

Клинические рекомендации

Заболевания спектра оптиконевромиелита

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем (МКБ-10):

G36.0, G36.8, G37.8

Возрастная группа:

Взрослые и дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Медицинская Ассоциация Врачей и центров Рассеянного Склероза и других
нейроиммунологических заболеваний

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	8
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	9
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний)	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
2.1 Жалобы и анамнез	13
2.2. Физикальное обследование	15
2.3 Лабораторные диагностические исследования	16
2.4 Инструментальные диагностические исследования	21
2.5. Иные диагностические исследования.....	23
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	25
3.1 Терапия обострений ЗСОНМ	25
3.3. Иное лечение.....	40
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	46
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	53
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	75
7. Критерии оценки качества медицинской помощи	76
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	91
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	94

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	97
Приложение А 3.1 Критерии диагностики ЗСОНМ для взрослых и детей (Критерии Вингерчука) от 2015 года [Wingerchuk,2015; Chitnis T,2016; Tenembaum S.,2020].....	97
ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4:	97
ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 или с неизвестным статусом по АТ к аквапорину-4:	98
Приложение А 3.3. Дифференциальная диагностика ЗСОНМ	101
Приложение А 3.4 Принципы формулировки клинического диагноза.....	103
Формулировку клинического диагноза рекомендуется выполнять с учетом МКБ-10 и действующих классификаций заболевания по типу течения, стадии заболевания и выраженности функциональных нарушений:	103
Приложение А 3.5. Общая шкала токсичности.	104
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	106
1. Алгоритм постановки диагноза ЗСОНМ по Вингерчуку	106
2. Алгоритм определения типа течения ЗСОНМ	106
3. Алгоритм определения варианта активности ЗСОНМ	107
4. Алгоритм ведения пациента при обострении ЗСОНМ	107
Приложение В. Информация для пациента	111
Приложение Г1- ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	113

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаратаминотрансфераза

АТ – антитела

АЧН – абсолютное число нейтрофилов

ВГН – верхняя граница нормы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГК – глюкокортикоиды

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконевромиелита

ИС - иммуносорбция

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

МДРК - мультидисциплинарная реабилитационная команда

МКФ - международная классификация функционирования

НГН – нижняя граница нормы

ОНМ – оптиконевромиелит

ППО – препараты, предупреждающие обострения

РС – рассеянный склероз

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ОДЦ – олигодендроциты

ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит

ПМ – поперечный миелит

ПРПМ – продольно распространенный поперечный миелит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РМП - реакция микропреципитации

РСК – реакция связывания комплемента

РШСИ - расширенная шкала статуса инвалидизации

СКВ – системная красная волчанка

СМЖ – спинномозговая жидкость

СШ – синдром Шегрена

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЗН – неврит зрительного нерва

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЦНС – центральная нервная система

ШЗСН - шкала оценки зрительно-спинальных нарушений

ШТАПС - шкала оценки тяжести синдрома area postrema

AQP4 – аквапорин-4

AQP4-IgG - антитела класса иммуноглобулинов G к аквапорину-4

ASIA – Американская ассоциация спинальной травмы

CLIPPERS - хроническое лимфоцитарное воспаление с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств, отвечающее на терапию глюкокортикоидами

РШСИ - Расширенная Шкала Статуса Инвалидизации (EDSS в английской литературе)

FIM - шкала функциональной независимости

HLA- человеческий лейкоцитарный антиген

IgG – класс иммуноглобулинов G

IgM – класс иммуноглобулинов M

ISNCSCI - международные стандарты неврологической классификации травмы спинного мозга

MOG-IgG - антитела класса иммуноглобулинов G к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину

ШЗСН - шкала оценки зрительно-спинальных нарушений (OSIS в английской литературе)

RPR - антикардиолипидный тест

** - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

- препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

Активность ЗСОНМ – клиническая характеристика заболевания у пациентов в виде наличия за период наблюдения или анамнестически одного или более обострения.

Высокая активность ЗСОНМ – клиническая характеристика заболевания у пациентов, не получающих терапию, предупреждающую развитие обострений, в виде наличия 2 обострений за последний год или 3 обострений за последние 2 года (из них 1 за последний год) независимо от их тяжести и/или 1 тяжелого обострения.

Резистентность к терапии обострения – это клиническая характеристика в виде отсутствия ожидаемого восстановления неврологических функций при сравнении неврологического дефицита перед началом терапии и моментом, когда предполагается эффект от проводимого лечения обострения.

Препараты, предупреждающие обострения (ППО) ЗСОНМ – лекарственные средства, предназначенные для предупреждения и снижения вероятности развития повторных обострений, в том числе инвалидизирующих и жизнеугрожающих.

Оптимальный ответ на терапию ППО ЗСОНМ – клиническая характеристика, определяемая как отсутствие обострений в любой период времени после развития эффекта препаратов, предупреждающих обострения.

Резистентность к терапии ППО – клиническая характеристика, определяемая как развитие обострения заболевания за период наблюдения на фоне проводимой терапии, на основании которой необходимо принять решение о замене на другой препарат, предупреждающий обострения, с учетом того, что пациент получает лечение в полной рекомендуемой дозе, прошло достаточно времени до развития эффекта препарата.

Синдром поражения area postrema – один из основных клинических синдромов ЗСОНМ, характеризующихся плохо купируемой икотой, тошнотой или рвотой, которые не могут быть объяснены другими причинами.

Продольно распространенный поперечный миелит – радиологическая характеристика, для которой характерно по данным МРТ наличие признаков миелита с вовлечением 3 и более сегментов спинного мозга.

Терапия обострения ЗСОНМ первой линии – терапия первого выбора обострения ЗСОНМ с учетом его клинических характеристик и опыта терапии обострения ЗСОНМ у конкретного пациента.

Терапия обострения ЗСОНМ второй (и последующих) линий – терапия последующего выбора, назначаемая в случае резистентности к терапии обострения первой линии с учетом его клинических характеристик и опыта терапии обострения ЗСОНМ у конкретного пациента.

Острый демиелинизирующий эпизод – остро возникшая неврологическая симптоматика, клинически подозрительная на проявления ЗСОНМ или другое воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – это группа воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), характеризующаяся эпизодами иммуноопосредованной демиелинизации и аксонального повреждения, главным образом с вовлечением зрительных нервов и спинного мозга, которая включает в себя также оптиконевромиелит (ОНМ), прежде известный как болезнь Девика [1]. Клинически проявляется тяжелыми и инвалидизирующими обострениями с преимущественным поражением спинного мозга, зрительных нервов и ствола головного мозга [2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология заболевания неизвестна. Вероятно, присутствует генетическая предрасположенность к развитию заболевания, которая отлична от рассеянного склероза [3]. Одним из наиболее часто упоминаемых аллелей, с которым ассоциируется повышенный риск развития ЗСОНМ, является DRB1*03 аллель гена HLA (англ., Human Leucocyte Antigen) [3]. Возможными обсуждаемыми триггерами болезни могут быть инфекция (вызванная кишечной микрофлорой: *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, вирусами герпеса (1,2 типа, вирусом Эпштейн-Барра), обсуждается перекрестная активация аутоиммунных клонов при коморбидной патологии (ревматическая патология, онкологические заболевания) [4-7]. Основные звенья патогенеза включают в себя: активацию В-клеточного звена иммунитета и выработку антител (АТ) к аквапорину-4 (AQP4), дисфункцию гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), активацию системы комплемента с формированием мембраноатакующего комплекса, повышенную продукцию провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6) с развитием каскада иммунопатологических реакций, изменения в системе Т-клеточного звена иммунитета (увеличение соотношения Th17/Treg), привлечение в очаг воспаления клеток врожденного иммунитета (натуральных киллеров, нейтрофилов, эозинофилов), повышение активности тучных клеток [2, 8]. Вышеуказанные иммунопатологические механизмы приводят к повреждению астроцитов. В конечном итоге отмечается вторичное повреждение олигодендроцитов (ОДЦ), нарушается целостность миелиновой оболочки, повреждаются аксоны, формируется со временем гиперплазия сосудистой стенки и гиалинизация артериол [2, 8]. Роль АТ к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину в запуске

иммунопатологического процесса у пациентов с ЗСОНМ является противоречивой и малоизученной [2, 9].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Точные эпидемиологические данные по распространенности ЗСОНМ по-прежнему остаются неизвестными. Представители азиатской популяции более подвержены ЗСОНМ, по сравнению с европейской. По обобщенным данным, в европейской популяции согласно диагностическим критериям 2015 г. распространенность ЗСОНМ составила 0,7—1,91/100 000, в азиатской — 1,5 —4,9/100 000 [10, 11]. В Российской Федерации исследования ограничены, а имеющиеся публикации имеют очень низкое качество, в первую очередь связанное с возможностью дублирования пациентов. В 25 субъектах Российской Федерации, имеющих различное географическое расположение, было проведено поперечное интервальное эпидемиологическое исследование. Прогнозируемое число пациентов в РФ может составлять от 660 при низкой степени прогноза до 6179 пациентов при высокой степени прогноза [12]. Полученные прогностические результаты соответствуют предполагаемой распространенности от 0,45 до 4,21 на 100 000 населения (согласно данным Росстата, общая численность населения России на 1 января 2020 г. 146 748 590 человек) [11]. Однако, реальные цифры нуждаются в уточнении в связи с небольшим количеством регионов, принявших участие в исследовании и самой методикой проведения данных исследований. Заболеваемость и распространенность ЗСОНМ у детей мало изучена. Известно, что от 3 до 5 % пациентов дебютируют до 18 лет [13].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G36.0 – Оптиконевромиелит (болезнь Девика)

G36.8 – Другая уточненная форма острой диссеминированной демиелинизации

G37.8 – Другие уточненные демиелинизирующие болезни центральной нервной системы

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По статусу антител к аквапорину-4:

ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) – статус пациента, характеризующийся наличием положительного титра антител к аквапорину-4 в сыворотке крови 1:10 и выше,

выявленного при проведении теста на клеточной культуре [14].

ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG)– статус пациента, характеризующийся наличием отрицательного титра антител к аквапорину-4 в сыворотке крови ниже 1:10, выявленного при проведении теста на клеточной культуре [14].

ЗСОНМ с неизвестным статусом по АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) – статус пациента при отсутствии информации о результате теста для выявления антител к аквапорину-4 -на клеточной культуре [14].

По вариантам активности заболевания:

Активное ЗСОНМ – клиническая характеристика заболевания у пациентов в виде наличия за период наблюдения или анамнестически одного или более обострения [15].

Высокоактивное ЗСОНМ – это клиническая характеристика варианта активности ЗСОНМ, характеризующаяся высокой активностью ЗСОНМ у пациентов, не получающих терапию, предупреждающую развитие обострений в виде наличия 2 обострений за последний год или 3 обострений за последние 2 года (из них 1 за последний год) независимо от их тяжести и/или 1 тяжелого обострения [15, 16]

По типу течения:

ЗСОНМ рецидивирующее – тип течения ЗСОНМ, характеризующийся повторными обострениями, т.е. наличием как минимум 2 и более обострений за весь период наблюдения [14, 15]

ЗСОНМ монофазное – тип течения ЗСОНМ, характеризующийся отсутствием обострений в течение как минимум 5 лет после первого клинического эпизода у пациентов без AQP4-IgG или неизвестным статусом по AQP4-IgG [14, 15]

ЗСОНМ с единственным клиническим эпизодом – тип течения ЗСОНМ, характеризующийся наличием одного обострения (дебют заболевания) и не соответствующий критериям монофазного и рецидивирующего [15]

Стадии заболевания:

Обострение ЗСОНМ – клинический эпизод, характеризующийся острым появлением новых симптомов или усилением имевшихся ранее, продолжающийся 24 и более часов, и

развивающийся более чем через 30 дней после предшествующего обострения. Симптомы не могут быть объяснены другими причинами (например, лихорадкой или активной инфекцией) и должны быть подтверждены объективно по результатам неврологического осмотра [17-19]. Объективно изменения в неврологическом статусе должны быть подтверждены врачом-неврологом с помощью шкалы РШСИ (Расширенная шкала статуса инвалидизации) и шкалы оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН) (англ., Opticospinal Impairment Scale (OSIS)) [17, 20, 21]. Появлению новых симптомов или усилению имевшихся ранее должно предшествовать 30 или более дней стабилизации состояния [21-23]. Симптомы поражения зоны area postrema оцениваются как обострение в случае их длительности 48 часов и более, но могут быть расценены как обострение и при меньшей длительности, если сопровождаются новыми изменениями в соответствующей области по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [17, 24].

В соответствии с данными научной литературы понятия «обострение», «атака», «экзацербация» являются синонимами [17, 25].

Тяжелое обострение – это вариант обострения ЗСОНМ, которое при объективной оценке характеризуется увеличением показателя по шкале РШСИ по меньшей мере на 2,0 балла от исходного уровня при миелите и/или по шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (OSIS) соответствует критерию «большого» обострения [20, 26].

Ремиссия ЗСОНМ – период отсутствия обострений [14, 27-30]

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний)

Поражение зрительного нерва: односторонний или нередко одновременно двусторонний оптический неврит с вовлечением хиазмы, обычно умеренной или тяжелой степени выраженности, часто с неполным восстановлением, нередко с полной и стойкой утратой остроты зрения, выпадением поля зрения [14, 31, 32]

Поражение спинного мозга: полный, реже - парциальный поперечный миелит, с двусторонними симметричными и асимметричными двигательными (парезами), чувствительными нарушениями, расстройством функций тазовых органов в виде задержки мочеиспускания и стула; характерны сегментарные нарушения чувствительности, признаки радикулопатии, нейропатический болевой синдром, болезненные мышечные спазмы [14, 31, 32].

Поражение зоны area postrema (самого заднего поля): эпизод плохо купируемой икоты,

тошноты или рвоты, которые не могут быть объяснены другими причинами; в публикации с оценкой данных 430 пациентов с ЗСОНМ с антителами к аквапорино-4 обострение в виде изолированных симптомов поражения area postrema отмечалось в дебюте заболевания в 7.1%-10.3% случаев, в то время как последующая подобная атака развивалась у 9.4%-14.5% больных; тошнота присутствовала у 81% пациентов с медианой длительности 14 дней, рвота - у 72% больных (медиана количества эпизодов 5 в день длительностью от 1 до 20 минут), икота - у 65% пациентов с медианой длительности 14 дней [24].

Поражение ствола головного мозга: диплопия, потеря слуха, парез мимической мускулатуры, системное головокружение, невралгия тройничного нерва, потеря вкуса, бульбарные расстройства, атаксия [14, 33-35].

Поражение промежуточного мозга: нарколепсия, гипотермия, гиперсомния, гипотензия, симптомы несахарного диабета, гиперпролактинемия со вторичной аменореей и галактореей, а также различные изменения поведения, сопровождающиеся типичными для ЗСОНМ изменениями на МРТ в диэнцефальной области головного мозга [14, 33-36].

Поражение полушарий головного мозга: угнетение сознания различной степени выраженности, геми- или тетрапарезы, выпадение поля зрения и другие очаговые симптомы в зависимости от локализации очага поражения с типичными изменениями на МРТ в полушариях головного мозга [14, 33-36].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

- **Рекомендуется** всем пациентам с 18 лет (взрослым) с подозрением на ЗСОНМ для раннего подтверждения диагноза использование критериев Вингерчука 2015 года (приложение А) [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- **Рекомендуется** у всех пациентов младше 18 лет с подозрением на ЗСОНМ для раннего подтверждения диагноза использование критериев Вингерчука 2015 года (приложение А) [32, 37].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -3)

2.1 Жалобы и анамнез

- У всех пациентов с подозрением на ЗСОНМ **рекомендуется** консультация врача невролога, включающая в себя подробный сбор анамнеза с целью установления наличия острых демиелинизирующих эпизодов в прошлом для определения возможности соответствия основным клиническим синдромам из критериев ЗСОНМ (приложение А) [14].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: оценка данных анамнеза должна проводиться врачом неврологом для определения соответствия жалоб характерным клиническим проявлениям обострения ЗСОНМ и соответствия основным клиническим синдромам из критериев ЗСОНМ. Пациента с подозрением на ЗСОНМ следует обследовать в центрах, имеющих опыт диагностики демиелинизирующих заболеваний [38].

