядерный плеоцитоз, увеличение концентрации белка	Небольшой лимфоцитарный плеоцитоз и/или умеренное повышение концентрации белка	нейтрофильный плеоцитоз или увеличение количества белых клеток >50/ μ l. Определяется у 48% больных MOG-EM

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 3,

Диета – стол №15.

3.2 Медикаментозное лечение (УД – II (B)-III(C)):

Цель превентивной терапии ЗСОНМ на амбулаторном этапе - это предотвратить повторные рецидивы, тем самым снизить прогрессирование инвалидизации, улучшить качество жизни пациентов. С целью патогенетической терапии применяют следующие группы препаратов: цитостатический противоопухолевые препараты алкилирующего действия, противоопухолевые иммунодепрессивные препараты из группы моноклональных антител, глюкокортикоиды, иммуноглобулины.

В случае развития обострения на препарате желательно перейти на другую или продемонстрировать целесообразность продолжения терапии, так как обострение вероятно возникло по причине, которые будут с большой вероятностью устраниены в дальнейшем (например, преднизолон при ритуксимабе, или поздно ввели ритуксимаб, или азатипорин или миофенолат еще не развили эффект, а другой альтернативы им нет).

Таблица 4. Препараты, для предупреждения *повторных обострений* ЗСОНМ [42]

Препарат	Целевая доза	Способ введения	Предварительные лабораторные исследования и мониторинг	Побочные эффекты	Комментарий	УД
Препараты первой линии						
Азатиоприн (в комбинации с преднизолоном)	2,5-3,0 мг / кг в день, длительно	внутрь	Перед терапией - ОАК развернутый с подсчетом лейкоформулы, печеночные ферменты. В период лечения – ежемесячно ОАК, печеночные ферменты в течение 6 месяцев, затем два раза в год. Уменьшение дозы препарата, если количество лейкоцитов $<3,0 \times 10^9 / \text{л.}$; Исследование крови на выявление гамма-интерферона (IGRA тест, Квантифероновый тест) для лабораторной диагностики активной или латентной туберкулезной инфекции	Желудочно-кишечные симптомы, реакция гиперчувствительности, чрезмерное угнетение функции костного мозга, гепатотоксичность, злокачественные новообразования (при длительном применении), особенно лимфома	Латентность до полного биологического эффекта составляет 4-6 мес. следовательно, требуется иммуносупрессивный мостик, обычно с пероральным преднизоном (см. данные о преднизоне в этой таблице).	C
Преднизолон	Начальная доза 30-60 мг / сут.	внутрь	Перед терапией - уровень сахара в крови натощак Во время лечения: периодическая проверка уровня сахара в крови натощак, электролитов, АД; Исследование крови на выявление гамма-интерферона (IGRA тест, Квантифероновый тест) для лабораторной диагностики	Гипергликемия, гипертония, раздражение желудка, задержка жидкости / увеличение веса	Стабильная доза не менее 30 мг / сут используется до тех пор, пока азатиоприн или микофенолат не станут полностью эффективными; затем постепенно уменьшается в течение 6 мес.	B

			активной или латентной туберкулезной инфекции			
Микофенолата мофетил	750-1500 мг 2 раза в сутки	внутрь	Перед терапией – ОАК с подсчетом лейкоформулы, печеночные ферменты. Во время лечения: ежемесячный ОАК и печеночные ферменты в течение 6 месяцев, затем два раза в год. Уменьшить дозу, если количество лейкоцитов $<3,0 \times 10^9 / \text{Л}$ или нейтрофилов $<1,0 \times 10^9 / \text{L.}$; Исследование крови на выявление гамма-интерферона (IGRA тест, Квантифероновый тест) для лабораторной диагностики активной или латентной туберкулезной инфекции	Желудочно-кишечные симптомы, чрезмерное угнетение костного мозга, тератогенность	Латентность до полного биологического эффекта составляет 4-6 мес. следовательно, требуется иммуносупрессивный мостик, обычно при пероральном приеме преднизона (см. ниже)	C
Ритуксимаб	Типичный курс: 1000 мг дважды с интервалом 14 дней. Каждый курс из 2 процедур можно проводить (1) каждые 6 мес. Или (2) в зависимости от повторного появления CD19 ⁺ В-клетки	в/в	Перед терапией – ОАК с подсчетом лейкоформулы, печеночные ферменты, серология на гепатит В. Во время лечения: ОАК+лейкоформула, печеночные ферменты перед каждым курсом. Ежемесячная проточная цитометрия на CD19 ⁺ клетки при повторном дозировании на основе истощения клеток; Исследование крови на выявление гамма-	Инфузационные реакции, реактивация гепатита В, кожные реакции	При первом курсе - пероральный прием преднизалона в дозе 30 мг / сут, начинать до лечения и продолжать до 2-4 недель после второй инфузии. Контроль уровня СД19 ежемесячно. Начинать следующий курс, если CD19 ⁺ $\geq 1\%$ от общего числа лимфоцитов	C

			интерферона (IGRA тест, Квантифероновый тест) для лабораторной диагностики активной или латентной туберкулезной инфекции Определение уровня иммуноглобулинов ежегодно			
Варианты лечения препаратов второй линии						
Метотрексат	15-25 мг еженедельно	внутрь	Перед терапией – ОАК с лейкоцитарной формулой, печеночные ферменты. Во время лечения: ежемесячный ОАК, печеночные пробы в течение 6 месяцев, затем печеночные ферменты ежеквартально	Гепатотоксичность, тератогенная	Использовать с фолиевой кислотой, 1 мг / сут, во время терапии; избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов	C
Тоцилизумаб	8 мг/кг каждые 4 недели	в/в	Перед терапией – ОАК с лейкоформулой, печеночные ферменты, диаскин тест на туберкулез. Во время лечения: ОАК с лейкоформулой, печеночные ферменты каждые 4-8 недель в течение 3 мес, а затем ежеквартально; контроль АД	Инфекции, особенно туберкулезные, грибковые и условно-патогенные; инфузионные реакции, гепатотоксичность, артериальная гипертензия	Не начинать терапию пациентам с лейкоцитами ниже $2 \times 10^9 / \text{L}$, количество тромбоцитов ниже $100 \times 10^9 / \text{L}$, или АЛТ или АСТ в 1,5 раза выше нормы. Не комбинировать с ритуксимабом.	C
Митоксанtron	12 мг / m^2 каждые 3 мес; максимальная кумулятивная доза 140 мг / m^2	в/в	Перед терапией – ОАК с лейкоформулой, печеночные ферменты. Во время лечения: ОАК с лейкоформулой, печеночные ферменты, эхокардиографи	Кардиотоксичность, связанная с кумулятивной дозой, острым лейкозом, связанным с лечением, чрезмерным подавлением костного	Рекомендуется в качестве терапии более поздней линии (после неэффективности 2 или более других курсов лечения) из-за	C