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ **рекомендуется** проводить полную дифференциальную диагностику с другими неврологическими и не неврологическими заболеваниями с поражением нервной системы с целью уменьшения риска диагностической ошибки и нанесения вреда пациенту по причине отложенного и неправильного лечения (Приложение А) [14, 31, 38-40].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Дифференциальный диагноз следует проводить прежде всего с рассеянным склерозом, особенно при наличии в клинической картине оптико-спинального синдрома [41, 42]. Сообщается о 33%, 42,5% пациентов с ЗСОНМ, которым первоначально был ошибочно установлен диагноз рассеянного склероза [43, 44]. Поражение зоны *area postrema* (самого заднего поля) не является специфичным для ЗСОНМ и встречается и при других расстройствах, поражающих ствол головного мозга [24]. Причинами выявленных расстройств ЦНС при соответствии критериям ЗСОНМ (статус по AQP4-IgG не оговаривается) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и синдромом Шегрена (СШ) более вероятно является сосуществующее ЗСОНМ, чем васкулит при ревматическом заболевании [14]. Особое внимание следует уделять пациентам с выявленными атипичными для ЗСОНМ клинико-лабораторными и радиологическими признаками (так называемыми «красными флагами») [14].

- Всем пациентам с наличием признаков оптического неврита или в анамнезе рекомендуется консультация врача-невролога с целью исключения ЗСОНМ [31, 43].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рецидивирующий, одновременно билатеральный оптический неврит с плохим восстановлением является показанием для исследования сыворотки крови на антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) с целью исключения ЗСОНМ [31]. В публикации отечественных авторов при ретроспективном анализе данных 27 пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG у 5 из них заболевание дебютировало с одностороннего оптического неврита с хорошим восстановлением [43].

- Всем пациентам с труднокупируемой икотой, тошнотой, рвотой, необъяснимыми другими заболеваниями и причинами, рекомендуется консультация врача-невролога с целью исключения ЗСОНМ [24].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: В публикации с оценкой данных 430 пациентов с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 продемонстрировано, что обострение в виде изолированных симптомов поражения *area postrema* отмечалось в дебюте заболевания в 7.1%-10.3% случаев, в том время как последующая подобная атака развивалась у 9.4%-14.5% больных. Тошнота присутствовала у 81% пациентов с медианой длительности 14 дней, рвота - у 72% больных (медиана количества эпизодов 5 в день длительностью от 1 до 20 минут), икота - у 65% пациентов с медианой длительности 14 дней [24].

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ **рекомендуется** проводить опрос по всем системам органов на выявление в анамнезе клинических эпизодов и/или клинической картины, которые позволяют заподозрить другое аутоиммунное, ревматическое, онкологическое заболевание, с целью исключения коморбидного или конкурирующего заболевания [6, 7, 45].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: В литературе обсуждается вопрос нередкого сосуществования ЗСОНМ с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, в том числе имеющими неврологические проявления: системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шегрена, миастенией, саркоидозом и др. [6, 14, 46]. Развитие ЗСОНМ в редких случаях может быть у пациентов с новообразованиями (паранеопластическое ЗСОНМ) [7].

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ проведение тщательного физикального осмотра по всем системам органов с целью исключения коморбидного или конкурирующего заболевания [6, 45].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ, у которых в клинической картине присутствует плохо купируемая икота или тошнотой со рвотой, которые не могут быть объяснены другой причиной, **рекомендуется** при осмотре использование врачом неврологом критериев диагностики синдрома поражения area postrema с целью его своевременного выявления и более быстрой постановки диагноза ЗСОНМ (Приложение А) [24].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: В публикации с оценкой данных 430 пациентов с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 продемонстрировано, что обострение в виде изолированных симптомов поражения area postrema отмечалось в дебюте заболевания в 7.1%-10.3% случаев. В 2018 году были опубликованы критерии диагностики синдрома поражения area postrema у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, при соответствии которым строго рекомендуется выполнение исследования сыворотки крови на антитела к аквапорину-4, если не был известен его результат ранее [24].

- Пациентам с подозрением на ЗСОНМ при наличии клинической целесообразности **рекомендуется** осмотр врача-офтальмолога с целью своевременной диагностики оптического неврита [39].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: Данная рекомендация рабочей группы основывается на наличии клинических особенностей оптического неврита при ЗСОНМ, нередкими сложностями его верификации, что требует расширенного офтальмологического обследования [14, 31, 32, 47].

- Пациентам с подозрением на ЗСОНМ при наличии клинической целесообразности **рекомендуется** осмотр врача-терапевта, врача-акушера-гинеколога, врача-онколога с целью исключения коморбидного или конкурирующего заболевания [6, 7, 45, 48].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: Данная рекомендация рабочей группы основывается на наличии сообщений о влиянии коморбидной патологии на течение заболевания, паранеопластическом ЗСОНМ, развитии заболевания на фоне рака молочной железы, рака легкого, ранее не выявленного рака яичника у молодой женщины [6, 7, 45, 49, 50].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ **рекомендуется** проведение анализа сыворотки крови на наличие антител класса IgG к аквапорину-4 (AQP4-IgG) с целью постановки диагноза и установления статуса по антителам к аквапорину-4 [51].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) являются высокоспецифичным маркером оптиконевромиелита, клиническая специфичность составляет 97-99% [51]. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает методика определения антител к аквапорину-4 в культуре трансфицированных клеток, экспрессирующих аквапорин-4 (тест с клеточной презентацией антигена, англ., «cell-based assay») [51]. Использование данной методики является строго рекомендованной согласно критериям диагностики ЗСОНМ 2015 года [14, 51]. Обязательным является выполнение теста при наличии у пациента продольно распространенного поперечный миелита (ПРПМ), идиопатического острого ПМ (атипичного для РС), тяжелого НЗН с плохим восстановлением, одновременно билатерального НЗН, протяженного поражения

зрительного нерва или вовлечение хиазмы на МРТ, неукротимой (трудно купируемой) тошноты, рвоты или икоты в отсутствие патологии ЖКТ, поражении в дорсальных отделах продолговатого мозга на МРТ, клинически значимых диэнцефальных нарушениях (гиперсомния, нарколепсия, эндокринные нарушения, свойственные гипоталамо-гипофизарной дисфункции), криптогенной лейкоэнцефалопатии, ранее установленном РС с необъяснимыми тяжелыми обострениями на терапии ПИТРС [2, 52]. По результатам проведенного отечественного ретроспективного исследования у 8 (28,6%) из 27 пациентов с ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 заболевание в дебюте заболевания не отмечалось вышеуказанного показания к проведения теста, что привело в 5 случаях к ошибочной постановке диагноза РС [43]. Авторами предлагается расширение показаний с включением в них пациентов с впервые развившимся парциальным ПМ или НЗН независимо от выраженности неврологической дисфункции и степени восстановления [43]. Пациентам с известным системным аутоиммунным заболеванием с клиническим эпизодом в виде НЗН, острого поперечного миелита или синдромом поражения *area postrema* следует выполнить исследование крови на антитела к аквапорину-4 [38].

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ **рекомендуется** забор крови для проведения исследования сыворотки на наличие антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) до начала пульс-терапии метилпреднизолоном или плазмафереза с целью уменьшения риска получения ложноотрицательного результата [38, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Сообщается об известном снижении титра антител к аквапорину-4 после терапии внутривенным метилпреднизолоном и проведенного плазмообмена [38, 53].

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ и с отрицательным результатом исследования сыворотки крови на антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) **рекомендуется** повторное исследование сыворотки крови на наличие антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) через 3-6 месяцев, с целью снижения риска ложноотрицательного результата и установки ошибочного диагноза [38, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Отрицательный результат исследования сыворотки крови на антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) может быть обусловлен выполнением анализа в период вне обострения или после/на фоне проведения иммуносупрессивной терапии и плазмафереза [14, 36]. Сообщаемая чувствительность теста для выявления AQP4-IgG составляет 67—

82% [51]. В исследовании Краснова В.С. с соавт. у 4 из 27 пациентов с подозрением на ЗСОНМ только повторное определение AQP4-IgG выявило повышенный титр антител [43].

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ **не рекомендуется** постановка диагноза ЗСОНМ только на основании обнаружении антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови с целью снижения риска ошибочного диагноза [14, 38, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности - 5)

Комментарий: ЗСОНМ устанавливается, прежде всего, на основании клинической картины, оценка которой проводится в совокупности с данными МРТ и лабораторных исследований [14, 38, 54].

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ, при наличии атипичных для ЗСОНМ признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз рассеянный склероз (РС), **рекомендуется** парное исследование олигоклональных иммуноглобулинов класса IgG с установлением типа синтеза в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) с целью проведения дифференциального диагноза с рассеянным склерозом [38, 53, 55-61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Сообщаемыми, но не исчерпывающими, атипичными для ЗСОНМ признаками (так называемыми «красными флагами»), требующими проведения дифференциального диагноза с РС, являются: медленное нарастание неврологического дефицита, не связанное с обострениями; парциальный поперечный миелит, особенно без признаков продольно-распространенного миелита по данным МРТ; выявление по МРТ головного мозга на T2-ВИ характерных для РС очагов (перпендикулярно ориентированные к боковым желудочкам (пальцы Доусона), очаги, прилежащие к боковым желудочкам в нижних отделах височных долей; юстакортикальные очаги с вовлечением субкортикальных U-волокон), кортикальные очаги); выявление по данным МРТ спинного мозга на T2-ВИ характерных для РС изменений (очаги менее 3-х сегментов в сагитальной проекции; очаги, расположенные более чем на 70% в периферических отделах спинного мозга на аксиальных проекциях; диффузные, нечеткие изменения сигнала на T2-ВИ (подобно тем, которые наблюдаются у пациентом с длительным РС и прогрессирующих типах его течения) [14]. Чувствительность и специфичность определения олигоклональных иммуноглобулинов класса IgG в диагностике РС по данным разных авторов составляет около 90% и 60%, соответственно [56, 58, 59]. 2-ой и 3-ий типы синтеза олигоклональных

IgG являются наиболее характерными для РС [57]. Исследование может использоваться в качестве дополнительного метода, подтверждающего диссеминацию во времени в соответствии с критериями МакДональда для диагностики РС в редакции 2017 года [55]. Отсутствие олигоклональных иммуноглобулинов не является подтверждением отсутствия у пациента РС, что встречается с частотой до 13% случаев при РС и до 33% при клинически изолированном синдроме (КИС) [56]. Наличие олигоклональных IgG в СМЖ является независимым фактором, повышающим риск конверсии клинически изолированного синдрома в достоверный РС [61]. Выявление олигоклональных полос IgG в СМЖ не исключает диагноз ЗСОНМ. Сообщается, что от менее 20% до 25-43 % пациентов с ЗСОНМ могут иметь олигоклональные полосы IgG в СМЖ, особенно в момент обострения, что может быть транзиторным и не выявляться в последующих образцах [14, 38].

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз инфекционные заболевания с поражением нервной системы, **рекомендуется** проведение спинномозговой пункции с исследованиями СМЖ с целью проведения дифференциального диагноза, которые включают [38, 39]:

- общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости с исследованием физических свойств СМЖ, микроскопического исследования СМЖ с подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза)

- исследование уровня белка, глюкозы, хлоридов в СМЖ

- микроскопические, микробиологические (культуральные), молекулярно-биологического исследования СМЖ с применением метода ПЦР для выявления возбудителя с учетом особенностей картины заболевания

- определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП, РСК) (качественное и полуколичественное исследование) в ликворе с целью исключения нейросифилиса

- Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex), определение ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex) в спинномозговой жидкости методом ПЦР с целью исключения нейротуберкулеза.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: Данная рекомендация основывается на необходимости проведения дифференциального диагноза с инфекционными заболеваниями, которые могут проявляться неврологическими проявлениями, сходными с ЗСОНМ при наличии их

клинических, радиологических и лабораторных признаков, а также атипичными для ЗСОНМ проявлениями [14]. Перечень дифференциального диагноза может включать бактериальные (сифилис, туберкулез, боррелиоз), вирусные (вирус варицелла-зостер, ВИЧ, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1,2 типа), грибковые (актиномицеты, аспергиллез), паразитарные (цистецеркоз, шистосомоз) инфекции [39]. Наиболее часто рекомендуют проводить дифференциальный диагноз с нейросифилисом и нейротуберкулезом [14, 38, 39]. Данный перечень исследований рассматривается экспертами-членами рабочей группы как достаточный, но не исчерпывающий. План обследования должен исходить из клинической картины заболевания и других данных, полученных при объективных, лабораторных и инструментальных методах обследования.

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** выполнение комплекса исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, включающих определение антител М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител класса IgM, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови [14, 62]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Проведение дифференциального диагноза ЗСОНМ с ВИЧ-инфекцией рекомендуется при наличии клинических, радиологических или лабораторных данных, заставляющих ее заподозрить, а также в связи с наличием сообщений на развитие ЗСОНМ на фоне ВИЧ-инфекции как коморбидного заболевания [14, 62]

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз системные заболевания соединительной ткани, с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК и определение содержания антител к экстрагируемым ядерным антигенам в крови [63-66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Системные заболевания соединительной ткани имеют разнообразные проявления, в том числе, вовлекающие ЦНС. Исследования Leuchten с соавт. и Naga с соавт. показывают, что скрининговое тестирование на антинуклеарный фактор и определение антител к экстрагируемому ядерному антигену IgG имеют

высокую чувствительность и специфичность при выявлении таких заболеваний как системная красная волчанка, синдром Шегрена [64, 65]. Важной особенностью является высокая отрицательная прогностическая значимость и низкая позитивная прогностическая значимость антинуклеарных антител [63]. Выявление указанных антител не является признаком системного заболевания само по себе, однако в таком случае требуется консультация ревматолога.

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) **рекомендуется** проведение анализа сыворотки крови на наличие антител класса IgG к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG) с целью определения статуса пациента по антителам к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину [2, 9, 14, 67]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG) выявляются у небольшой группы пациентов с ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 [2, 14]. Для их выявления рекомендуется использовать методики, базирующиеся на культуре клеток [67]. Сообщаемая диагностическая специфичность рекомендуемых для выявления MOG-IgG в сыворотке крови тест-систем составляет 98,1-100%, чувствительность 23,1-27,5% [68]. Есть указания, что данная группа пациентов может требовать особого терапевтического подхода [9] В 2023 году предложены критерии диагностики MOG-IgG-ассоциированного заболевания, которые нуждаются в валидации [69].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ **не рекомендуется** постановка диагноза ЗСОНМ только на основании данных МРТ с целью снижения риска ошибочного диагноза [2, 14, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-5)

Комментарий: ЗСОНМ устанавливается, прежде всего, на основании клинической картины, оценка которой проводится в совокупности с данными МРТ и лабораторных исследований [14, 38, 54]. МРТ является важным инструментальным методом исследования, повышающим точность диагностики ЗСОНМ [Contentti,2020], а также для подтверждения обострения заболевания в случаях появления подозрительных на него симптомов, когда у врача-невролога возникают трудности при интерпретации клинической картины [24, 47].

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга с контрастированием для исключения иной природы неврологического заболевания, а также для установления соответствия процесса критериям постановки диагноза [14, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Рекомендуется использование стандартизированного протокола для постановки диагноза и последующего наблюдения. Согласно публикации Contentti, 2020 с соавторами протокол магнитно-резонансной томографии головного мозга должен включать в себя следующие последовательности: аксиальная проекция PD и/или T2-FLAIR, сагиттальная проекция 2D или 3D T2-FLAIR, 2D или 3D пре- и постконтрастные T1-ВИ, T1 3D последовательность с высоким изотропным разрешением через 10 минут после введения контрастного вещества [38].*

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ **рекомендуется** проведение МРТ спинного мозга, всех отделов, с контрастированием с целью исключения иной природы неврологического заболевания, а также для установления соответствия процесса критериям постановки диагноза [14, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Рекомендуется использование стандартизированного протокола для постановки диагноза и последующего наблюдения. Согласно публикации Contentti, 2020 с соавторами протокол магнитно-резонансной томографии спинного мозга должен включать в себя следующие последовательности: сагиттальная проекция PD и T2 - обычное или T2-ВИ в импульсной последовательности быстрое «спиновое эхо», сагиттальная проекция STIR (как альтернатива PD изображениям), сагиттальная проекция T1 в импульсной последовательности «спиновое эхо» с введением контрастного вещества (при наличии изменений в T2), аксиальная проекция (2D или 3D) T2 -ВИ в импульсной последовательности быстрое спиновое эхо, аксиальная проекция T1 в импульсной последовательности «спиновое эхо» с введением контрастного вещества [38].*

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ и невритом зрительного нерва **рекомендуется** проведение МРТ орбит с контрастированием для исключения иной природы неврологического заболевания, а также для установления соответствия процесса критериям постановки диагноза [14, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рекомендуется использование стандартизированного протокола для постановки диагноза и последующего наблюдения. Согласно публикации Contentti, 2020 с соавторами протокол магнитно-резонансной томографии орбит должен включать в себя следующие последовательности: коронарная проекция T2, FLAIR и STIR, аксиальная проекция T2, FLAIR и STIR, пре- и постконтрастные T1-ВИ [14, 38]

2.5. Иные диагностические исследования

- У пациентов с подозрением на ЗСОНМ при наличии симптомов неврита зрительного нерва или в анамнезе, в качестве дополнительного метода исследования **рекомендуется** проведение регистрации вызванных потенциалов коры головного мозга одной модальности (зрительные) с целью объективизации эпизода зрительных нарушений [70-72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: В исследовании Frederiksen с соавт. чувствительность диагностики замедления проведения вызванных потенциалов при неврите зрительного нерва составила 77%, амплитуда зрительных вызванных потенциалов коррелировали с остротой зрения [70]. Регистрация зрительных вызванных потенциалов является неинвазивным, безболезненным, быстрым и недорогим методом, который обеспечивает нейрофизиологические данные для диагностики неврита зрительного нерва при ЗСОНМ [71]. В исследовании Zheng C. с соавт. при регистрации зрительных вызванных потенциалов продемонстрированы более выраженные признаки замедления проводимости по зрительным путям у пациентов с ЗСОНМ с невритом зрительного нерва по сравнению с группой пациентов с идиопатическим оптическим невритом [72].