			я перед каждым курсом; Прекратить прием препарата, если фракция выброса левого желудочка <50% или снижается на> 10% от исходного уровня; Исследование крови на выявление гамма-интерферона (IGRA тест, Квантифероновый тест) для лабораторной диагностики активной или латентной туберкулезной инфекции Ежегодно контролировать эхокардиографию после завершения лечения	мозга	риска кардиомиопатии и лейкемии	
Циклофосфамид	2 г в день на протяжении 4 дней	в/в	Перед терапией – ОАК с подсчетом лейкоформулы, печеночные ферменты, серология на гепатит В, диаскин тест на туберкулез. Во время лечения: ОАК с лейкоформулой, печеночные ферменты каждые 4-8 недель в течение 3 мес, а затем ежеквартально; Исследование крови на выявление гамма-интерферона (IGRA тест, Квантифероновый тест) для лабораторной диагностики активной или латентной туберкулезной инфекции	Инфекционные заболевания: часто - реактивация латентных бактериальных, грибковых, вирусных, протозойных и паразитарных инфекций, включая вирусный гепатит, туберкулез, панцитопения	Рекомендуется в качестве терапии более поздней линии	C
ВВИГ (внутривенный)	Рекомендованная доза составляет	в/в	Определение уровня иммуноглобулина А, G в	Местная гиперемия кожи, системные реакции	-	C

иммуноглобулин)	0,2–0,4 г/кг каждые 3–4 недели. Минимальный уровень IgG должен превышать 5 г/л. При лечении острых эпизодов — 0,8–1,0 г/кг массы тела в первый день с повторным введением при необходимости на третий день		крови	отсутствуют		
-----------------	---	--	-------	-------------	--	--

Таблица 5. Моноклональные антитела, которые исследованы и разрешены для лечения ЗСОНМ:

Препарат	Механизм действия	Доказательная база
Сатрализумаб*	Против рецептора ИЛ-6	В
Экулизумаб*	Против белка – комплекса С5	В

* зарегистрирован в Казахстане

Таблица 6. Мониторинг лечения.

Механизм действия	Этап применения	Противопоказания	Побочные реакции	Мониторинг лабораторных показателей	Мониторинг МРТ исследования
Азатиоприн					
Иммунодепрессивное действие	Амб.	Гиперчувствительность, в т.ч. к меркаптопурину, угнетение гемопоэза (гипопластическая и апластическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения), печеночная недостаточность, беременность, грудное вскармливание.	миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), мегалобластный эритропоэз и макроцитоз. тошнота, снижение аппетита, рвота, диарея, боль в животе, нарушение функции печени, холестатический гепатит, эрозивно-язвенные поражения полости рта и губ; у реципиентов трансплантатов — панкреатит, изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечное кровотечение, некроз и перфорация кишечника; при длительном применении — токсический гепатит, кожная сыпь, лекарственная лихорадка, миалгия, артрит, панувейт, развитие вторичной	В течение первых 8 нед лечения показан еженедельный контроль картины периферической крови (в последующем — 1–2 раза в месяц), а также контроль активности сывороточных печеночных трансаминаз, ЩФ и уровня билирубина 1 раз в месяц. При нарушениях функции почек и/или печени, а также при одновременном приеме аллопуринола азатиоприн следует применять в более низких дозах (1/4 от средней дозы).	МРТ по показаниям

			инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой, протозойной), алопеция; в единичных случаях — острая почечная недостаточность, гемолитическая анемия, острые легочные заболевания, менингеальные реакции		
--	--	--	--	--	--

Преднизолон

Синтетич еский ГКС, оказываю щий противо- воспалит ельное, противоа ллергиче ское, иммунод епрессин ове действие	Амб.	Абсолютные – повышенная чувствительность к преднизолону или компонентам препарата. С осторожностью – заболевания ЖКТ, паразитарные и инфекционные заб., заболевания ССС., пре-и постvakцинальный период (8нед до и 2 нед после вакцинации), тяжелая ХПН, иммунодефицитные состояния.	Гипергликемия, гипертония, раздражение желудка, отеки / увеличение веса	Измерение глюкозы натощак до и во время лечения, уровень электролитов.	MPT по показаниям
--	------	--	---	---	----------------------

Ритуксимаб

Препарат группы моноклон альных антител, обладает специфич ностью к CD20 ант игену	Амб	легочная недостаточность, се рдечно-сосудистые заболевания (стенок ардия, аритмия), нейтропен ия (менее 1500 клеток/мкл), тромбо цитопения (менее 75000 клеток/мкл), детский возраст	Слабость, астения, головокружение, тревога, депрессия, парестезии, гипестезия, возбуждение, нарушения сна, нервозность, головная боль, боли в животе, суставах, мышцах, пояснице	Инфузии возможны только в условиях стационара под щательным наблюдением онколога или гематолога, имеющего опыт подобного лечения, при этом наготове должно быть все необходимое для проведения реанимацион ных мероприятий в полном объеме. В связи с опасностью	MPT по показаниям
---	-----	--	--	--	----------------------

		<p>или грудной клетке, в месте инфузии или локализации опухоли, мышечный гипертонус, одышка, раздражение глотки, ринит, усиление кашля, синусит, бронхит, тошнота, рвота, увеличение живота, диарея, диспепсия, анорексия, гипотония, артериальная гипертензия, брадикардия/тахикардия, аритмии, обострение стенокардии, декомпенсация сердечной недостаточности, бронхоспазм, синдром лизиса опухоли (гиперурикемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, острая почечная недостаточность, повышение активности ЛДГ, дыхательная недостаточность), тромбоцитопения, нейтропения, анемия, снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке, инфекции, в т.ч. герпетические, транзиторное повышение показателей функциональных</p>	<p>развития гипотензии рекомендуется отмена антигипертензивных препаратов за 12 ч до начала и на протяжении всего времени инфузии. Следует строго соблюдать режимы инфузии, недопустимо в/в струйное введение или введение в виде болюса.</p> <p>Для предотвращения развития «синдрома высвобождения цитокинов» за 30-60 мин до каждой процедуры необходима премедикация: обезболивающее/жаропонижающее (например парацетамол) и антигистаминное (дифенгидрамин и др.) средство, а при повышенном риске аллергических реакций — кортикостеоиды.</p> <p>Легкие или умеренно выраженные реакции могут быть устранины уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики.</p>	
--	--	---	--	--

			<p>печеночных проб, лимфаденопатия, гипергликемия, периферические отеки, конъюнктивит, нарушения слезоотделения, вкусовых ощущений, свертывания крови, анафилактические реакции, лихорадка, озноб, ночная потливость, мышечная дрожь, приливы, ангионевротический отек, зуд, крапивница или кожная сыпь.</p>		
--	--	--	--	--	--

Циклофосфан

Цитотоксичный эффект при взаимоде- йствии его алкилиру- ющих метаболи- тов с ДНК. Алкилиро- вание приводит к разрыву цепей и образова- нию перекрес- тных связей между цепями ДНК, а также между	амб	тяжелые нарушения функции костного мозга (миелосупрессия, особенно у пациентов, которым назначали цитотоксические средства и/или лучевую терапию); цистит; обструкция мочевыводящих путей; выраженный инфекционный процесс; беременность, период грудного вскрмливания.	Инфекционные заболевания: часто - реактивация латентных бактериальных, грибковых, вирусных, протозойных и паразитарных инфекций, включая вирусный гепатит, туберкулез, JC-вирус с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопати- ей (в т.ч. с летальными исходами), <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Herpes zoster</i> , <i>Strongyloides</i> ; нечасто - пневмонии, сепсис; очень редко - септический шок. лейкопения, тромбоцитопения, анемия, нейтропения,	<p>В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови. На фоне проводимой терапии циклофосфамидом следует контролировать активность печеночных трансаминаз и ЛДГ, уровень билирубина, концентрацию мочевой кислоты в плазме крови, диурез и удельную плотность мочи, также проводят тесты на выявление микрогематурии. До начала терапии необходимо исключить закупорку мочевыводящих путей, воспаление и инфекцию мочевого пузыря и нарушение электролитного баланса. Во время терапии пациенты не должны употреблять грейпфруты или грейпфрутовый сок, так как это может снизить эффективность циклофосфамида. Во время терапии циклофосфамидом</p>	МРТ по показаниям
---	-----	--	--	---	----------------------

белками и цепями ДНК.			агранулоцитоз, панцитопения, снижение гемоглобина; часто - фебрильная нейтропения, нейтропеническая лихорадка; очень редко - диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемолитико-уремический синдром; частота неизвестна - гранулоцитопения, лимфопения.	необходимо проводить анализ крови и мочевого осадка. Необходимо отслеживать своевременный прием противорвотных препаратов и поддерживать правильную гигиену полости рта. Во время применения или сразу после применения циклофосфамида требуется прием или вливание достаточного количества жидкости для форсирования диуреза с целью снижения риска уротоксичности. При применении циклофосфамида в более высоких дозах с целью профилактики геморрагического цистита целесообразно назначение месны.	
-----------------------	--	--	---	--	--

Митоксанtron

Подавление процессов разрушения клеток миелина макрофагами.	амб	беременность, кормление грудью гиперчувствительность, интракальвальное введение.	лейкопения, тромбоцитопения, эритроцитопения; диспепсия; диарея, стоматит; боли в животе, запор, анорексия; понижение ФВ, ХСН, тахикардия, аритмии; аменорея, алопеция, лихорадка, аллергические реакции, общая слабость; нарушение функций почек; флебиты; некроз.	После каждой инфузии препарата проведение ОАК, ОАМ, биохимического анализа крови; ЭКГ, ЭхоКГ, ХолтерЭКГ	МРТ головного мозга с контрастированием один раз в год
---	-----	--	---	---	--

Микофеналата мофетин

Иммунодепрессивное средство	Амб.	Повышенная чувствительность к микофенолату мофетилу. Дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (редкое генетическое заболевание, обусловленное	<i>Реакции гиперчувствительности:</i> ангионевротический отек, анафилактические реакции. <i>Инфекционные заболевания:</i> очень часто - сепсис, кандидоз ЖКТ, инфекции	Контроль функции почек, печени, картиной периферической крови,	МРТ по показаниям
-----------------------------	------	---	---	--	-------------------