- Пациентам с подозрением на ЗСОНМ, при наличии симптомов неврита зрительного нерва в настоящий момент или в анамнезе, в качестве дополнительного метода исследования **рекомендуется** проведение оптической когерентной томографии глаза с целью объективизации эпизода зрительных нарушений [73-75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Оптическая когерентная томография глаза позволяет оценить выраженность воспалительных и нейродегенеративных изменений на сетчатке у пациентов с ЗСОНМ с текущим и перенесенным невритом зрительного нерва [74]. По результатам проведенных сравнительных исследований выявляемые особенности

изменений на сетчатке глаза при проведении оптической когерентной томографии могут помочь в дифференциальной диагностике ЗСОНМ и РС [73, 75]

- Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз саркоидоз с поражением центральной нервной системы, а также лимфому и рак легкого с развитием паранеопластического ЗСОНМ **рекомендуется** выполнение рентгенограммы грудной клетки или КТ грудной клетки с целью проведения дифференциального диагноза [14, 31, 39, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарий: У пациентов с подозрением на ЗСОНМ продолжающееся нарастание неврологического дефицита в течение более чем 4 недели от появления симптомов требует исключения саркоидоза [14]. Сообщается о 34 пациентах с продольно распространенной миелопатией вследствие саркоидоза, среди которых у 16 (47%) первично ошибочно был диагностирован ЗСОНМ. В данном ретроспективном исследовании продемонстрировано, что для нейросаркоидоза в отличие от ЗСОНМ характерно субпиальное, преимущественно в задних отделах, персистирующее (более 2 месяцев) накопление контрастного вещества и накоплением контрастного вещества оболочками спинного мозга, что не свойственно пациентам с ЗСОНМ [76]. Лимфома и рак легкого рассматриваются как коморбидная патология, на фоне которой может развиваться паранеопластическое ЗСОНМ [14, 49].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Терапия ЗСОНМ состоит из трех составляющих компонентов: 1) терапия обострений ЗСОНМ; 2) препараты, предупреждающие обострения ЗСОНМ и 3) симптоматическая терапия (коррекция отдельных симптомов заболевания). В настоящее время эффектов препаратов, с доказанным нейропротективным и нейрорепаративным эффектом при ЗСОНМ не зарегистрировано.

3.1 Терапия обострений ЗСОНМ

- Всем пациентам с ЗСОНМ при наличии клинических признаков обострения, объективно подтвержденного врачом-неврологом, **рекомендуется** незамедлительная терапия обострения ЗСОНМ с целью уменьшения выраженности, продолжительности симптомов обострения, предупреждения развития стойкой инвалидизации и жизнеугрожающего состояния [19, 38, 77, 79] (Приложение Б. Алгоритм 2).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарий: В исследовании с анализом данных 106 пациентов с медианой наблюдения 75 месяцев 18 % больных имели стойкое билатеральное снижение остроты зрения, 34% - двигательные нарушения, 23% нуждались в кресле-коляске, в 9% случаев был зарегистрирован летальный исход [78]. Крупных рандомизированных контролируемых исследований на больших когортах пациентов, посвященных лечению обострений ЗСОНМ не проводилось [38]. Однако, известно, что отложенное всего на одну неделю начало высокодозной терапии ГК у пациентов с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG) и оптическим невритом являлось фактором худшего восстановления [79]. Начало проведения плазмообмена/иммуносорбции до 2 дней от начала обострения было сопряжено с полным восстановлением в 40% анализируемых обострений у пациентов с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG) [19].

- Всем пациентам с обострением ЗСОНМ, не попадающим под критерии тяжелого, **рекомендуются** глюкокортикоиды (ГК) в высоких дозах в качестве терапии первой линии в виде пульс-терапии #метилпреднизолоном** 1000 мг 3-7 дней внутривенно капельно 1 раз в сутки, с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения, предупреждения нарастания неврологической симптоматики и развития жизнеугрожающего состояния [17, 26, 38, 80-83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарии: Раннее терапия ГК в высоких дозах, независимо от тяжести обострения, способствует быстрому и лучшему восстановлению при неврите зрительного нерва у пациентов с ЗСОНМ в острый период, но не оказывает значимого влияния на долговременный прогноз [17, 79]. До начала терапии ГК следует учитывать возможные побочные эффекты использования ГК [17, 26, 38, 80-83]. По данным публикации I. Kleiter с соавт., в которой проанализированы результаты лечения 871 обострения у 185 пациентов с ЗСОНМ (87% с наличием антител к AQP4), у которых в качестве терапии первой линии использовались ГК в высоких дозах, после первого курса ГК полное восстановление отмечалось в 17% случаев обострений, частичное – в 65,4%, не было улучшения при терапии 16,2% атак [25].

- Всем пациентам с ЗСОНМ, после проведенной пульс-терапии ГК **рекомендуется** прием таблетированного #преднизолона** в дозе 1мг/кг в день перорально и медленное постепенное снижение дозы с целью избежания раннего повторного обострения. [38, 80, 82,84]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарий: Целью перорального приема преднизолона является обеспечение пролонгированного воздействия на воспаление и избежание раннего повторного обострения, спровоцированного резкой отменой ГК («феномен рикошета») [38, 82]. Рекомендуется постепенное снижение дозы и длительный прием поддерживающих доз [17, 38, 80]. Постепенное снижение дозы особенно необходимо, когда восстановление медленное или неполное. При этом точная схема снижения дозы КС не определена [17, 38, 80]. Рекомендуется постепенное уменьшение дозы в течение нескольких недель, а длительность зависит от времени начала иммуносупрессивной терапии (ИСТ) (#преднизолон** назначается в комбинации с ИСТ до предполагаемых сроков развития терапевтических эффектов иммуносупрессоров), тяжести обострения, коморбидности пациента и переносимости ГК [38]. Предлагается снижение дозы #преднизолона** в течение 2-6 месяцев, когда восстановление медленное или неполное [81]. Другая группа экспертов рекомендует медленное снижение дозы в течение 2-8 недель, но сроки зависят от тяжести обострения [38]. Риск обострения увеличивается при приеме #преднизолона** в дозе 10 мг и меньше, и уменьшается при приеме его в больших дозах [84]. Кроме #преднизолона** перорально возможно применение другого ГК в эквивалентной дозе, в частности #метилпреднизолона**, в ряде современных публикаций указывается на необходимость приема ГК перорально без указания именно на #преднизолон**,

возможность иного ГК в эквивалентной дозе #преднизолону** допускалась и рамках клинических исследований с участием пациентов с ЗСОНМ [17, 21-23, 38, 40]. Рабочая группа в качестве альтернативы применению #преднизолону** перорально рекомендует использование #метилпреднизолона** в эквивалентной дозе.

- Всем пациентам с ЗСОНМ получающим ГК **рекомендуются** препараты ингибиторы фермента Н+/К+-аденозинтрифосфат (АТФ)-фазы с целью профилактики возможных осложнений длительного применения ГК [85, 86, 88]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Данная рекомендация рабочей группы основывается на фармакологическом противоязвенном действии ингибиторов фермента Н+/К+-аденозинтрифосфат (АТФ)-фазы, а также рекомендациях по их применению с целью гастропротективного действия для предотвращения язвочерогенных эффектов ГК [87, 88].

- Всем пациентам с резистентностью к терапии обострения ЗСОНМ глюкокортикоидами в высоких дозах **рекомендовано** проведение плазмообмена с заменой 1-1,5 объема плазмы за процедуру с проведением 5-7 сеансов черз день в течение 10-14 дней с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения, предупреждения нарастания неврологической симптоматики и развития жизнеугрожающего состояния [17, 40, 80-83, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -3)

Комментарий: Американское общество афереза (англ., American Society for Apheresis) рекомендует замену 1-1,5 объема плазмы за сеанс ежедневно или черз день с выполнением в среднем 5 сеансов, но с возможностью проведения 2-20 сеансов в качестве терапии 2 линии при обострении ЗСОНМ [89]. В исследовании, включавшем оценку 18 обострений у 16 пациентов с ЗСОНМ (с медианой РШСИ 2,5 баллов), получивших только терапию ГКС в высоких дозах, и 65 обострений у 43 пациентов (с медианой РШСИ 5,75), получивших после лечения ГК в связи с резистентностью курс плазмообмена, при долгосрочной оценке результатов показана достоверно более высокая вероятность восстановления балла РШСИ до исходного (65%) у пациентов во второй группе по сравнению с первой (25%) ($p = 0.0386$) [90]. Польза от раннего начала плазмообмена у пациентов с ЗСОНМ продемонстрирована в различных ретроспективных исследованиях [19, 25]. В публикации Краснова В.С. с соавт., 2022 были проанализированы данные научной литературы и сделан вывод о том, что оптимальный срок проведения первой процедуры плазмообмена составляет до 5 дней от начала обострения, но может быть увеличен до 20 дней, а при

сохранении неврологического дефицита возможно его проведение в сроки до 90 дней от начала обострения при обязательной оценке индивидуальных факторов риска и пользы [77].

- Всем пациентам с резистентностью к терапии обострения ЗСОНМ ГК в высоких дозах при наличии противопоказаний к проведению плазмообмена **рекомендовано** выполнение процедуры иммуносорбции с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения, предупреждения нарастания неврологической симптоматики и развития жизнеугрожающего состояния [17, 19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Опыт применения иммуносорбции (ИС) в лечении обострений ЗСОНМ ограничен [19, 25]. При ретроспективном сравнении результатов лечения обострений ЗСОНМ с использованием плазмообмена ($n=139$) и ИС ($n=26$) достоверных различий выявлено не было ($p=0,264$). Так, при лечении обострений с применением плазмообмена полное восстановление отмечалось в 15,8%, частичное – в 69,8%, не было восстановления в 14,4% случаев обострений. Среди пациентов, у которых для лечения обострения проводилась ИС, в 1 случае отмечалось полное восстановление, в 25 (96,2%) эпизодах – частичное восстановление. Не было зарегистрировано ни одного обострения, когда бы абсолютно отсутствовало восстановление [19]. По рекомендациям Американского общества афереза применение ИС в лечении обострений ЗСОНМ рассматривается в качестве терапии второй линии [89].

- Пациентам с ЗСОНМ с обострением, независимо от его тяжести, при наличии признаков, позволяющих предполагать резистентность к терапии обострений ГК в высоких дозах, наличие ее в анамнезе, противопоказаний или непереносимости ГК **рекомендуется** в качестве терапии обострения первой линии проведение плазмообмена с заменой 1-1,5 объема плазмы за процедуру с проведением 5-7 сеансов через день в течение 10-14 дней с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения, предупреждения нарастания неврологической симптоматики и развития жизнеугрожающего состояния [17, 40, 80-83].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: При анализе 63 обострений у 27 пациентов, у которых плазмообмен выполнен в качестве терапии первой линии, полное восстановление отмечалось в 30,1% случаев, частичное – в 50,8% эпизодов, не было восстановления при лечении 17,5% атак, в результате чего сделано заключение о возможности назначения плазмообмена для ряда пациентов в качестве терапии первой линии при лечении обострений ЗСОНМ, однако этот

подход требует дальнейшего изучения [25]. По результатам проведенного собственного исследования авторы рекомендуют при обострениях с синдромом миелита при ЗСОНМ использовать в качестве первой линии плазмообмен/иммуносорбцию [25]. При этом подчеркивается, что плазмообмен имеет ряд ограничений, включающих инвазивность процедуры с рисками развития осложнений, а также высокую стоимость [17].

- Всем пациентам с резистентностью к терапии обострений ЗСОНМ, после использования курса ГК в высоких дозах и плазмообмена или ГК в высоких дозах при наличии противопоказаний к плазмообмену **рекомендуется** использование #иммуноглобулина человека нормального** для внутривенного введения в дозировке 0,4 г/кг веса в сутки ежедневно в течение 5 дней, с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения, предупреждения нарастания неврологической симптоматики и развития жизнеугрожающего состояния [17, 80, 91, 92].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: #Иммуноглобулин человека нормальный** для внутривенного введения редко используются в лечении ГК-резистентных обострений ЗСОНМ [80]. Обычно #иммуноглобулин человека нормальный** для внутривенного введения применяется в суточной дозе 0,4 г/кг веса в течение 5 дней, но эффективность его не определена [17]. Эффективность его в терапии обострений оценивалась только на небольших когортах пациентов [91]. Ретроспективно проанализирована серия случаев лечения атак ЗСОНМ с использованием #иммуноглобулина человека нормального** для внутривенного введения у 10 пациентов, пролеченных ГК или ГК с плазмообменом. В 45.5% случаев при лечении #иммуноглобулином человека нормальным** для внутривенного введения, отмечалась положительная динамика, а в остальных - как минимум не было ухудшения [91]. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование (STRIVE) по изучению #иммуноглобулина человека нормального** для внутривенного введения в лечении обострений ЗСОНМ было приостановлено из-за трудностей набора в исследование [17]. По данным опубликованного ретроспективного исследования, включившего анализ 243 обострений у 198 пациентов (для лечения 153 обострений применялись ГК, 14 – #иммуноглобулин человека нормальный** для внутривенного введения, 69 – ГК и #иммуноглобулин человека нормальный** для внутривенного введения, 7- плазмообмен), статистически значимо лучшее восстановление отмечено при терапии атак ГК по сравнению с #иммуноглобулином человека нормальным** ($p=0,004$). Но последовательное применение ГК и #иммуноглобулина человека нормального** для внутривенного введения в терапии тяжелых обострений (РШСИ 6,5 и более) у пациентов с ЗСОНМ

продemonстрировало лучшие исходы по сравнению с использованием только ГК ($OR=5,85$, $p=0,007$) [92].

- Всем пациентам с тяжелым обострением ЗСОНМ **рекомендуется** комбинированное лечение ГК в высоких дозах с одновременным проведением плазмообмена с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения, предупреждения нарастания неврологической симптоматики и развития жизнеугрожающего состояния [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -3)

Комментарий: В проспективном исследовании, сравнивающем эффективность одновременного применения пульс-терапии #метилпреднизолоном** внутривенно и плазмообмена (5 пациентов) по сравнению с последовательным их применением (6 пациентов) в лечении тяжелых обострений ЗСОНМ ($RШСИ=8,0$ в обеих группах), отмечалась тенденция к более лучшим 6-месячным исходам по инвалидизации после лечения обострения согласно шкале $RШСИ$ у больных из первой группы [26]. Комбинированное применение пульс-терапии #метилпреднизолоном** и плазмообмена может быть рассмотрено у пациентов с тяжелым обострением ЗСОНМ при оценке соотношения риск/польза, однако требуются дальнейшие исследования на более крупных выборках [77].

- Пациентам с тяжелым обострением ЗСОНМ в случае наличия высоких рисков развития осложнений от одновременного комбинированного применения ГК в высоких дозах и плазмообменом и/или ожидаемого отсутствия пользы от применения терапии ГК с учетом анамнеза **рекомендуется** проведение плазмообмена с заменой 1-1,5 объема плазмы за процедуру с проведением 5-7 сеансов через день в течение 10-14 дней с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения, предупреждения нарастания неврологической симптоматики и развития жизнеугрожающего состояния [93].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности – 4)

Комментарий: В проспективном исследовании с участием 30 пациентов с ЗСОНМ и тяжелым обострением в виде продольно распространенного поперечного миелита, независимо от статуса по антителам к аквапорину-4 (AQP4-IgG,) продемонстрировано значимое улучшение через 3 месяца терапии плазмообменом, проведенного в качестве терапии первой линии, у 73,3% пациентов [93]. Показано положительное влияние на исход как можно более раннего начала плазмообмена, как и в работах других авторов [19, 25, 90, 93, 94].