		<p>наследственным дефицитом гипоксантингуани нфосфорибозилтр ансферазы - синдромы Леша- Нихена и Келли- Зигмиллера). Одновременный прием с азатиоприном. Дети с площадью поверхности тела <1.5 м² (примерный детский возраст до 14 лет). Беременность, период грудного вскармливания. Женщины детородного потенциала, не использующие высокоэффективные методы контрацепции. Женщины детородного потенциала без предварительного проведения теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение микофеноолата мофетила при беременности.</p> <p><i>C осторожностью:</i> заболевания ЖКТ в фазе обострения. Переход с комбинированной терапии, включающей иммуносупрессан ты, обладающие влиянием на печеночно- кишечную рециркуляцию МФК, например, циклоспорин, на терапию препаратами, лишенными данного эффекта, например, такролимус, сиролимус и белатацепт, и</p>	<p>мочевыводящих путей, простой герпес, опоясывающий герпес; часто - пневмония, грипп, инфекции дыхательных путей, респираторный монилиаз, инфекции ЖКТ, кандидоз, гастроэнтерит, бронхит, фарингит, синусит, грибковая инфекция кожи, кандидоз кожи, вагинальный кандидоз, ринит.</p> <p><i>Доброточные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):</i> часто - рак кожи, доброкачественное новообразование кожи.</p> <p><i>Со стороны системы кроветворения:</i> очень часто - лейкопения, тромбоцитопения, анемия; часто - панцитопения, лейкоцитоз.</p> <p><i>Со стороны обмена веществ:</i> часто - ацидоз, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипергликемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, подагра, анорексия.</p> <p><i>Со стороны психики:</i> часто - возбуждение, спутанность сознания, депрессия, тревога, нарушение мышления, бессонница.</p> <p><i>Со стороны нервной</i></p>	
--	--	--	---	--

		<p>наоборот. Одновременное применение препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, например, колестирамин, севеламер, антибиотики, и глюкуронированные, например, исавуконазол.</p> <p><i>системы:</i> часто - судороги, гипертонус, трепор, сонливость, миастенический синдром, головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия.</p> <p><i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> часто - тахикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, вазодилатация.</p> <p><i>Со стороны дыхательной системы:</i> часто - плевральный выпот, одышка, кашель.</p> <p><i>Со стороны пищеварительной системы:</i> очень часто - рвота, боль в животе, диарея, тошнота; часто - желудочно-кишечное кровотечение, перитонит, кишечная непроходимость, колит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, эзофагит, стоматит, запор, диспепсия, метеоризм, отрыжка.</p> <p><i>Со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> часто - гепатит, желтуха, гипербилирубинемия.</p> <p><i>Со стороны кожи и подкожных тканей:</i> часто - гипертрофия кожи, сыпь, акне, алопеция.</p> <p><i>Со стороны лабораторных показателей:</i> часто - повышение активности печеночных</p>		
--	--	--	--	--

			ферментов, повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня ЛДГ в крови, повышение уровня мочевины в крови, повышение активности ЩФ в крови. <i>Прочие:</i> артриты, почечная недостаточность, отек, лихорадка, озноб, боль, недомогание, астения, снижение массы тела.		
--	--	--	---	--	--

Тоцилизумаб

Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса Ig G1.	амб	Активные инфекционные заболевания (в т.ч.туберкулез), детский возраст до 2-х лет для пациентов с ювенильным и системным идиопатическим артритом, возраст до 18-ти лет с ревматоидным артритом, комбинация с ингибиторами ФНОальфа или применение в течение 1 мес после лечения анти-ФНО антителами, повышенная чувствительность к тоцилизумабу.	<i>Очень часто –</i> инфекции верхних дыхательных путей, флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение АД, лейкопения, нейтропения, кашель, одышка, гиперхолистеринемия, ожирение, конъюнктивит, периферические отеки, <i>нечасто –</i> дивертикулит; стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз.	Контроль ОАК, нельзя начинать терапию с уровнем общего количества нейтрофилов ниже $2 \times 10^9 / \text{л}$, тромбоцитов ниже $100 \times 10^9 / \text{л}$, или АЛТ или АСТ выше 1,5 ULN. В период лечения регулярно контролировать количество нейтрофилов, тромбоцитов, активность печеночных трансаминаз и проводить соответствующую коррекцию режима дозирования. При повышении уровня холестерина – лечение согласно клиническим рекомендациям по лечению гиперлипидемии.	МРТ по показаниям
--	-----	---	---	---	-------------------

ВВИГ (внутривенный иммуноглобулин человеческий)

Иммунологический препарат	амб	аллергические реакции или тяжелые системные реакции на препараты крови человека в анамнезе; в случаях тяжелого сепсиса	отсутствуют	-	
---------------------------	-----	--	-------------	---	--

		единственным противопоказанием является анафилактический шок на препараты крови человека в анамнезе; иммунодефицит IgA, тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная недостаточность, беременность, период лактации			
--	--	---	--	--	--

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

- **Симптоматическое лечение:**

Препараты для коррекции спasticности:

- баклофен 10 мг, 25 мг. Начальная доза 5 мг 3 раза в день, постепенно повышая дозу каждые 3 дня до наступления терапевтического эффекта (обычно 100 мг/сут).

Препараты для коррекции функций мочеиспускания:

- **при недержании мочи:** оксибутирин от 5 до 15 мг/сутки, таблетки.
- **при учащенном мочеиспускании:** десмопрессин 20 мкг/сут таблетки или 10-40 мкг интраназально один раз в сутки, спрей; или п/к, в/м, в/в - 1–4 мкг/сут, ампулы.

Препараты для коррекции депрессии:

- флуоксетин 20 мг/сут., капсулы, сертралин 50 мг/сут, таблетки.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

Задачи мультидисциплинарной реабилитации многочисленны и включают в себя:

- профилактику и лечение обострений болезни и вторичных осложнений;
- симптоматическое лечение;
- информирование пациента/родственников о проблемах, связанных с заболеванием, о возможностях их коррекции; обучение приемам передвижения и безопасного перемещения;
- уменьшение спастичности и нарушений координации;
- лечение пароксизмальных расстройств;
- переобучение бытовым/профессиональным навыкам;

- диагностику и коррекцию дисфункции тазовых органов, а также психологическую адаптацию к проблемам, связанных с заболеванием.

Реабилитационные мероприятия [27-28]:

На сегодняшний день во всем мире отсутствуют единые подходы по реабилитации пациентов с заболеваниями ЗСОНМ, что обусловлено выраженным неврологическим дефицитом с доминированием поражения спинного мозга и зрительных нервов, особенностями симптоматики, в том числе выраженные парезы мышц не только конечностей, но и туловища, тяжелые расстройства глубокой чувствительности, нейропатические боли, нарушения тазовых функций. Пароксизмальные тонические мышечные спазмы оказывают значимое влияние на качество жизни у пациентов с заболеванием ЗСОНМ. Усложняет решение реабилитационных задач агрессивный тип течения и высокий риск тяжелых непредсказуемых обострений при ЗСОНМ.

Таблица 7. Виды реабилитационных методик:

Вид реабилитации	Цель методики	Методы реабилитации
Физическая терапия	коррекция нарушений двигательных функций, баланса при ходьбе, уменьшение спастичности и болевого синдрома	Лечебная гимнастика и лечебная физкультура на укрепление пояса верхних конечностей, поддержание баланса туловища, упражнения на сопротивление, специальные проприоцептивные техники, ФЭС
Эрготерапия	Улучшение мелкой и крупной моторики, социально-психологическая адаптация.	Гидрокинезотерапия, зеркальная терапия, упражнения для мелкой и крупной моторики
Когнитивная терапия	улучшение возможностей высших мозговых функций	Психологическая коррекция астении, тревожных состояний, депрессии,

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- уменьшение частоты и тяжести обострений, увеличение длительности ремиссий.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- решение диагностических задач при первичном обращении вне обострения, при наличии умеренно выраженного или тяжелого неврологического дефицита;
- иммуносупрессивная терапия (митоксантрон, циклофосфамид);
- терапия иммуноглобулинами внутривенно;

- терапия биологическими препаратами (моноклональными антителами) (ритуксимаб);
- реабилитационное лечение с проведением курса метаболической терапии, физиотерапии и кинезиотерапии пациентам с ЗСОНМ при невозможности проведения данных мероприятий в амбулаторных условиях. А также пациентам с неврологическими нарушениями, затрудняющими их функциональную активность и возможность ходьбы;

Плановая госпитализация (осуществляется по направлению неврологов поликлиники на стандартном бланке направления с необходимыми данными дополнительных обследований: флюорограмма, общие анализы крови и мочи, ЭКГ, осмотр гинеколога для женщин, микрореакция).

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- развитие признаков тяжелого поражения мозга (параличи, слепота) и рецидив заболевания.

Показания для лечения в условиях дневного стационара:

- нетяжелые обострения у лиц с минимальной или умеренной степенью инвалидизации;
- последующие курсы терапии моноклональными антителами (ритуксимаб) при хорошей переносимости;
- осуществляется по направлению неврологов поликлиник и врача невролога кабинета аутоиммунных заболеваний нервной системы и РС.

Цель терапии ЗСОНМ на этапе дневного стационара – купирование нетяжелых обострений у лиц с минимальной или умеренной степенью инвалидизации путем применения ГКС см.п.5.3.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 Немедикаментозное лечение: смотрите подпункт 3.1

5.3 Медикаментозное лечение:

Цель терапии ЗСОНМ на стационарном уровне - это купирование острого состояния/обострения (с целью минимизировать неврологический дефицит и повысить шанс на восстановление).

Патогенетическое лечение обострений^[29-33]: (уровень доказательности I(A)).

Пульс-терапия ГКС-препаратами: метилпреднизолон по 1000-2000 мг на 200-400 мл физиологического раствора до 5-10 дней инфузий ежедневно в утренние часы; (уровень А).

При малой или недостаточной эффективности, согласно рекомендациям, EFNS 2010, а также рекомендациям Европейской группы по изучению оптикомуелиита возможен повторный курс ГКС, либо, как можно ранний переход на плазмообмен и, согласно рекомендациям, минимальный объем эффективного изъятия плазмы должен составлять не менее 1500 мл.

Экстракорпоральные методы лечения: высокообъемный плазмаферез до 5-7 сеансов при нормальном уровне протеинемии с заменой до 1-1,5 объема плазмы за процедуру в течение 10-14 дней, плазмообмен при гипопротеинемии с возмещением белка альбумином, иммуносорбция как альтернатива (в т.ч. при низком белке).

Если известно, что пациент хорошо отреагировал на плазмаферез во время предыдущих обострений, а нынешний рецидив является тяжелым, то плазмаферез также может рассматриваться в качестве первой меры для купирования обострений, согласно рекомендациям Европейской группы по изучению оптикомиелита.

Внутривенный иммуноглобулины: в дозе 0,7 г/кг на 3 дня, курс лечения 8 недель. Прием препаратов из группы цитостатиков с целью купирования обострений, согласно рекомендациям, EFNS и NEMOS является нецелесообразным и в настоящее время они не применяются для купирования обострений.

Таблица 8. Лечение острой фазы обострения ЗСОНМ^[29-33]

Вид терапии	Наиболее частые дозировки	Механизм действия	Уровень доказательности
Метилпреднизолон	1 г в день 5-7 дней	Множественный, в первую очередь противовоспалительный и иммунорегуляторный	A
Высокообъемный плазмаферез	5-7 циклов	Выведение AQP4-АТ и противовоспалительных цитокинов	B
ВВИГ	0,4 г/кг на 3 дня, период лечения 8 недель	Множественный, предполагается нейропротекторный и иммунорегуляторный	C
Циклофосфамид	2 г в день на 4 дня	Цитостатик, подавление митоза	C
Митоксантрон	20 мг в день на 3 дня	Образует связи с ДНК, блокирует топоизомеразу II, подавление митоза	C

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Препараты патогенетической терапии			
Синтетический глюкокортикоидный препарат.	Преднизолон	Парентерально в/в капельно 30 мг/мл. Редко применяется в качестве пульс-терапии обострений.	B
Препараты для коррекции депрессии			

Антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина.	Венлафаксин Флуоксетин	37,5 мг/сут., повышая дозу каждую неделю и довести до 150 (225) мг/сут в 2 приема. Начальная доза - 20 мг 1 раз/сут в первой половине дня; при необходимости доза может быть увеличена через 3-4 нед. Частота приема - 2-3 раза/сут. <i>Максимальная суточная доза</i> при приеме внутрь для взрослых составляет 80 мг.	C
Антидепрессант. Неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина.	Амитриптиллин	Перорально, внутрь в начальной дозе 25 мг-50 мг	B
Неселективные ингибиторы обратного захватаmonoаминов	Имипрамин	25 мг 1-3 раза в сутки. Доза постепенно Может быть повышена до 150-200 мг/сут к концу первой недели терапии. Стандартная поддерживающая доза 50-100 мг/сут	B
Транквилизатор	Гидроксизин	Перорально, внутрь 25 мг	C
Препараты, влияющие на мышечный тонус			
Миорелаксанты центрального действия	Толпирезон	50 мг 2-3 раза в день, постепенно повышая дозу до 150мг 2-3 раза в день	C
	Тизанидин	2 и 4мг 3 раза в сутки	C
	Баклофен	10 мг, 25 мг. Начальная доза 5 мг 3 раза в день, постепенно повышая дозу каждые 3 дня до наступления терапевтического эффекта (макс.сут.доза 100 мг/сут)	C
Препараты для коррекции инсомнии			

Производные бензодиазепина	нитразепам	2,5 мг, максимальная 5 мг за 30 минут до сна	C
Бензодиазепино-подобные средства	запиклон	7,5 мг	C
Препараты для купирования болевых синдромов, пароксизмальных мышечных спазмов			
Антиконвульсант. Производные карбоксамида	Карbamазепин	Макс.сут.доза 800-1200 мг/сут, (по 200 мг x3 раза в день)	B
Антиконвульсант	Прегабалин	Начальная доза 75-150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости, через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости, еще через 7 дней -до максимальной дозы 600 мг/сут	B
Антиконвульсант	Габапентин	Начальная доза составляет 900 мг/сут в три приема равными дозами; при необходимости, дозу постепенно увеличивают до максимальной - 3600 мг/сут. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (по 300 мг 3 раза в сутки) или в течение первых 3-х дней дозу можно увеличивать постепенно до 900 мг в сутки по следующей схеме: 1-й день: 300 мг препарата 1 раз в сутки 2-й день: по 300мг 2 раза в сутки 3-й день: по 300 мг 3 раза в сутки	C
Трициклические антидепрессанты	амитриптилин	от 25 до 75 мг/сутки.	C
Коррекция нарушений мочеиспускания (императивные позывы)			
Блокатор M холинорецепторов	оксибутидин	5 мг 2-3 раза	B

Коррекция нарушений мочеиспускания (императивные позывы)(Затруднением опорожнения мочевого пузыря			
Альфа-адроеноблокатор	тамсулозин	0,4 г 1 раз в сутки	C
Альфа-адреноблокатор	доксазозин**	2-8 мг в сутки	C

Ведение беременных с ОНМ, ЗСПОН^[34-40]

Продемонстрировано нарастание степени инвалидизации по шкале EDSS до беременности и после родов. При этом на течение ЗСОНМ не влияют вариант родоразрешения, применение эпидуральной анестезии и грудное вскармливание.

В случае развития обострения ЗСОНМ у беременных возможно проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в курсовой дозе препарата 5 -7 г. В случае неэффективности возможно назначение плазмафереза. Поддерживающие дозы ГКС для длительного приема у беременных не рекомендуются.

Для профилактики обострений ЗСОНМ препаратом выбора при беременности является азатиоприн. Его применение не ассоциировано с патологией плода, хотя на фоне терапии азатиоприном повышаются риски развития преждевременных родов и уменьшение массы тела новорожденных. В отдельных случаях описано развитие анемии, лимфо- и панцитопении у младенцев, матери которых получали азатиоприн во время беременности, поэтому важно анализировать соотношение риска и пользы, учитывая частоту и тяжесть обострений заболевания до беременности.

Назначение ритуксимаба может приводить к развитию мальформаций у плода, а также деплееций В-лимфоцитов у новорожденных, по этой причине его применение у беременных может быть ограничено. Таким пациенткам рекомендовано регулярно проводить ультразвуковые исследования, а также определять уровень В-лимфоцитов у плода, если терапия ритуксимабом проводилась после 20 недель беременности. Ритуксимаб в свою очередь может быть использован для профилактики развития обострений у пациенток, которые планируют беременность, — период полувыведения препарата составляет до 32 сут. Положительный опыт по профилактике обострений получен при введении препарата за 7 месяц до беременности и через 2 сут после родов. Назначение миофенолата мофетила, митоксандрона и метротрексата категорически противопоказано при беременности, поскольку прием этих препаратов может приводить к выкидышам или аномалиям развития плода. Терапию миофенолата мофетилом необходимо прекратить за 6 недель до планируемой беременности, метротрексатом — за 12 недель, митоксандроном — за 6 месяц.

Планирование и ведение беременности у пациенток с ЗСОНМ должны осуществляться мультидисциплинарной командой с обязательным привлечением невролога и обязательной оценкой соотношения потенциальных рисков и возможной пользы как для матери, так и для ребенка в каждом конкретном случае.

5.4 Хирургическое вмешательство: нет.