3.2 Препараты, предупреждающие обострения (ППО) ЗСОНМ

- Всем пациентам с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG) **рекомендуется** начинать лечение для предупреждения обострений максимально рано с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 95-98].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности -3)

Комментарий: В проспективном исследовании продемонстрировано, что у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, не получавших ИСТ, риск обострения в ближайшие 5 лет составляет 94% [98]. Наличие у пациента обострения является фактором риска развития очередного обострения в ближайшее время [96, 97]. Риск развития повторного обострения при ЗСОНМ в первый год после предыдущего составляет 59,3% [95]. Основной целью терапии является отсутствие обострений, так как каждое последующее обострение ЗСОНМ может приводить к увеличению инвалидизации и носить жизнеугрожающий характер [83, 99, 100]

- Всем пациентам с активным ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений **рекомендуется** максимально раннее назначение

#азатиоприна** [101, 102]

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств -2)

или

#микофенолата мофетила** [103, 104]

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств -2)

или

#ритуксимаба** [105, 106]

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств -2)

или

сатрализумаба [22, 23]

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств -2)

или

экулизумаба** [21, 107, 108]

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств -2)

Комментарий: Рабочая группа рекомендует назначение ППО с учетом активности ЗСОНМ и соотношения риск/польза для каждого отдельного пациента

- Всем терапевтически наивным пациентам, с 18 лет, с активным ЗСОНМ с АТ к

аквапорину-4 (AQP4-IgG), не соответствующим критериям высокоактивного, **рекомендована** терапия #азатиоприном** в дозировке 2,5-3 мг/кг перорально ежедневно с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 80, 82, 83, 101, 102]

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств -2)

Комментарий: В течение первых 4-6 месяцев с началом приема #азатиоприна** до достижения его полного эффекта рекомендуется прием #преднизолона** перорально в дозе 10-30 мг в сутки [80, 82, 83, 101, 102].

- Всем терапевтически наивным пациентам, с 18 лет, с активным ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), не соответствующим критериям высокоактивного, **рекомендована** терапия #микофенолата мофетилем** в дозировке 1500-3000 мг перорально ежедневно с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 80, 82, 83, 103, 104].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств -2)

Комментарий: В течение первых 4-6 месяцев с началом приема #микофенолата мофетилем** до достижения его полного эффекта рекомендуется прием преднизолона перорально в дозе 10-30 мг в сутки [38, 40, 80-83, 100, 109]

- Всем терапевтически наивным пациентам, с 18 лет, с любым вариантом активности ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) **рекомендована** терапия #ритуксимабом** с проведением индукционного курса в дозировке 1000 мг внутривенно капельно на 1 и 15 день с последующим введением поддерживающей дозы 1000 мг 1 раз в 6 месяцев с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 105, 106, 109-111].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств -2)

Комментарий: С первой инфузии индукционного курса #ритуксимаба** и в течение 2-4 недель после второй инфузии индукционного курса рекомендуется прием #преднизолона** 30 мг в сутки перорально с постепенной отменой с целью предупреждения развития постинфузионных обострений [38, 40, 83, 109]. В качестве индукционного курса #ритуксимаба** может быть использована дозировка 375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю внутривенно капельно в течение 4 недель [38, 110, 112]. Альтернативными режимами поддерживающих доз #ритуксимаба** являются: а) 1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом в 2 недели каждые 6 месяцев [38, 83, 110]; б) 375 мг/м² площади поверхности тела внутривенно капельно однократно 1 раз в 6 месяцев

[38, 112]. Некоторые авторы предлагают вводить поддерживающие дозы #ритуксимаба**, ориентируясь на уровень CD19+ лимфоцитов, когда их число превышает 0,1% или составляет 1 % и более от общего числа лимфоцитов [83, 101].

- Всем терапевтически наивным пациентам, с 18 лет, с активным ЗСОНМ с АТ к аквапорины-4 (AQP4-IgG) без признаков высокоактивного ЗСОНМ с развитием 2 обострений за последние 2 года или 3 обострений за последние 2 года (1 из которых за последний год) **рекомендована** терапия сатрализумабом в дозировке 120 мг подкожно с введением нагрузочной дозы в виде трех инъекций на 0, 2 и 4 неделе, а далее поддерживающих доз по 120 мг с 8 недели каждые 4 недели с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [22, 23, 38, 40].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств -2)

Комментарий: Рабочая группа не рекомендует использовать сатрализумаб у терапевтически наивных пациентов при наличии у них 2 обострений за последние 2 года или 3 обострений за последние 2 года (1 из которых за последний год). В клиническом исследовании с участием пациентов с ЗСОНМ Sakura Star (сравнение сатрализумаба по сравнению с плацебо у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию) критерием включения в исследование было наличие по меньшей мере 1 обострения в год, пациенты в группе сатрализумаба имели при включении в исследование среднюю ежегодную частоту обострений $1,4 \pm 0,6$ [23]. Несмотря на то, что сатрализумаб у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо на 74%, число пациентов без обострений к 96 неделе наблюдения составило 77% [23]. Эксперты рекомендуют назначать сатрализумаб у пациентов с ЗСОНМ без признаков высокой активности [15]. В клиническом исследовании SakuraStar при подгрупповом анализе данных у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG обнаружено, что сатрализумаб по сравнению с плацебо снижал риск развития тяжелого обострения на 79%, а в исследовании SakuraSky – на 85% [113].

- Всем терапевтически наивным пациентам, с 18 лет, с **высокоактивным** рецидивирующим ЗСОНМ с АТ к аквапорины-4 (AQP4-IgG) **рекомендована** терапия экулизумабом** в дозировке 900 мг внутривенно один раз в неделю на начальном цикле (первые четыре инфузии), а далее в фазе поддерживающей терапии с пятой инфузии в дозировке 1200 мг внутривенно один раз в две недели с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [21, 38, 40, 107, 108]

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств -2)

Комментарий: В исследовании PREVENT экулизумаб** у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо на 94%. В исследование включались пациенты с ЗСОНМ и AQP4-IgG, имевшие 2 обострения за последний год или 3 обострения за последние 2 года (из них 1 за последний год). Пациенты в группе экулизумаба** имели при включении в исследование среднюю ежегодную частоту обострений 1.94 ± 0.90 . В группе пациентов, получавших экулизумаб** в качестве монотерапии к 144 неделе наблюдения не возникло ни одного обострения в 100% случаев [21]. Экулизумаб** рекомендуется использовать при рецидивирующем ЗСОНМ с AQP4-IgG [109]. Экулизумаб** зарегистрирован в РФ для пациентов с ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) с рецидивирующим течением заболевания [114]. Эксперты рекомендуют использовать экулизумабом** при высоко агрессивном течении заболевания (два и более инвалидизирующих обострения за последний год), при высокоактивном ЗСОНМ [15, 40]. В отдельных случаях при оценке соотношения риск/польза может быть рассмотрено назначение экулизумаба** у наивных пациентов с рецидивирующим ЗСОНМ с AQP4-IgG без признаков высокой активности [15, 40].

- Всем терапевтически наивным пациентам, с 12 лет, с активным ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) **рекомендована** терапия сатрализумабом в дозировке 120 мг подкожно с введением нагрузочной дозы в виде трех инъекций на 0, 2 и 4 неделе, а далее поддерживающих доз по 120 мг с 8 недели каждые 4 недели с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [22, 23, 38, 40].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств -2)

Комментарий: В рамках клинического исследования Sakura Sky (сравнение сатрализумаба по сравнению с плацебо у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию) 4 пациента младше 18 лет получали терапию препаратом сатрализумаб, у 1 из них было зарегистрировано обострение, у 3-обострений не было). В данное клиническое исследование включались пациенты в возрасте 12-74 лет [Yamamura T, 2019].

- Всем пациентам с 12 лет, с ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), у которых зафиксирована резистентность к ППО **рекомендуется** сатрализумаб в дозировке 120 мг подкожно с введением нагрузочной дозы в виде трех инъекций на 0, 2 и 4 неделе, а далее поддерживающих доз по 120 мг с 8 недели каждые 4 недели с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [15, 22, 23, 38, 40]:

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: Смена терапии при резистентности к ней может основываться на

*принципиально ином механизме действия назначаемого препарата [38, 109]. Сатрализумаб может быть применен как в виде монотерапии, так и в виде комбинации с иммуносупрессивной терапией (#азатиоприн** или #микофенолата мофетил** или пероральный ГК) с соблюдением плана управления рисками*

- Всем пациентам с 18 лет, с ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), у которых зафиксирована резистентность к ППО рекомендуется экулизумаб** в дозировке 900 мг внутривенно один раз в неделю на начальном цикле (первые четыре инфузии), а далее в фазе поддерживающей терапии с пятой инфузии в дозировке 1200 мг внутривенно один раз в две недели с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [15, 21, 38, 40, 107-109]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: *Смена терапии при резистентности к ней может основываться на принципиально ином механизме действия назначаемого препарата [38, 109]. Рабочая группа рекомендует предпочитать монотерапию экулизумабом** с учетом данных исследования Prevent (отсутствие обострений у 100% пациентов при монотерапии экулизумабом** и у 95,4% пациентов в случае комбинированного применения экулизумаба** с иммуносупрессантами, а также более благоприятный профиль эффективности/безопасности монотерапии экулизумабом**, продемонстрированный в его открытом исследовании (продолжение Prevent) [21, 108].*

- Всем пациентам с 18 лет, с ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), у которых зафиксирована резистентность к ППО **рекомендуется** терапия #ритуксимабом** с проведением индукционного курса в дозировке 1000 мг внутривенно капельно на 1 и 15 день с последующим введением поддерживающей дозы 1000 мг 1 раз в 6 месяцев с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [15, 38, 105, 109, 110, 111] **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)**

Комментарий: *Смена терапии при резистентности к ней может основываться на принципиально ином механизме действия назначаемого препарата [38, 109]. #Ритуксимаб** остается эффективной и безопасной альтернативой экулизумабу** и сатрализумабу и более эффективен, чем терапия #азатиоприном** и #микофенолата мофетилом** [38, 115].*

- Всем пациентам с рецидивирующим ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG)

рекомендуется максимально раннее назначение ППО: #ритуксимаба**, #азатиоприна**, #микофенолата мофетила**, с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 40, 80-83, 117].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарий: Назначение ППО следует проводить с учетом активности ЗСОНМ и соотношения риск/польза для каждого отдельного пациента. Рабочая группа не рекомендует назначать ППО у пациентов с ЗСОНМ с единственным клиническим эпизодом без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) или с неизвестным статусом по АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG). Эксперты международного уровня также рекомендуют начинать терапию ППО у пациентов с ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) при рецидивирующем типе течения ЗСОНМ [83, 118]. ЗСОНМ, а особенно подгруппа без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) или с неизвестным статусом по АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) представляют из себя гетерогенную по патогенезу группу клинко-радиологических синдромом с различными выявляемыми патогистологическими особенностями, нередко характеризуется монофазным типом течения, и вызывает затруднения с проведением дифференциального диагноза даже у экспертов в области демиелинизирующих заболеваний [2, 42, 83]. Часть пациентов, соответствующих критериям диагностики ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) или с неизвестным статусом по АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) (например, при выявлении MOG-IgG в сыворотке крови) нуждаются видимо в особых терапевтических подходов, которые в настоящее время не определены [9, 119].

- Всем терапевтически наивным пациентам, с 18 лет, с рецидивирующим ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) с любым вариантом активности **рекомендована** терапия #ритуксимабом** с проведением индукционного курса в дозировке 1000 мг внутривенно капельно на 1 и 15 день с последующим введением поддерживающей дозы 1000 мг 1 раз в 6 месяцев с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 105, 106, 109-111, 117].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарий: С первой инфузии индукционного курса #ритуксимаба** и в течение 2-4 недель после второй инфузии индукционного курса рекомендуется прием #преднизолона** 30 мг в сутки перорально с постепенной отменой с целью предупреждения развития постинфузионных обострений [38, 40, 83]. В ретроспективном исследовании Yang с соавт., в которое было включено 74 пациента с ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG), продемонстрирована большая эффективность #ритуксимаба** по сравнению с #азатиоприном** и #микофенолата мофетилем** в способности снижать ежегодную

частоту обострений [117]. По мнению экспертов - членов рабочей группы #ритуксимаб** является препаратом выбора у наивных пациентов с высокоактивным рецидивирующим ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG).

- Всем терапевтически наивным пациентам, с 18 лет, с рецидивирующим активным ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), не соответствующим критериям высокоактивного, **рекомендована** терапия #азатиоприном** в дозировке 2,5-3 мг/кг перорально ежедневно с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 80, 82, 83, 101, 102, 117].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарий: В течение первых 4-6 месяцев с началом приема #азатиоприна** до достижения его полного эффекта рекомендуется прием #преднизолона** перорально в дозе 10-30 мг в сутки [38, 80-83]. В ретроспективном исследовании Yang с соавт., в которое было включено 74 пациента с ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG), продемонстрирована способность #азатиоприна** снижать ежегодную частоту обострений по сравнению с показателями до терапии [117].

- Всем терапевтически наивным пациентам, с 18 лет, с рецидивирующим активным ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), не соответствующим критериям высокоактивного, **рекомендована** терапия #микофенолата мофетилом** в дозировке 1500-3000 мг перорально ежедневно с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 80, 82, 83, 103, 117].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: В течение первых 4-6 месяцев с началом приема #микофенолата мофетилом** до достижения его полного эффекта рекомендуется прием #преднизолона** перорально в дозе 10-30 мг в сутки [38, 40, 80-83]. В ретроспективном исследовании Yang с соавт., в которое было включено 74 пациента с ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG), продемонстрирована способность #микофенолата мофетила** снижать ежегодную частоту обострений по сравнению с показателями до терапии [117].

- Всем пациентам с монофазным типом течения ЗСОНМ **не рекомендуется** назначение ППО с целью предупреждения обострений в связи с преобладанием риска терапии над предполагаемой ее пользой [38, 83, 118].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: Рабочая группа под монофазным типом течения понимает ЗСОНМ,

характеризующийся отсутствием обострений в течение как минимум 5 лет после первого клинического эпизода у пациентов без AQP4-IgG или неизвестным статусом по AQP4-IgG [15]. Эксперты международного уровня рекомендуют начинать терапию ППО у пациентов с ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) при рецидивирующем типе течения ЗСОНМ [38, 83, 118].

- Всем пациентам с 18 лет, с ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), у которых зафиксирована резистентность к #азатиоприну** или #микофенолата мофетилу** **рекомендуется** терапия #ритуксимабом** с проведением индукционного курса в дозировке 1000 мг внутривенно капельно на 1 и 15 день с последующим введением поддерживающей дозы 1000 мг 1 раз в 6 месяцев с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 80-83, 105, 109, 110].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: В ретроспективном исследовании Yang с соавт., в которое было включено 74 пациента с ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG), продемонстрирована большая эффективность #ритуксимаба** по сравнению с #азатиоприном** и #микофенолата мофетилом** в способности снижать ежегодную частоту обострений [117]. Назначение ППО следует проводить с учетом активности ЗСОНМ и соотношения риск/польза для каждого отдельного пациента. Рекомендуемая смена терапии ЗСОНМ при резистентности к ней может основываться на принципиально ином механизме действия назначаемого препарата и рекомендациях рабочих групп [38, 80-83, 109].

- Всем пациентам с 18 лет, с ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), у которых зафиксирована **резистентность** к #ритуксимабу** рекомендуется терапия #микофенолата мофетилом** в дозировке 1500-3000 мг перорально ежедневно или #азатиоприном** в дозировке 2,5-3 мг/кг перорально ежедневно с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 80-83, 109].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Назначение ППО следует проводить с учетом активности ЗСОНМ и соотношения риск/польза для каждого отдельного пациента. Рекомендуемая смена терапии ЗСОНМ при резистентности к ней может основываться на принципиально ином механизме действия назначаемого препарата [38, 80-83, 109].

- Всем пациентам с 18 лет, с ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), у которых зафиксирована **резистентность** к #ритуксимабу**, #микофенолату мофетилу**, #азатиоприну

#азатиоприну** рекомендуется терапия #тоцилизумабом** в дозировке 8 мг/кг массы тела внутривенно капельно 1 раз в 4 недели с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [16, 109]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рекомендуемая смена терапии ЗСОНМ при резистентности к ней может основываться на принципиально ином механизме действия назначаемого препарата [38, 83]. Возможный алгоритм лечения пациентов с ЗСОНМ без AQP4-IgG с включением в него #тоцилизумаба** представлен в публикации Hemmer В. с соавторами [16, 109]. При подгрупповом анализе данных открытого рандомизированного исследования TANGO, в которое включались также пациенты с ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), при сравнении эффективности #азатиоприна** и #тоцилизумаба** в лечении резистентного ЗСОНМ в группе #тоцилизумаба** обострение зарегистрировано у 2 (22%) из 9 пациентов, а в группе #азатиоприна** у 3 (50%) из 6 пациентов [16, 109].

- Всем пациентам с ЗСОНМ независимо от статуса по АТ к аквапорину-4 (AQP-4 IgG) при наличии клинической целесообразности и тщательного соотношения риск-польза в качестве временной терапии при смене ППО, дополнительного лечения к основному ППО до развития их эффекта **рекомендуется** использование низких доз пероральных ГК (#преднизолон** в дозе 10-30 мг в сутки перорально или #метилпреднизолон** с целью уменьшения риска развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [38, 77, 80-83] **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности -5)**

Комментарий: С этой целью обычно используется #преднизолон** в дозе 10-30 мг в сутки. Возможность использования #преднизолона** в низких дозах для уменьшения риска обострения при ЗСОНМ продемонстрированы в ретроспективном исследовании [84]. Возможность использования пероральных ГК с этой целью продемонстрирована в рекомендациях многих рабочих групп [38, 80-83].

- Для оценки эффективности терапии ППО у пациентов с ЗСОНМ с целью предотвращения отмены терапии ППО до начала развития эффекта терапии **рекомендуется** использовать следующие сроки начала ожидаемого эффекта от терапии:

#Микофенолата мофетил** – 6 месяцев [38, 83]

#Азатиоприн** – 6 месяцев [38, 83]

#Ритуксимаб** – 12 месяцев

#Тоцилизумаб** – 4-8 недель [109]

Сатрализумаб – 12 месяцев

Экулизумаб** – 12 месяцев

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: *Исследования, направленные на определение сроков развития эффектов ППО не проводились. Приведено мнение экспертов – членов рабочей группы, которое было сформировано на анализе результатов ведения пациентов в повседневной клинической практике, рекомендациях международных рабочих групп, данных фармакокинетики и фармакодинамики препаратов*

- Для всех пациентов с ЗСОНМ с АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG) и рецидивирующим ЗСОНМ без АТ к аквапорину-4 (AQP4-IgG), **рекомендована** непрерывность лечения ППО с целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений [27, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

- **Комментарий:** *Терапия должна быть непрерывной за исключением случаев, когда при соотношении риск/польза начинают преобладать риски тяжелых нежелательных явлений. Приостановка ППО, даже после 5-летней ремиссии на ее фоне является фактором высокого риска развития обострения у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, что было показано в ретроспективном исследовании у 17 пациентов с медианой периода без обострений 62 месяца на ИСТ. После отмены терапии у 14 (82%) больных развилось обострение (медиана составила 6 месяцев), при этом 3 из них были тяжелыми [27].*

3.3. Иное лечение

Симптоматическая терапия является одной из важнейших составляющих лечения ЗСОНМ, позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов [120, 121]. Симптоматическая терапия назначается любым медицинским специалистом по профилю своей деятельности. Назначение симптоматической терапии не зависит от получения или не получения пациентом ППО, и индивидуально назначается в зависимости от клинической ситуации.

Коррекция нейропатической боли у пациентов с ЗСОНМ

- Пациентам с ЗСОНМ (с 18 лет) для лечения нейропатической боли **рекомендуется** использование габапентина в суточной дозе 300-3600 мг перорально, прегабалина** в дозе 50-300 мг перорально, карбамазепина** в дозе 100-1200 мг перорально, окскарбазепина** в дозе 150-1200 мг перорально, леветирацетама** в дозе 250-1000 мг перорально,

дулоксетина в дозе 30-120 мг перорально, венлафаксина в дозе 37,5-225 мг перорально, амитриптилина** в дозе 12,5-150 мг перорально, а в качестве препарата резерва – трамадола в дозе 50-400 мг перорально [121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: Рекомендация основывается на основе систематических обзоров, посвященных вопросам патофизиологии, клинических проявлений, лечению нейропатической боли у пациентов с ЗСОНМ [121-123]. Сравнительных исследований в группе с пациентами с ЗСОНМ не проводилось, присутствуют анализы отдельных клинических случаев или серии случаев [122, 124, 125]. Уменьшению выраженности нейропатических болей, возникших в момент обострения, способствует своевременное лечение обострения ЗСОНМ (ГК и плазмообмен) [126]. Несмотря на то, что рандомизированных исследований, посвященных лечению хронических нейропатических болей у пациентов с ЗСОНМ не проводилось, но есть данные из исследований, проводившихся у пациентов с РС и поражением спинного мозга, на основе которых возможно формировать терапевтические подходы [121]. Также лечение рекомендуется осуществлять в соответствии с общими рекомендациями для лечения нейропатической боли с целью их коррекции [127].

Коррекция тонических мышечных спазмов у пациентов с ЗСОНМ

- Пациентам с ЗСОНМ (с 18 лет) для лечения тонических мышечных спазмов рекомендуется использование

карбамазепина** в дозе 100-1200 мг перорально [128-131]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

или

окскарбазепина** в дозе 150-1200 мг [121, 130, 131]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

или

габапентина в суточной дозе 300-3600 мг перорально [121, 130, 131]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

или

прегабалина** в дозе 50-300 мг перорально [121]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: Противосудорожные средства применяются как препараты выбора по данным публикаций серии случаев с пациентами с ЗСОНМ и мышечными спазмами [129, 130]. При ретроспективной оценке эффекта на терапию мышечных спазмов у 16

пациентов с ЗСОНМ в результате опроса пациентов авторы сделали предположение об эффективности в отношении данного симптома противоэпилептических препаратов с/или без миорелаксантов. Наиболее потенциально эффективным является карбамазепин** [128]. В нерандомизированном сравнительном исследовании с участием 52 пациентов с ЗСОНМ и спазмами было продемонстрировано преимущество карбамезепина**/окскарбазепина** по сравнению с габапентином** [131]. В ретроспективном исследовании карбамазепин** способствовал регрессу тонических спазмов у 5 из 6 пациентов с ЗСОНМ, у 1 пациента уменьшилась их выраженность [132]. Карбамазепин** и окскарбазепин** предлагаются как терапия первой линии, венлафаксин и амитриптилин** - как вторая линия [130]. Рабочая консенсусная группа Shosha E. с соавторами рассматривают карбамазепин** и окскарбазепин** как препараты выбора [40]. Присутствует описание положительного опыта применения топирамата в лечении мышечных спазмов у пациентки с ЗСОНМ с той же эффективностью, что и карбамазепин**, который был отменен из-за непереносимости [133].

Коррекция нарушений мышечного тонуса у пациентов с ЗСОНМ

- У пациента с ЗСОНМ (с 18 лет) с синдромом спастичности с целью снижения мышечного тонуса **рекомендуется** использование баклофена** в дозе 5-80 мг перорально [121, 134] или тизанидина** 2-36 мг перорально [121, 134]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: Специальных клинических исследований при ЗСОНМ не проводилось. Рабочая консенсусная группа Shosha E. с соавторами рассматривают баклофен** и тизанидин** как препараты первого выбора в лечении спастичности при ЗСОНМ [40]. В систематическом обзоре Abboud H. с соавт. сообщается о возможности использования данных препаратов для коррекции спастического гипертонуса у пациентов с ЗСОНМ [121, 134]. В коррекции спастичности рекомендуется использовать подходы, которые используются при РС [135]. Более часто в обзорах по терапии ЗСОНМ с целью коррекции спастичности упоминается баклофен** [120].

- У пациента с ЗСОНМ (с 18 лет) с локальным спастическим гипертонусом мышц при неэффективности пероральной терапии спастичности **рекомендуется** применение препаратов ботулинического токсина типа А** / ботулинического токсина типа А гемагглютинин комплекса** внутримышечно обученным специалистом для облегчения передвижения пациента, манипуляций рукой или улучшения возможности обслуживания / самообслуживания [40, 121, 136-139]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: Рабочая консенсусная группа Shosha E. с соавторами рассматривают препараты ботулинического токсина типа А** как альтернативу баклофену** и тизанидину** при ЗСОНМ, показания для смены терапии не определены [40]. Метод указывается как возможный вариант лечения в систематических обзорах при локальном спастическом гипертонусе мышц [121]. Специальных исследований с участием пациентов с ЗСОНМ не проводилось. Рекомендуется использование общих рекомендаций, не специализированных для лечения ЗСОНМ, подходов для лечения спастичности при РС [135]. Введение ботулинического токсина типа А** в приводящие мышцы бедра увеличило объем движений в тазобедренном суставе, уменьшило выраженность спастического гипертонуса, боль в мышцах ног и облегчило проведение гигиенических мероприятий. Исследование Gracies с соавт. на смешанной популяции пациентов с нижним спастическим парепарезом показало, что введение ботулинического токсина типа А** увеличило скорость ходьбы [136]. Ограниченные данные в смешанных популяциях пациентов существуют в отношении влияния ботулинического токсина типа А** на гипертонус мышц рук [137, 138].

- Пациентам с ЗСОНМ со спастичностью в рефрактерных случаях рекомендуется имплантация интратекальной баклофеновой помпы с целью снижения мышечного тонуса [121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Комментарий:** Специальных исследований по изучению имплантации интратектальной баклофеновой помпы у пациентов с ЗСОНМ не проводилось. Метод указывается как возможный вариант лечения в систематических обзорах [121]. В коррекции спастичности рекомендуется использовать терапевтические подходы при РС, при котором применение интратекального введения баклофена** может применено при неэффективности пероральных миорелаксантов [135]. Интратекальное введение баклофена** уменьшает тоническую и фазическую спастичность, уменьшает связанную с ней боль и повышает качество жизни [121].

Коррекция нарушений мочеиспускания у пациентов с ЗСОНМ

- Пациентам с ЗСОНМ (с 18 лет) с синдромом гиперактивности мочевого пузыря, проявляющегося частыми императивными позывами к мочеиспусканию или недержанием мочи, с целью коррекции расстройств мочеиспускания, **рекомендуется** использование

оксибутинина в дозе 5-30 мг в сутки или толтеролина 2-4 мг или дарифенацина 7.5- 15 мг или солифенацина** 5-10 мг или мирабегрона 25-50 мг в сутки [121, 140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Специальных клинических исследований при ЗСОНМ не проводилось. В настоящий момент лечение указанных нарушений подразумевает использование общих рекомендаций, не специализированных для лечения ЗСОНМ. Согласно публикации Sakakibara R. с соавт., в которой сравнивались особенности нарушений функций мочевого пузыря у пациентов с ЗСОНМ и РС, сделан вывод о возможности применения терапевтических подходов, используемых при РС, и в группе пациентов с ЗСОНМ [141]. М-холиноблокаторы (оксибутинин, дарифенацин, солифенацин**) и селективный агонист бета3-адренорецепторов мирабегрон представлены в обзоре по симптоматическому лечению при ЗСОНМ для синдрома гиперактивности мочевого пузыря [121]. Данные отдельных клинических исследований демонстрируют эффективность М-холиноблокаторов и мирабегрона в лечении синдрома гиперактивности мочевого пузыря в гетерогенных группе пациентов, в том числе с травматическим поражением спинного мозга [142-148].

- У пациента с ЗСОНМ (с 18 лет) с синдромом гиперактивности мочевого пузыря, проявляющегося недержанием мочи и резистентности к пероральным лекарственным препаратам **рекомендуется** использование препаратов ботулинического токсина типа А** / ботулинического токсина типа А гемагглютинин комплекс** в виде интравезикальных инъекций по назначению врача-уролога с целью коррекции расстройств мочеиспускания [120]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: Специальных клинических исследований при ЗСОНМ не проводилось. В обзоре, посвященному терапии ЗСОНМ, Kessler R. с соавт. указывают на возможность лечения недержания мочи с использованием препаратов ботулинического токсина типа А** в виде интравезикальных инъекций [120]. Рабочая группа рекомендует его использование по назначению врача-уролога с учетом положительных результатов его использования при синдроме гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с РС [149-151]

- У пациентов с ЗСОНМ (с 18 лет) с затруднением опорожнения мочевого пузыря вследствие синдрома сфинктерно-детрузорной диссинергии **рекомендуется** использование альфа-адреноблокаторов (тамсулозин** 0,4 г 1 раз в сутки, доксазозин** 2-8 мг в сутки) с целью коррекции расстройств мочеиспускания [152, 153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Специальных клинических исследований при ЗСОНМ не проводилось. Положительный эффект при задержке мочеиспускания был показан в ряде исследований при рассеянном склерозе и других неврологических заболеваниях [152, 153].*

- У пациентов с ЗСОНМ при невозможности опорожнения мочевого пузыря рекомендуется использование интермиттирующей катеризации мочевого пузыря по назначению врача-уролога с целью опорожнения мочевого пузыря [120]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: *Специальных клинических исследований при ЗСОНМ не проводилось. В обзоре по лечению ЗСОНМ Kessler R. с соавт. рекомендуют использовать интермиттирующую катеризацию мочевого пузыря при задержке мочеиспускания по рекомендации уролога по меньшей мере 3 раза в день или чаще [120]. В настоящий момент, при проведении интермиттирующей катеризации рекомендуется использование общих подходов, не специализированных для лечения ЗСОНМ [154, 155]*

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет **рекомендуется** проводить медицинскую реабилитацию усилиями мультидисциплинарной реабилитационной команды специалистов с целью снижения уровня инвалидизации, уменьшения ограничений активности и участия и улучшения качества жизни [156-161].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: ряд ретроспективных и когортных исследований, а также исследований случай-контроль убедительно демонстрируют эффективность мультидисциплинарной реабилитации пациентов с ЗСОНМ [156-161]. Имеет смысл говорить об эффективности программ, направленных на восстановление при поражении продолговатого и спинного мозга, так как опыт реабилитации при поражении других участков нервной системы ограничен либо отсутствует. Основные положительные эффекты реабилитации проявляются в виде уменьшения выраженности неврологического дефицита (согласно стандартным неврологическим шкалам), улучшения мобильности, снижения ограничений повседневной активности и улучшения качества жизни [156-161].

- При реабилитации пациентов с ЗСОНМ с 18 лет **рекомендуется** использовать подходы, эффективные в реабилитации пациентов с рассеянным склерозом [156].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: ряд клиник специализируются на оказании помощи пациентам с рассеянным склерозом и имеют опыт медицинской реабилитации с данной категорией демиелинизирующих заболеваний. Ретроспективные исследования показывают, что применение подхода, аналогичного подходу к пациентам с РС, может быть эффективно и для пациентов с ЗСОНМ и приведет к снижению инвалидизации [156]. Некоторые пациенты с ЗСОНМ могут иметь даже лучшие исходы реабилитации, чем пациенты с РС [156].

- Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет, недавно перенесшим обострение, **рекомендуется** проводить медицинскую реабилитацию в условиях специализированного отделения нейрореабилитации в течение не менее 4 недель с целью снижения уровня инвалидизации, улучшения показателей мобильности и улучшения качества жизни [156, 157, 159, 160, 162-164].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: рандомизированное клиническое исследование применения мультидисциплинарного подхода при ЗСОНМ демонстрируют эффективность

реабилитации в условиях стационарного пребывания для показателей мобильности и тазовых функций [157].

Реабилитация должна проводиться как можно раньше, однако максимальные сроки от начала обострения для реабилитации не определены. Одно из исследований демонстрирует эффективность реабилитации пациентов, поступивших в стационар в течение 2 месяцев с момента обострения.

Прямых сравнительных исследований, оценивающих эффективность разной продолжительности реабилитации не проводились. Рандомизированные клинические исследования, обладающие более высокой степенью доказательности, имели продолжительность 4 недели [156, 159, 164]. В то же время, публикации, описывающие результаты реальной клинической практики, описывают эффективность реабилитации в течение 2 недель [160, 163]. Стоит отметить, что авторы этих публикаций отмечают непродолжительность реабилитации как негативный фактор, несмотря на положительные результаты [160, 163]. Одно ретроспективное исследование описывает эффекты реабилитации 20 пациентов с ЗСОНМ, которые в среднем находились в стационаре в течение 97.9 дней, что трудно выполнимо в условиях клинической практики и может быть избыточным [162].

- Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет в фазе ремиссии и при наличии остаточного неврологического дефицита, **рекомендуется** проведение мультидисциплинарной реабилитации в условиях круглосуточного или дневного стационара, а также на дому с целью уменьшения неврологического дефицита, ограничений активности и участия [156, 157, 161].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: В зависимости от степени инвалидизации и тактики реабилитационной маршрутизации (согласно шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), пациенту может быть рекомендована реабилитация как в круглосуточном, так и в дневном стационаре / в амбулаторном центре реабилитации. Неизвестно, является ли один из вариантов реабилитации более эффективным, чем другой.

- Всем пациентам с ЗСОНМ с 18 лет **рекомендуется** проводить оценку эффективности реабилитации надежными объективными методами с использованием тестов, шкал и опросников для оценки ходьбы, баланса, независимости в повседневной жизни с целью объективизации эффективности реабилитации. Оценка должна проводиться до начала и в конце реабилитации [156, 159, 162]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Специализированных и валидированных шкал для оценки состояния пациентов с ЗСОНМ в Российской Федерации не существует. Сложившаяся клиническая практика использует известные шкалы, обладающие достаточным уровнем информативности: Расширенная шкала статуса инвалидизации (РШСИ), шкала American Spinal Injury Association (ASIA) [159, 162, 165]. Более расширенным способом неврологической диагностики пациентов с поражением спинного мозга является оценка с помощью шкалы International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) [166]. Эффективность общекомандных усилий по реабилитации может оцениваться с помощью методики оценки ограничений активности повседневной жизни по шкале Functional Independence Measurement (FIM) [156, 162].

- Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет в фазе ремиссии и при наличии остаточного неврологического дефицита, **рекомендуется** проведение длительной дистанционной реабилитации с применением телемедицинских технологий с целью уменьшения неврологического дефицита, ограничений активности и участия [167-169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Исследований по оценке эффективности телемедицинской реабилитации при ЗСОНМ не проводилось. Однако стоит отметить высокую готовность экспертов-специалистов по демиелинизирующим заболеваниям оказывать помощь пациентам с помощью телемедицинских технологий [167]. Неврологический дефицит может оцениваться дистанционно с достаточной точностью [168, 169]. Данный вид помощи может сохранить эффект от реабилитации и улучшить исходы.

- **Рекомендуется** при кодировании реабилитационного диагноза пациентов с ЗСОНМ специалистами по медицинской реабилитации выставлять диагноз в категориях Международной классификации функционирования (МКФ) с целью унифицированного обозначения всех имеющихся нарушений пациента, а также для улучшения междисциплинарного взаимодействия [170-174].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Постановка реабилитационного диагноза с помощью МКФ занимает центральное место при планировании реабилитации. Для работы могут быть использованы ключевые разделы МКФ, разработанные для пациентов с рассеянным склерозом или поражением спинного мозга (ICF MS CoreSet, Spinal Cord Lesion CoreSet) с

дополнениями по требованию каждой конкретной ситуации [170-174]. Их использование помогает объективизировать состояние пациента и сформировать план реабилитации.

- Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет **рекомендуется** физическая реабилитация в качестве обязательного компонента реабилитационных программ продолжительностью не менее 60 минут в день для снижения инвалидизации, улучшения показателей активности и участия и качества жизни [156, 157, 160, 163, 164].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: Существующие данные подтверждают эффективность физических методов реабилитации для улучшения показателей активности и участия, повышения мышечной силы, способность пациента к передвижению, независимости в повседневной жизни [156, 157, 160, 164]. Методики физической реабилитации, рекомендованные к применению у пациентов с ЗСОНМ: лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, механотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, роботизированная механотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, гидрокинезотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, коррекция нарушения двигательной функции при помощи биологической обратной связи, электростимуляция мышц, многофункциональная электростимуляция мышц, обучение пациента самопомощи при перемещении в постели и/или кресле, обучение пациента перемещению на костылях, обучение пациента самопомощи при перемещении с помощью дополнительной опоры. Особое внимание следует уделять позиционированию пациента, профилактике и лечению спастичности, обучению двигательным переходам, вертикализации и профилактике вторичных нарушений (т.е., пособие по восстановлению позо-статических функций). Никакой из методов не обладает существенным преимуществом перед остальными.

- Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет **рекомендуется** включение эрготерапии в программы реабилитации продолжительностью не менее 30 минут в день с целью уменьшения ограничений активности и участия, улучшения качества жизни и профилактики вторичных нарушений [156, 157, 159, 161].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: Включение эрготерапевта в мультидисциплинарную реабилитационную команду (МДПК) может быть особенно необходимо для пациентов с нижним парапарезом,

требующих обучения навыкам самообслуживания за счет верхних конечностей, правильного подбора технических средств реабилитации и адаптации среды [159]. Помимо непосредственно эрготерапии, рекомендовано проводить следующие виды вмешательств: процедуры по адаптации к условиям микросреды, процедуры по адаптации к условиям макросреды, обучение самоуходу, процедуры, направленные на уменьшение спастики. Работа должна проводиться совместно со специалистами по физической реабилитации

- В процессе реабилитации рекомендуется проводить консультации и обучение с родственниками / ухаживающими пациентов с ЗСОНМ с 18 лет для уменьшения ограничений активности и участия пациента, обучения и профилактики психологического выгорания родственников/ухаживающих инвалидизированных пациентов [162, 175, 176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *исследований по эффективности вовлечения родственников в процесс реабилитации пациентов с ЗСОНМ не проводилось. Могут быть использованы следующие варианты вмешательств: обучение родственников пациента тактике и методам восстановления когнитивных функций больных, школа психологической профилактики для пациентов и родственников, обучение членов семьи пациента технике перемещения и/или размещения в постели, обучение близких уходу за тяжелобольным пациентом. Известно, что хронические неврологические заболевания приводят к снижению качества жизни и повышенным рискам выгорания у родственников и ухаживающих за пациентом с инвалидностью [176]. Как показывают исследования, качество жизни партнеров пациентов с ЗСОНМ улучшается при улучшении качества жизни самих пациентов [175].*

- Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет с синдромом спастического гипертонуса **рекомендуются** следующие немедикаментозные методы с целью коррекции спастического гипертонуса, болевого синдрома и профилактики суставных контрактур: физические упражнения на растяжение и сокращение мышц-агонистов и антагонистов, ношение индивидуальных ортезов покоя, периодическое шинирование и обучение стратегиям поведения в повседневной жизни с целью уменьшения спастического гипертонуса мышц, увеличения объема активных и пассивных движений, уменьшения болевого синдрома [160, 162]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *Все вмешательства следует включать в рамки единой программы физической реабилитации и согласовывать с командными целями реабилитации: упражнения лечебной физкультурой, направленные на уменьшение спастики,*

лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, механотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, роботизированная механотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, гидрокинезотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, наложение повязки при заболеваниях мышц, процедуры, направленные на уменьшение спастичности, процедуры по адаптации к условиям микросреды, процедуры по адаптации к условиям макросреды, обучение самоуходу.

- Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет с нарушениями речи и глотания **рекомендуется** ранняя комплексная медико-логопедическая процедура при дисфагии, медико-логопедическая процедура при дизартрии, разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации, обучение компенсаторным стратегиям и альтернативным способам коммуникации с целью уменьшения выраженности нарушений речи и глотания, улучшения качества звука, уменьшения боли, профилактики аспирации и снижения ограничений активности и участия [157, 161, 162].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет, проходящим реабилитацию на амбулаторном или стационарном этапе, **рекомендуется** консультация медицинского психолога и клинико-психологическое психодиагностическое обследование с целью выявления депрессии, тревожного синдрома, суицидальных наклонностей, нарушений мотивации и других эмоционально-волевых нарушений, а также для принятия решения о необходимости консультации врача-психиатра [177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *Нарушения мобильности и нейропатический болевой синдром могут приводить к клинически выраженной депрессии, требующей своевременного вмешательства [177, 178]. Депрессия ограничивает социальное взаимодействие пациентов с ЗСОНМ [179]. Исследований по лечению депрессии при ЗСОНМ не проводилось, однако данная распространенная проблема требует коррекции в случае выявления согласно базовым принципам ведения. Варианты вмешательств, рекомендованные к применению у пациентов с ЗСОНМ: сбор психологического анамнеза и жалоб, клинико-психологическое консультирование, клинико-психологическая коррекция, психотерапия, специализированное*

нейропсихологическое обследование, составление индивидуальной программы нейропсихологической реабилитации, нейропсихологическая реабилитация

- Пациентам с РС с 18 лет при недержании мочи **рекомендуются** физические методы реабилитации с целью уменьшения выраженности дисфункции мочевого пузыря: упражнения для тренировки мышц тазового дна и периодическая чистая самокатетеризация [157].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *Рандомизированное клиническое исследование с участием 37 пациентов выявило положительный эффект на показатели подишалы тазовых функций при использовании физических упражнений для тренировки мышц малого таза и использования периодической чистой самокатетеризации [157]. Варианты вмешательств, рекомендованные к применению у пациентов с ЗСОНМ: пособие при недержании мочи, тренировка мышц тазового дна с контролем электромиографического датчика. Исследований по данной теме недостаточно.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Доказательных исследований по методам профилактики ЗСОНМ не проводилось. Вторичная профилактика включает в себя профилактику обострений ЗСОНМ, а также управление рисками на ППО, согласно утвержденному плану. Значимым считается правильное ведение беременности и родов, ограничение вакцинирования, диетические рекомендации, своевременная коррекция психоэмоциональных нарушений (особенно депрессии и тревоги). [38, 120, 121, 178, 180-184]

- Пациента с ЗСОНМ рекомендуется взять на диспансерное наблюдение в рамках первичной специализированной медико-санитарной и специализированной неврологических служб, организованной в виде специализированного неврологического центра по оказанию помощи пациентам с демиелинизирующими заболеваниями, с целью эффективного наблюдения и сопровождения [38, 185].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Организация специализированного центра рассматривается экспертами-членами рабочей группы как единственно эффективная мера организации квалифицированной помощи пациентам с ЗСОНМ, а также способ сбора актуальной информации о распространённости заболевания и потребности в терапии ППО, реабилитации и других мероприятиях.

- Пациентам с ЗСОНМ рекомендуется плановый диспансерный осмотр проводить не реже чем 1 раз в 6 месяцев, с целью актуализации активности, оценки эффективности ППО, оценки безопасности терапии ППО, соблюдения плана управления рисками, корректировки тактики ведения [185].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Осмотр у врача невролога не реже 1 раза в 6 месяцев рассматривается экспертами-членами рабочей группы как достаточно эффективная мера для контроля эффективности и переносимости терапии, контроля над течением заболевания.

- Пациентам с ЗСОНМ при появлении новой неврологической симптоматики или значимого ухудшения имеющейся симптоматики длительностью 24 часа и более рекомендуется проведение неврологического осмотра на предмет наличия обострения в течение не позднее 48-72 часов от момента его развития. При осмотре проводится

объективизация имеющихся жалоб, исключение наличия инфекционного заболевания либо иной причины неврологических нарушений [186, 187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ЗСОНМ при появлении новой неврологической симптоматики или значимого ухудшения имеющейся симптоматики длительностью свыше 24 часов рекомендуется проведение оценки по следующим шкалам: Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН) (англ., Opticospinal Impairment Scale, OSIS), а у пациентов, у которых в клинической картине присутствует плохо купируемая икота или тошнотой со рвотой в течение 48 часов и больше, которые не могут быть объяснены другой причиной, рекомендуется оценка имеющейся симптоматики на соответствие критериям диагностики синдрома поражения area postrema, а также по Шкале оценки тяжести синдрома area postrema (ШТАПС) (модифицированной шкалы Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE)) для оценки его выраженности при его верификации [20, 24, 165]. При осмотре проводится объективизация имеющихся жалоб, исключение наличия инфекционного заболевания либо иной причины неврологических нарушений [186, 187]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ЗСОНМ при появлении новой офтальмологической симптоматики или значимого ухудшения имеющейся симптоматики длительностью свыше 24 часов рекомендуется консультация офтальмолога с целью объективизация имеющихся жалоб, исключения наличия инфекционного заболевания либо иной причины данных нарушений [39, 185, 186]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ЗСОНМ перед назначением ППО рекомендуется проведение неврологического обследования пациента, включающего неврологический осмотр, оценку по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) и по Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН) [165, 187] с целью объективизации состояния и стратификации тяжести инвалидизации.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ЗСОНМ при первоначальном назначении ППО, а также при любой смене терапии рекомендуется отдельный прием врача-невролога с целью разъяснительной

беседы лечащим врачом об ожидаемых результатах терапии, режиме терапии. Пациенту должна быть предоставлена информация о рисках и побочных эффектах терапии

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Информированность пациента важна для повышения комплаенса. Совместное принятие решения о назначении или смене терапии ППО, информирование пациента о рисках и правилах приема ППО, а также о плане управления рисками является необходимым этапом при начале любой терапии ППО, что требует дополнительного времени и повторного визита именно с целью обсуждения и принятия решения [100].

- При назначении ППО пациенткам с ЗСОНМ рекомендуется проводить беседу о необходимости применения надежных методов контрацепции в течение всего периода терапии ППО и определенное время после окончания терапии (в случае лечения экулизумабом**, сатрализумабом, #ритуксимабом**, #тоцилизумабом**, #азатиоприном**, #микофенолата мофетиллом**) с целью минимизации рисков незапланированной беременности на терапии [114, 188-192]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ЗСОНМ рекомендуется проведение МРТ головного мозга с контрастированием, МРТ спинного мозга с контрастированием и МРТ орбит с контрастированием в следующих случаях:

- при наличии клинических признаков обострения ЗСОНМ;
- при сомнении и предполагаемом пересмотре диагноза [24, 38, 47];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациенток с ЗСОНМ при планировании беременности рекомендуется рассмотреть целесообразность продолжения терапии ППО во время беременности после тщательной оценки риска для плода и пользы для матери в индивидуальном порядке при наличии признаков активности заболевания с целью минимизации возможных рисков обострений [38, 40, 180].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Согласно консенсусным латиноамериканским рекомендациям в случае наличия обострений у пациенток с ЗСОНМ за последние 3 года терапию #азатиоприном** или #ритуксимабом** во время беременности следует продолжить. #Азатиоприн**, #ритуксимаб**, экулизумаб**, ГК рассматриваются как относительно безопасные во время беременности и являются препаратами выбора [38, 180].

- Выбор тактики ведения беременности и метода родоразрешения у пациенток с ЗСОНМ рекомендуется осуществлять в соответствии с общими подходами ведения беременности и родов по усмотрению лечащего врача-акушера-гинеколога с учетом особенностей течения заболевания и рекомендаций, полученных от врача-невролога [40, 180].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: При планировании беременности у пациентки с ЗСОНМ Mao-Draayer Y. с соавт. строго рекомендует раннее взаимодействие между врачом-акушером-гинекологом и врачом-неврологом [180]. Увеличение риска самопроизвольного аборта при ЗСОНМ продемонстрировано в исследовании Nour MM с соавт. при ретроспективном анализе 113 случаев беременностей [193]. Mao-Draayer Y. с соавт при выборе способа родоразрешения и вида анестезии рекомендуют основываться на акушерских показаниях [180]. Рабочая группа считает, что, как и у пациенток с РС, при наличии у пациенток с ЗСОНМ нижнего парапареза с выраженной спастичностью целесообразно использовать метод кесарева сечения для предупреждения развития вторичной слабости родовой деятельности [194].

- Пациенткам с ЗСОНМ после родов рекомендуется особое внимание уделять профилактике инфекций и раннему возобновлению терапии ППО при условии полного прекращения грудного вскармливания ребенка с целью минимизации возможных рисков обострений после родов [38, 180].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Риски обострения у пациенток с ЗСОНМ значительно возрастают в течение первых трех месяцев после родов [38, 180, 193, 195].

- При наличии у пациента с РС расстройств мочеиспускания **рекомендуется** консультация врача-уролога для исключения сопутствующих заболеваний, приводящих к нарушению тазовых функций и выполнения УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, при необходимости проведения уродинамических исследований для обеспечения безопасности терапии расстройств мочеиспускания [120, 154, 155].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Квалифицированное обследование у профильного специалиста позволит провести дифференциальную диагностику состояния, исключить причины, не связанные с поражением ЦНС и назначить адекватную терапию. Предпочтительнее направлять к специалистам, имеющим опыт в работе с пациентами неврологического профиля – врачам-урологам (нейроурологам).