5.5 Дальнейшее ведение: смотрите подпункт 3.4.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:смотрите подпункт 3.5.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков:

- 1) Есжанова Лаура Еркеновна - кандидат медицинских наук, НАО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры неврологии, член ОО «Ассоциация неврологов Республики Казахстан», врач невролог высшей квалификационной категории.
- 2) Туруспекова Сауле Тлеубергеновна - доктор медицинских наук, профессор, Президент ОФ «Save our brain Central Asia research fund» SoBCARF, Член ОО «Ассоциации неврологов Республики Казахстан», Лиги неврологов Prim WFN, ESO, WSO, AD/PD, IPA, ISPRM, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», главный невролог Министерства здравоохранения Республики Казахстан, заведующая кафедрой нервных болезней, врач невролог высшей квалификационной категории.
- 3) Нургужаев Еркын Смаголович - доктор медицинских наук, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры нервных болезней, председатель ОО «Ассоциация неврологов Республики Казахстан», врач невролог высшей квалификационной категории.
- 4) Альмаханова Клара Канатовна – PhD, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», ассистент кафедры нервных болезней, врач невролог высшей квалификационной категории, член ОО «Ассоциация неврологов Республики Казахстан».
- 5) Жаркинбекова Назира Асановна - кандидат медицинских наук, профессор, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и психологии, главный внештатный невролог Управление общественного здоровья Туркестанской области, член Лиги неврологов Prim WFN, врач невролог высшей квалификационной категории.
- 6) Кайшибаева Гульназ Смаголовна - кандидат медицинских наук, директор Института неврологии и нейроабилитации имени Смагула Кайшибаева, Член Ассоциации неврологов Казахстана, заместитель председателя Лиги неврологов prim, Член World Federation of Neurology (WFN), International Parkinson and Movement Disorders Society, врач невролог высшей квалификационной категории.
- 7) Евстафьева Наталья Александрована - врач невролог высшей квалификационной категории, заведующая отделением неврологии КГП на ПХВ «Областная клиническая больница» Управление здравоохранения Карагандинской области.
- 8) Кожаканова Сайран Темиргалиевна - магистр медицины, НАО «Медицинский университет Астана», ассистент кафедры неврологии, член ОО «Ассоциация неврологов Республики Казахстан», врач невролог высшей квалификационной категории.
- 9) Хамидуллина Зайтуна Гадиловна – кандидат медицинских наук, PhD АО «Медицинский Университет Астана», заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1

10) Ихамбаева Айнур Ныгымановна - магистр медицины, НАО «Медицинский университет Астана», ассистент кафедры клинической фармакологии, врач клинический фармаколог высшей квалификационной категории, независимый эксперт МЗ РК.

6.2 Конфликт интересов: отсутствует.

6.3 Рецензенты:

- 1) Хайбуллин Талгат Нурмуханович – доктор медицинских наук, НАО «Медицинский университет города Семей», профессор кафедры неврологии и нейрофизиологии, врач невропатолог высшей квалификационной категории.
- 2) Габдильашимова Зарема Толымбековна – доктор медицинских наук, профессор, НАО «Медицинский университет Астана», врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау министрлігінің үздігі.

6.4 Указания условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Симанив Т.О., Елисеева Д.Д., Аскарова Л.Ш., Захарова М.Н. Спектр заболеваний оптиконевромиелита. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски, 2020;120(7):107-166.
- 2) Eshaghi, S Riyahi-Alam, R. Saeedi (et al.) Classification algorithms with multi-modal date fysion could accurately distinguishneuromyelitis optica from multiple sclerosis. // Neuroimage Clin. – 2015.- Vol 7.- P.306-32).
- 3) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennet JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology85(2):177-189,2015.doi:10.1212/WNL, 000000000001729. Epub 2015 Jun19.
- 4) Zekeridou A., Lennon V. A. Aquaporin-4 autoimmunity //Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation. – 2015.
- 5) Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an anti-body-mediated disorder of the central nervous system. Neurol Res Int. 2012; 2012?460825. doi:10.1155/2012/460825. epub 2012 Jan 29.
- 6) Miyazawa K, Shinozaki M, Hara T, Furuya T and Miyazono K . (2002). Genes Cells, 7, 1191–1204.
- 7) Maticlo M., Weinshshenker B. Neuromyelitis optica // C.F. Zucchinetti. Multiple sclerosis. — 2010. — P. 258-275.
- 8) Mironenko T.V., Khubetova I.V. State Institution «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine, International neurilological journal, ISSN 2224-0713 N¹ 1(71), 2015. P-141-147.

- 9) Misu T., Fujihara K., Nakashima I. et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005; 65(9): 1479–82.
- 10) De Seze J., Storovic T., Ferriby D. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory MRI and outcome profile // *J. Neurol. Sci.* — 2002. — № 197. — P. 57-61.
- 11) Chalumeau-Zemoine Z., Chretien F., Si Zarbi A.Y. Devic disease with brainstem lesion // *Arch. Neurol.* — 2006. — Vol. 63. — P. 591-593.
- 12) Chee C. G. et al. MRI Features of Aquaporin-4 Antibody–Positive Longitudinally Extensive Transverse Myelitis: Insights into the Diagnosis of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders // *American Journal of Neuroradiology*. – 2018.
- 13) Е.И.Гусев, А.Н. Бойко. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство в двух томах. 2020 г.
- 14) Sahraian M.A., Moinfar Z., Khorramnia S., Ebrahim M.M. Relapsing neuromyelitisoptica: Demographic and clinical features in Iranian patients // *Eur.J. Neurol.* 2010; 17: 794-799.
- 15) Mealy M.A., Wingerchuk D.M., Palace J., Greenberg B.M., Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitisoptica: Multicenter study of treatment efficacy // *JAMA Neurol.* 2014; 71: 324-330.
- 16) Pellkofer H.L., Krumbholz M., Burthele A., Hemmer B., Gerdes L.A., Havla J., Bittner R., Canis M., Meinl E., Hohlfeld R., Kuempfel T. Long-term follow-up of patient with neuromyelitisoptica after repeated therapy with Rituximab // *Neurology*. 2011; 76 (15): 1310-1315.
- 17) Kim S.H., Huh S.Y., Lee S.J., Joung A., Kim H.J. A 5-year follow-up of Rituximab treatment in patients with neuromyelitisoptica spectrum disorder // *JAMA Neurol.* 2013; 79 (9): 1110-1117.
- 18) Ciron J., Audoin B., Bourre B., Brassat D., Durand-Dubief F., Laplaud D., Maillart E., Papeix C., Vukusic s., Zephir H., Marignier R., Collongeus N.; NOMADMUS group, under the aegis of OFSEP, SRSEP. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitisoptica spectrum disorders // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2018; 174 (4): 255-264.
- 19) Poupart J., Giovanneli J., Deschamps R., Audoin B., Ciron J., Maillart E., Papeix C., Collongeus N., Bourre B., Cohen M., Weirtlewski S., Outteryck O., Laplaud D., Vukusic S., Marignier R., Zephir H.; NOMADMUS study group. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD // *Neurology*. 2020; 94 (15): e. 1645-1656.
- 20) Kim S.H., Kim W., Park M.S., Sohn E.H., Li X.F., Kim H.J., Efficacy and safety of Mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitisoptica // *Arch. Neurol.* 2010; 68: 473-479.
- 21) Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Lincoff N., Napoli S.Q., Sharma J., Feichter J., Bakshi R. Study of Mitoxantrone for the treatment of reccurent neuromyelitis optica (Devicdesease) // *Arch. Neurol.* 2006; 63: 957-963.
- 22) Jacob A., Matiello M., Weinshenker B.G., Wingerchuk D.M., Lucchinetti C., Shuster E., Carter J., Keegan B.M., Kantarci O.H., Pittock S.J. Traetment of neuromyelitisoptica with mycophenalatemofrtil: Rotrospective analysis of 24 patients // *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1128-1133.
- 23) Okada K., Tsuji S., Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin succesfukky prevents relapses of neuromyelitisoptica // *Intern. Med.* 2007; 46 (19):1671-1672.