- У пациентов с ЗСОНМ, перед назначением терапии экулизумабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии **рекомендуется** [187]:
 - клиническое обследование пациента, включающее исключение признаков активной инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis*, установление наличия вакцинации против *Neisseria meningitidis*, поиск и санация очагов хронической инфекции
 - прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный, прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный, прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный при клинической целесообразности
 - неврологическое обследование пациента: полный неврологический осмотр, оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), по Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН) (англ., Opticospinal Impairment Scale, OSIS) [20, 165]
 - общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование мочи на хорионический гонадотропин, общий (клинический) анализ мочи, комплекс исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, включающий определение антител М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител класса IgM, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови и определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови, рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном
 - вакцинация против менингококковой инфекции: не позднее чем за 14 дней до начала терапии #экулизумабом**. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины предусматривает введение 2 доз с интервалом 3 месяца, при этом вторая доза вакцины не влияет на начало терапии экулизумабом. Если доступна вакцина против менингококка В, она может одновременно вводиться с вакциной против серогрупп А, С, W135, Y [196].

- выполнить вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Вакцинации проводятся амбулаторно в кабинете вакцинаций по направлению лечащего врача с обоснованием ее необходимости.

- все пациенты должны быть ревакцинированы согласно существующим в РФ стандартам. Если терапию экулизумабом** необходимо начать быстрее и нет возможности соблюсти интервал в 14 дней, вакцинация проводится на фоне профилактического приема антибактериальной терапии в течение 14 дней со дня старта терапии экулизумабом**. Взрослым пациентам рекомендуются: амоксициллин 2 г в сутки перорально, ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день, рифампицин 450 мг/сут [196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию экулизумабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется:**

- инфузии следует проводить в условиях дневного стационара специализированного неврологического центра

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию экулизумабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется:**

- перед инфузией: измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердцебиения, термометрия общая, измерение частоты дыхания

- инфузию проводить в течение 20-45 минут с последующим наблюдением после окончания введения препарата в течение 1 часа после инфузии.

- контролировать наличие симптомов менингококковой инфекции (головная боль, лихорадка, ригидность мышц затылка (менингеальные симптомы), свето- и звукобоязнь, геморрагическая сыпь) при каждом неврологическом осмотре

- проводить общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, общий (клинический) анализ мочи 1 раз в 6 месяцев, начиная с 5 недели терапии экулизумабом**

- соблюдение контрацепции на протяжении всего периода терапии и 5 месяцев после ее завершения

- отменить грудное вскармливание во время лечения препаратом и в течение 5 месяцев после его завершения [114]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, перед назначением терапии #азатиоприном** с целью выполнения плана управления рисками на терапии **рекомендуется** [38, 83]:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, общий (клинический) анализ мочи, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, с целью исключения туберкулеза рентгенографию легких и внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном, а также исследование мочи на хорионический гонадотропин в связи с тем, что азатиоприн противопоказан при беременности, а также планирующим в ближайшее время беременность женщинам [38, 40, 83, 189]

- проинструктировать пациентов, получающих #азатиоприн**, о необходимости немедленно сообщать обо всех случаях инфекций, появлении неожиданных кровоподтеков, кровотечения или других признаков угнетения костного мозга [189].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рабочая группа также рекомендует перед назначением терапии #азатиоприном** для исключения сопутствующих заболеваний и определения возможности назначения терапии ППО выполнить комплекс исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, включающий определение антител М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител класса IgM, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, и определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови. Рабочая группа рекомендует выполнить вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Вакцинации проводятся амбулаторно в кабинете вакцинаций по направлению лечащего врача с обоснованием ее необходимости.

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию #азатиоприном** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется** [38, 40]:

- титрация дозы #азатиоприна**, начиная с 25 мг в сутки с постепенным увеличением дозы на 50 мг в неделю до целевой дозы 2,5-3 мг/кг в сутки [38, 40, 197]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию #азатиоприном** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется**:
 - проводить общий (клинический) анализ крови развернутый еженедельно в первые 8 недель, далее 1 раз в месяц до 6 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца; определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, общий (клинический) анализ мочи 1 раз в месяц до 6 месяцев, затем 1 раз в 3 месяца [38, 83, 189].
 - уменьшить дозу #азатиоприна**, если общее число лейкоцитов снизится менее $3.0 \times 10^9/\text{л}$, а абсолютное число нейтрофилов составит менее $1.0 \times 10^9/\text{л}$ [83].
 - соблюдение контрацепции на протяжении всего периода терапии как пациентом, так и его партнером [189]
 - отменить грудное вскармливание на время лечения препаратом [189]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, перед назначением терапии #микофенолата мофетиллом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии **рекомендуется** [38, 83]:
 - общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, общий (клинический) анализ мочи, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови, с целью исключения туберкулеза рентгенографию легких и внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном, а также 2-х кратное исследование сыворотки или мочи с интервалом 8-10 дней на хорионический гонадотропин для исключения беременности в связи с тем, что #микофенолата мофетил** противопоказан при беременности [38, 40, 83, 191]
 - проинформировать пациенток с репродуктивным потенциалом о повышенном риске смерти плода и врожденных пороках развития; провести консультацию о мерах предотвращения беременности и ее планировании

- проинформировать женщин о необходимости применять два надежных метода контрацепции, один из которых должен быть высокоэффективным, до начала терапии
- проинформировать пациентов-мужчин с репродуктивным потенциалом о потенциальных рисках зачатия ребенка [191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рабочая группа также рекомендует перед назначением терапии #микофенолата мофетилом** для исключения сопутствующих заболеваний и определения возможности назначения терапии ППО выполнить комплекс исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, включающий определение антител M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител класса IgM, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, и определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови. Рабочая группа рекомендует выполнить вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Вакцинации проводятся амбулаторно в кабинете вакцинаций по направлению лечащего врача с обоснованием ее необходимости.

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию #микофенолата мофетилом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется** [38, 40]:

- титрация дозы #микофенолата мофетила**, начиная с 500 мг 2 раза в сутки в течение 1-2 недель, а затем увеличить до 1000 мг 2 раза в сутки [38]
- титрация дозы, начинается с малых доз, которая увеличивается медленно, достигая целевых цифр в течение более чем 2 недель [40]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: По мнению рабочей группы скорость титрации дозы #микофенолата мофетилом** может быть более медленной с учетом соотношения польза/риск и, как и целевая доза 1500 – 3000 мг в сутки, носит индивидуализированный характер [38, 80, 82, 83, 103, 104].

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию #микофенолата мофетилом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется**:

- проводить общий (клинический) анализ крови развернутый в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяца – 2 раза в месяц, а затем на протяжении первого года – ежемесячно, далее 1 раз в 3 месяца, определение активности

аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови 1 раз в 3 месяца, общий (клинический) анализ мочи 1 раз в 6 месяцев [38, 83, 191]

-уменьшить дозу #микофенолата мофетила**, если общее число лейкоцитов снизится менее $3.0 \times 10^9/\text{л}$, а абсолютное число нейтрофилов составит менее $1.0 \times 10^9/\text{л}$ [83]

- женщинам применять два надежных метода контрацепции, один из которых должен быть высокоэффективным, во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии препаратом, если воздержание от половой жизни невозможно [191]

- исследование сыворотки или мочи на хорионический гонадотропин при сообщении о нарушении правил контрацепции [191]

-отменить грудное вскармливание на время лечения препаратом [191]

-ведущим половую жизнь пациентам-мужчинам или половым партнерам пациентов-мужчин следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения пациента-мужчины на время лечения и в течение 90 дней после прекращения терапии [191]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, перед назначением терапии #ритуксимабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии **рекомендуется** [38, 40, 83, 110]:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование популяций лимфоцитов (CD3+,CD4+,CD8+,CD19+,CD20+,CD27+), определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза в сыворотке крови, исследование уровня иммуноглобулина А в крови, исследование уровня иммуноглобулина G в крови, исследование уровня иммуноглобулина М в крови, общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование мочи на хорионический гонадотропин для женщин детородного возраста, комплекс исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, включающий определение антител М, G (IgM,IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1(Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител класса IgM, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита

В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови, рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном [38, 40, 83, 110]

- рассмотреть необходимость вакцинации против пневмококковой инфекции [110]
- вакцинация против инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) для пациентов менее 65 лет при отсутствии антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови [110]
- вакцинация против инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) для пациентов от 65 лет до 74 лет независимо от наличия антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови [110]
- выполнить вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения #ритуксимаба** [190]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рабочая группа также рекомендует перед назначением терапии #ритуксимабом** для исключения сопутствующих заболеваний и определения возможности назначения терапии ППО выполнить определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови.

- У пациентов с ЗСОНМ до начала лечения #ритуксимабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется [110]:**
 - в случае предшествующей терапии #циклофосфамидом** или #митоксантроном** убедиться, что количество нейтрофилов в крови более 1500 в мм³
 - в случае предшествующей терапии #азатиоприном** или #микофенолата мофетилом** не делать перерыв перед лечением #ритуксимабом** (период «отмывки» не требуется)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию #ритуксимабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется:**
 - проводить инфузии квалифицированным медицинским персоналом как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях [190]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию #ритуксимабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется** [38, 40, 83, 110, 190]:

- перед инфузией с целью предупреждения развития инфузионных реакций выполнить премедикацию за 1 час до введения препарата в виде внутривенной инфузии метилпреднизолона** 100 мг, а также применения антигистаминного лекарственного средства (дифенгидрамина**) и антипиретика (парацетамола**) [110, 190]

- медленная титрация дозы, особенно во время первой инфузии [110]

- контролировать наличие симптомов инфекции перед каждой инфузией #ритуксимаба**

- проводить общий (клинический) анализ крови развернутый через 3 месяца после последней и непосредственно перед очередной инфузией #ритуксимабом**, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови каждые 3 месяца и непосредственно перед очередной инфузией #ритуксимаба**, исследование CD19+ лимфоцитов 1 раз в 6 месяцев, а также перед каждой инфузией #ритуксимаба** [38, 110]

- проводить общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови для контроля функции почек регулярно перед каждой инфузией #ритуксимаба** [40]

- проводить исследование уровня иммуноглобулина А в крови, исследование уровня иммуноглобулина G в крови, исследование уровня иммуноглобулина М в крови перед каждой инфузией #ритуксимаба** [38, 110]

- в период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции [190]

-отменить грудное вскармливание, так как применение #ритуксимаба** при нем противопоказано и не рекомендуется в течение 12 месяцев после окончания лечения [110, 190]

-в случае необходимости вакцинация инактивированными вакцинами должна быть завершена не менее чем за 4 недели до повторного курса терапии [190]

- проводить дважды в год скрининг с целью выявления туберкулеза и гепатита [100]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рабочая группа также рекомендует для исключения сопутствующих заболеваний и определения возможности назначения терапии ППО перед каждой инфузией ритуксимаба также выполнить: комплекс исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, включающий определение антител М, G (IgM, IgG) к

вирусу иммунодефіцита людини ВІІС-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крові, визначення антитіл класу IgM, G (IgM, IgG) до вірусу иммунодефіцита людини ВІІС-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крові; визначення антигену (HbsAg) вірусу гепатиту В (Hepatitis B virus) в крові, визначення антитіл до поверхнового антигену (HBsAg) вірусу гепатиту В (Hepatitis B virus) в крові, визначення антитіл класів до ядерного антигену (HBcAg) вірусу гепатиту В (Hepatitis B virus) в крові, визначення антитіл до вірусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крові; визначення антитіл до блідної трепонеми (*Treponema pallidum*) в нетрепонемних тестах (RPR, РМІІ) (якісний і напівколичесний дослідження) в сироватці крові. В зв'язі з необхідністю проведення регулярного скринінгу для виявлення туберкульозу на фоні анти-В-клітинної терапії (#ритуксимаб**) робоча група рекомендує виконання рентгенографії легких і внутрішньої проби з туберкульозним алергеном перед кожною інфузією #ритуксимаба** [100].

- У пацієнтів з ЗСОНМ, перед призначенням терапії #тоцилізумабом** з метою виконання плану управління ризиками на терапії **рекомендується** [38, 83]:

- загальний (клінічний) аналіз крові розвернутий, визначення активності аланінамінотрансферази в крові, визначення активності аспартатамінотрансферази в крові, дослідження рівня загального білірубину в крові, рентгенографія легких і внутрішній проба з туберкульозним алергеном, дослідження мочі на хоріонічний гонадотропін для жінок детородного віку, аналіз крові по оцінці порушень ліпідного обміну біохімічний [38, 83, 192]

- виконати вакцинації в відповідності з національним календарем профілактичних прививок [192]

Рівень переконливості рекомендацій С (рівень достовірності доказів – 5)

Коментарій: Робоча група також рекомендує перед призначенням терапії #тоцилізумабом** для виключення супутніх захворювань і визначення можливості призначення терапії ППО виконати загальний (клінічний) аналіз мочі, дослідження рівня мочевины в крові, дослідження рівня креатиніну в крові, комплекс досліджень при підозрі на інфікування вірусом иммунодефіцита людини, включаючи визначення антитіл M, G (IgM, IgG) до вірусу иммунодефіцита людини ВІІС-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крові, визначення антитіл класу IgM, G (IgM, IgG) до вірусу иммунодефіцита людини ВІІС-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крові, визначення антигену (HbsAg) вірусу гепатиту В (Hepatitis B virus) в крові, визначення антитіл до поверхнового антигену (HBsAg) вірусу гепатиту В (Hepatitis B

virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови, определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови.

- У пациентов с ЗСОНМ до начала лечения #тоцилизумабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, рекомендуется [83, 192]:

- оценить абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и не начинать терапию, если АЧН ниже $2 \times 10^9/\text{л}$

- оценить число тромбоцитов и не начинать терапию, если число тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ [83]

- оценить активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови и не начинать терапию, если уровень АЛТ или АСТ превышает более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы (ВГН) [83]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию #тоцилизумабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, рекомендуется [192]:

- проводить инфузии в амбулаторно-поликлинических или в стационарных условиях

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию #тоцилизумабом** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, рекомендуется [38, 83, 192]:

- перед инфузией, во время и после инфузии измерение артериального давления на периферических артериях [38, 83]

- внутривенную инфузию проводить в течение 1 часа [192]

- контролировать во время инфузии наличие инфузионных реакций и развитие нежелательных явлений в течение 24 часов после инфузии (повышение артериального давления, головная боль, сыпь крапивница, анафилактические реакции) и уменьшить скорость инфузии или прекратить введение препарата или немедленно назначить соответствующие препараты/поддерживающую терапию в случае их развития;

- контролировать наличие симптомов инфекции перед каждой инфузией #тоцилизумаба**

- проводить общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в

крови, исследование уровня общего билирубина в крови каждые 4-8 недель до 3 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца [38, 83]:

- в случае снижения АЧН более $1 \times 10^9/\text{л}$ – дозу не изменять; снижения АЧН до $0,5-1 \times 10^9/\text{л}$ – прервать лечение тоцилизумабом, при увеличении показателя более $1 \times 10^9/\text{л}$ возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью; в случае снижения АЧН менее $0,5-1 \times 10^9/\text{л}$ – прекратить лечение
- в случае снижения числа тромбоцитов до $50-100 \times 10^9/\text{л}$ – прервать лечение, при увеличении показателя более $100 \times 10^9/\text{л}$ – возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью; в случае снижения числа тромбоцитов менее $50-100 \times 10^9/\text{л}$ – прекратить лечение
- в случае превышения активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови менее чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН) при устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне снизить дозу препарата до 4 мг/кг или прервать лечение препаратом до нормализации показателей АЛТ или АСТ, возобновить лечение в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью
- в случае превышения активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови в 3-5 раз (подтвержденное при повторном исследовании) – прервать лечение препаратом до снижения показателя до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН менее чем в 3 раза. Прекратить лечение препаратом при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза
- в случае превышения активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови более чем в 5 раз прекратить лечение
- анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический в период 4-8 недель после начала терапии
- общий (клинический) анализ мочи в связи с тем, что частым нежелательным явлением на фоне терапии является инфекция мочевыводящих путей при наличии клинической обоснованности [192]
- с осторожностью применять препарат при наличии рецидивирующих или хронических инфекций в анамнезе, а также сопутствующих заболеваний (например, дивертикулит, сахарный диабет и интерстициальное заболевание легких), предрасполагающих к развитию инфекций, язвенного поражения органов желудочно-кишечного тракта или дивертикулита в анамнезе, активного заболевания печени или печеночной недостаточности, при повышении активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови более чем в 1,5 раза, снижения уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$ [192]

- в период лечения женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции, не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда имеется очевидная клиническая необходимость [192]

-принять решение о продолжении/прерывании кормления грудью или продолжении/отмене терапии тоцилизумабом, принимая во внимание пользу от грудного вскармливания для ребенка и пользу от продолжения терапии для матери [192]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, перед назначением терапии сатрализумабом с целью выполнения плана управления рисками на терапии **рекомендуется** [38, 40, 188]:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, общий (клинический) анализ мочи, комплекс исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, включающий определение антител М, G (IgM,IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1(Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител класса IgM, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови, рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, исследование мочи на хорионический гонадотропин для женщин детородного возраста, анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический [Shosha E,2022] [40, 188]

- завершить все необходимые иммунизации согласно действующим руководствам по иммунизации перед началом терапии препаратом [188]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рабочая группа также рекомендует перед назначением терапии сатрализумабом для исключения сопутствующих заболеваний и определения возможности назначения терапии ППО выполнить определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови.