- 24) Magraner M.J., Coret F., Casanova B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica // Neurologia. 2013; 28: 65-72.
- 25) Ratelade J., Smith A.J., Verkman A.S. Human immunoglobulin G reduces the pathogenicity of aquaporin-4 auto-antibodies in neuromyelitis optica // Exp. Neurol. 2014; 255: 145-153.
- 26) Kim S., Go M., Sung J. et al. Painful Tonic Spasm in Neuromyelitis Optica: Incidence, Diagnostic Utility, and Clinical Characteristics // Arch. Neurol. – 2012. – № 69 (8). – P. 1026–1031.
- 27) Nechemia Y., Moreh E., Weingarden H. et al. Effectiveness of multidisciplinary rehabilitation for patients with Neuromyelitis Optica // J. Spinal Cord. Med. – № 39 (3). – P. 311–316.
- 28) Patel F., Elwood D., Kalva S. R. et al. Neuromyelitis Optica in an Inpatient Rehabilitation // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2008. – № 89. – P. 82.
- 29) Merle H., Olindo S., Jeannin S., Valentino R., Mehdaoui H., Cabot F., Donnio A., Hage R., Richer R., Smadja D., Cabre P. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis // Arch. Ophtalmol. 2012; 130: 858-862.
- 30) Bonnan M., Cabre P., Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica//Mult. Scler.Int. 2012; 2012: 787630.
- 31) Magraner M.J., Coret F., Casanova B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica//Neurologia. 2013; 28: 65-72.
- 32) Greenberg B.M., Thomas K.P., Krishnan C., Kaplin A.I., Calabresi P.A., Kerr D.A., Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide //Neurology. 2007; 68: 1614-1617.
- 33) Kim S.H., Kim W., Park M.S., Sohn E.H., Li X.F., Kim H.J., Efficacy and safety of Mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica // Arch. Neurol. 2010; 68: 473-479.
- 34) Shosha E, Pittock SJ, Flanagan E, Weinshenker BG. Neuromyelitis optic spectrum disorders and pregnancy: interactions and management. Multiple Sclerosis Journal. 2017;23(14):1808-1817.
- 35) Bourre B, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Brassat D, Castelnovo G, Collongues N, Vukusic S, Labauge P, Outteryck O. Neuromyelitis optica and pregnancy. Neurology. 2012;78(12):875-8
- 36) Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and metaanalysis of epidemiological studies. Teratology. 2000;62(6):385-392.
- 37) Cox JL, Koepsell SA, Shunkwiler SM. Therapeutic plasma exchange and pregnancy: a case report and guidelines for performing plasma exchange in a pregnant patient. Journal of clinical apheresis. 2017;32(3):191-195.
- 38) Alami Z, Agier MS, Ahid S, Vial T, Dautriche A, Lagarce L, Toutain A, Cherrah Y, Jonville-Bera A-P. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A French comparative observational study. Therapies. 2018;73(3):199-207.
- 39) Pellkofer H, Suessmair C, Schulze A, Hohlfeld R, Kuempfel T. Course of neuromyelitis optica during inadvertent pregnancy in a patient treated with rituximab. Multiple Sclerosis Journal. 2009;15(8):1006-1

- 40) Borisow N, Hellwig K, Paul F. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies. EPMA Journal. 2018;9(3):249-256.
- 41) Белова А.Н., Бойко А.Н., Белова Е.М. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):32-40.
- 42) www.wearesrna.org
- 43) Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L, de Seze J. Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options. Drugs. 2019;79(2):125-142.
- 44) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, ZakrzewskaPniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Haramura M. Efficacy of satralizumab (SA237) in subgroups of patients in SAkuraSky: a Phase III double-blind, placebo-controlled, add-on study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) (S43.008). AAN Enterprises; 2019.
- 45) Cree B, Bennett J, Kim HJ, Weinshenker B, Pittock S, Wingerchuk D, Fujihara K, Paul F, Cutter G, Marignier R. A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Inebilizumab in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders — Top line efficacy and safety results (Plen02. 001). AAN Enterprises; 2019.
- 46) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761142Orig1s000TOC.cfm
- 47) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761149Orig1s000TOC.cfm
- 48) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta647/resources/eculizumab-for-treating-relapsing-neuromyelitis-optica-terminated-appraisal-pdf-82609143227845>