- У пациентов с ЗСОНМ до начала лечения сатрализумабом с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется** [198-200]:

- оценить абсолютное число лейкоцитов и не начинать терапию, если их уровень ниже $3 \times 10^9/\text{л}$ в случае монотерапии сатрализумабом и если планируется терапия сатрализумабом вместе с #азатиоприном** или #микофенолата мофетиллом** или #преднизолоном**;
- оценить абсолютное число нейтрофилов и не начинать терапию, если их уровень ниже $2 \times 10^9/\text{л}$ в случае монотерапии сатрализумабом и если планируется терапия сатрализумабом вместе с #азатиоприном** или #микофенолата мофетиллом** или #преднизолоном**;
- оценить число тромбоцитов и не начинать терапию, если число тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ в случае монотерапии сатрализумабом и если планируется терапия сатрализумабом вместе с #азатиоприном** или #микофенолата мофетиллом** или #преднизолоном**;
- оценить уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови и не начинать терапию, если уровень АЛТ или АСТ превышает более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы (ВГН) в случае монотерапии сатрализумабом и если планируется терапия сатрализумабом вместе с #азатиоприном** или #микофенолата мофетиллом** или #преднизолоном**;
- оценить абсолютное число лимфоцитов и не начинать терапию, если их уровень менее $0.5 \times 10^9/\text{л}$ в случае монотерапии сатрализумабом и если планируется терапия сатрализумабом вместе с #азатиоприном** или #микофенолата мофетиллом** или #преднизолоном**;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию сатрализумабом с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется** [188]:

- первое введение необходимо осуществлять под наблюдением квалифицированного медицинского специалиста;
- по решению лечащего врача рассмотреть возможность взрослого пациента/лица, осуществляющего уход за пациентом вводить препарат сатрализумаб дома при условии соблюдения техники проведения инъекции

- препарат вводить в области живота и бедер, чередовать места инъекций и никогда не вводить препарат в родимые пятна, ткани рубцов, гематомы, в места с уплотнением или повреждением, в участки с чувствительной кожей, покраснением

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, получающих терапию сатрализумабом с целью выполнения

плана управления рисками на терапии, **рекомендуется** [38, 83, 188]:

- контролировать наличие симптомов инфекции перед каждой инъекцией сатрализумаба и следует отложить введение препарата у пациентов с активными инфекциями до взятия активных инфекций под контроль

- определение активности АЛТ и АСТ в крови каждые 4 недели в течение первых трех месяцев терапии, затем каждые 3 месяца в течение одного года, далее – в зависимости от клинических показаний [188]

- проводить общий (клинический) анализ крови развернутый с контролем числа нейтрофилов через 4-8 недель после начала терапии, далее – в зависимости от клинических показаний [188]

- периодически при клинической необходимости проводить общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, биохимический общетерапевтический анализ крови, общий (клинический) анализ мочи, комплекс исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, включающий определение антител М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител класса IgM, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови, рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, исследование мочи на хорионический гонадотропин для женщин детородного возраста, а также анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический и исследование уровня глюкозы в крови [38, 40, 188]:

- в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и подтверждено повторным тестированием, применение препарата сатрализумаб следует прервать до тех пор, пока число нейтрофилов не будет более $1 \times 10^9/\text{л}$ [188]

- в случае превышения активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови более чем в 5 раз от верхней границы нормы (ВГН) с одновременным повышением уровня билирубина (любого) терапию сатрализумабом следует прекратить, возобновление лечения не рекомендуется [188]

-при повышении активности АЛТ или АСТ более чем в 5 раз от ВГН без одновременного повышения уровня билирубина (любого) терапию сатрализумабом следует прекратить, лечение возобновить после нормализации активности АЛТ и АСТ на основании оценки пользы и риска для пациента [188]

- в случае, если принято решение о возобновлении терапии препаратом сатрализумаб, следует тщательно мониторировать показатели функции печени, при любом последующем повышении активности АЛТ/АСТ и /или билирубина следует прекратить применение препарата, возобновление лечения не рекомендуется [188]

-с осторожностью применять препарат при наличии в анамнезе язвы кишечника или дивертикулита [188]

- не применять во время беременности и в период грудного вскармливания [188]

- в период лечения и в течение 3 месяцев после окончания лечения мужчины и женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции в соответствии с критериями включения/невключения в клинические исследования сатрализумаба [198, 199]:

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ЗСОНМ, 18 лет и старше, получающих терапию экулизумабом**, сатрализумабом, #ритуксимабом**, #азатиоприном**, #микофенолата мофетиллом**, #тоцилизумабом**, #преднизолоном** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется** [201]:

- выполнять рентгенографию легких 1 раз в год

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Данная рекомендация основана на содержании Приказа Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (с изменениями и дополнениями), согласно которому сроки профилактических осмотров у взрослых, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию составляет 1 раз в год. В связи с необходимостью проведения регулярного скрининга для выявления туберкулеза на фоне анти-В-клеточной терапии (#ритуксимаб**) рабочая группа рекомендует также выполнение рентгенографии легких перед каждой инфузией #ритуксимаба** [100].

- У пациентов с ЗСОНМ младше 18 лет, получающих терапию экулизумабом**, сатрализумабом, ритуксимабом, #азатиоприном**, #микофенолата мофетиллом**, #тоцилизумабом**, #преднизолоном** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется** [201]:

#тоцилизумабом**, #преднизолоном** с целью выполнения плана управления рисками на терапии, **рекомендуется** [201]:

- выполнять рентгенографию легких 2 раза в год

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Данная рекомендация основана на содержании Приказа Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (с изменениями и дополнениями), согласно которому сроки профилактических осмотров у детей в возрасте от 1 до 17 лет включительно, получающих кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, генноинженерные иммунобиологические препараты, составляют 2 раза в год

6. Организация оказания медицинской помощи

- Для оказания помощи пациентам с ЗСОНМ **рекомендуется** организовывать отдельные структуры (специализированные неврологические центры демиелинизирующих заболеваний) с целью диагностики, диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов [38, 185]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Организация специализированного центра рассматривается экспертами-членами рабочей группы как единственно эффективная мера организации квалифицированной помощи пациентам с ЗСОНМ, а также способ сбора актуальной информации о распространённости заболевания и потребности в терапии ППО, реабилитации и других мероприятиях.

- Диспансерное наблюдение пациентов с ЗСОНМ **рекомендуется** осуществлять в специализированном неврологическом центре демиелинизирующих заболеваний [185]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Организация специализированного центра рассматривается экспертами-членами рабочей группы как единственно эффективная мера организации квалифицированной помощи пациентам с ЗСОНМ, а также способ сбора актуальной информации о распространённости заболевания и потребности в терапии, реабилитации и других мероприятиях.

- Терапию обострений ЗСОНМ, не соответствующего критериям тяжелого, **рекомендуется** проводить в дневном стационаре (Приложение Г14) [185]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Терапию обострений ЗСОНМ, соответствующего критериям тяжелого, **рекомендуется** проводить в круглосуточном стационаре (Приложение А3.12) [185]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам, получающим инфузионные ППО, для проведения внутривенных инфузий **рекомендуется** организовывать специализированные дневные стационары в структуре неврологических центров [202, 203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Проведение инфузии ППО в рамках дневного стационара позволит снизить

нагрузку на стационарное звено здравоохранения, обеспечив при этом оптимальный контроль за переносимостью и эффективностью терапии.

- В случае принятия решения пациенткой с ЗСОНМ о планировании беременности рекомендуется направить пациентку в специализированный неврологический центр для проведения беседы об особенностях течения беременности и послеродового периода при ЗСОНМ. ЗСОНМ не является показанием для прерывания беременности [180, 181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: При планировании беременности у пациентки с ЗСОНМ Mao-Draayer Y. с соавт. строго рекомендует раннее взаимодействие между врачом-акушером-гинекологом и врачом-неврологом [180]. Увеличение риска самопроизвольного аборта при ЗСОНМ продемонстрировано в исследовании Nour MM с соавт. при ретроспективном анализе 113 случаев беременностей [193]. Mao-Draayer Y. с соавт при выборе способа родоразрешения и вида анестезии рекомендуют основываться на акушерских показаниях [180].

- Рекомендуется регулярно в период обострения (не реже 1 раза в 5-7 дней) проводить оценку проводимой терапии для выявления резистентности (в соответствии с критериями) для своевременного переключения на последующую линию [26, 38, 186, 204]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

- Всем пациентам с ЗСОНМ при обострении **рекомендуется** провести оценку по шкале РШСИ до начала проведения терапии, на пике неврологических расстройств, непосредственно после ее окончания, на момент стабилизации состояния с подтверждением через 30 дней и через 6 месяцев для определения долговременных прогнозов того или иного вида терапии у отдельно взятого пациента и формирования предпочтительного подхода при последующих обострениях [19, 25, 26, 94, 204-206]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

- Всем пациентам с ЗСОНМ **рекомендуется** регулярно (не реже 1 раза в 6 месяцев) проводить оценку эффективности проводимой терапии ППО [185]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств -5)

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

При постановке диагноза ЗСОНМ должны быть исключены все другие заболевания нервной системы, в том числе поражения при инфекционных, токсических, сосудистых и неопластических заболеваниях, а также системные аутоиммунные заболевания с васкулитами и наследственно-дегенеративные заболевания.

При начале и проведении ППРО необходимо учитывать соматическое состояние пациента и возможные побочные реакции.

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	Этап постановки диагноза		
1.	Для подтверждения диагноза всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ рекомендуется использование критериев Вингерчука в редакции 2015 года	2	A
2.	Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ рекомендуется консультация врача-невролога	4	C
3.	Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ рекомендуется проведение анализа сыворотки крови на наличие антител класса IgG к аквапорину-4 (AQP4-IgG)	1	A
4.	Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ рекомендуется проведение МРТ спинного мозга, всех отделов, с контрастированием	5	C
5.	Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ рекомендуется проведение МРТ головного мозга, с контрастированием	5	C
6.	Всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ и невритом зрительного нерва рекомендуется проведение МРТ орбит с контрастированием	5	C
	<i>Этап лечения (диспансерного наблюдения)</i>		
7.	Всем пациентам с ЗСОНМ при наличии клинических признаков обострения, объективно подтвержденного врачом-	3	A

	неврологом, рекомендуется незамедлительная терапия обострения ЗСОНМ		
8.	Всем пациентам с обострением ЗСОНМ, не попадающим под критерии тяжелого, рекомендуются глюкокортикоиды (ГК) в высоких дозах в качестве терапии первой линии	4	C
9.	Всем пациентам с резистентностью к терапии обострения ЗСОНМ глюкокортикоидами в высоких дозах рекомендовано проведение плазмаобмена	4	C
10.	Все пациентам с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG), а также пациентам с рецидивирующим ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) рекомендуется начинать лечение	1	A
11.	Всем пациентам с ЗСОНМ перед назначением ППО, рекомендуется установить уровень инвалидизации по шкале РШСИ	5	C
12.	Пациентам с ЗСОНМ рекомендуется плановый диспансерный осмотр проводить не реже, чем 1 раз в 6 месяцев, с целью оценки эффективности ППО, оценки безопасности терапии ППО, соблюдения плана управления рисками, корректировки тактики ведения	5	C
	Этап реабилитации		

13	Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет рекомендуется проводить медицинскую реабилитацию усилиями мультидисциплинарной реабилитационной команды специалистов	В	2
14	Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет, недавно перенесшим обострение, рекомендуется проводить медицинскую реабилитацию в условиях специализированного отделения нейрореабилитации в течение не менее 4 недель	В	2
15	Рекомендуется при кодировании реабилитационного диагноза пациентов с РС специалистам по медицинской реабилитации выставлять диагноз в категориях Международной классификации функционирования	С	5
16	Всем пациентам с ЗСОНМ рекомендуется проводить оценку эффективности реабилитации надежными объективными методами с использованием тестов, шкал и опросников для оценки ходьбы, баланса, независимости в повседневной жизни. Оценка должна проводиться до начала и в конце реабилитации	С	5
17	Рекомендуется физическая реабилитация в качестве обязательного компонента реабилитационных программ продолжительностью не менее 60 минут в день	В	2
18	Рекомендуется включение эрготерапии в программы реабилитации	В	2

	продолжительностью не менее 30 минут в день		
19	Пациентам с РС с нарушениями речи и глотания рекомендуется ранняя комплексная медико-логопедическая процедура при дисфагии, медико-логопедическая процедура при дизартрии, разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации, обучение компенсаторным стратегиям и альтернативным способам коммуникации	В	2
20	В процессе реабилитации рекомендуется проводить консультации и обучение с родственниками / ухаживающими пациентов с ЗСОНМ	С	5
21	Пациентам с ЗСОНМ с 18 лет, проходящим реабилитацию на амбулаторном или стационарном этапе, рекомендуется консультация медицинского психолога и клинико-психологическое психодиагностическое обследование	С	5
22	Пациентам с РС с 18 лет при недержании мочи рекомендуются физические методы реабилитации с целью уменьшения выраженности дисфункции мочевого пузыря: упражнения для тренировки мышц тазового дна и обучение периодической чистой самокатетеризации	В	2

Список литературы

1. Bruscolini, A., et al., *Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update*. Autoimmun Rev, 2018. 17(3): p. 195-200.
2. Whittam, D., et al., *What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist*. J Neurol, 2017. 264(11): p. 2330-2344.
3. Blanco, Y., et al., *[HLA-DRB1 typing in Caucasians patients with neuromyelitis optica]*. Rev Neurol, 2011. 53(3): p. 146-52.
4. Cui, C., Y. Ruan, and W. Qiu, *Potential role of the gut microbiota in neuromyelitis optica spectrum disorder: Implication for intervention*. J Clin Neurosci, 2020. 82(Pt B): p. 193-199.
5. Barros, P.O., et al., *High in vitro immune reactivity to Escherichia coli in neuromyelitis optica patients is correlated with both neurological disabilities and elevated plasma lipopolysaccharide levels*. Hum Immunol, 2013. 74(9): p. 1080-7.
6. Shahmohammadi, S., et al., *Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review*. Mult Scler Relat Disord, 2019. 27: p. 350-363.
7. Shahmohammadi, S., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) associated with cancer: A systematic review*. Mult Scler Relat Disord, 2021. 56: p. 103227.
8. Wu, Y., L. Zhong, and J. Geng, *Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models*. Mult Scler Relat Disord, 2019. 27: p. 412-418.
9. Marignier, R., et al., *Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease*. Lancet Neurol, 2021. 20(9): p. 762-772.
10. Papp, V., et al., *Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review*. Neurology, 2021. 96(2): p. 59-77.
11. Simaniv, T.O., et al., *[Clinical and epidemiological aspects of neuromyelitis optic spectrum diseases in the russian population]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2021. 121(7): p. 96-103.
12. Стародубов В.И., Зеленова О.В., Абрамов С.И. и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021;1:130-141.
13. Ferilli, M.A.N., et al., *Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Series and Literature Review*. Life (Basel), 2021. 12(1).
14. Wingerchuk, D.M., et al., *International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders*. Neurology, 2015. 85(2): p. 177-89.
15. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдошенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):139–148. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148
16. Zhang, C., et al., *Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial*. Lancet Neurol, 2020. 19(5): p. 391-401.
17. Ma, X., et al., *NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect*. J Neuroimmunol, 2020. 348: p. 577387.
18. Bizzoco, E., et al., *Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution*. J Neurol, 2009. 256(11): p. 1891-8.
19. Kleiter, I., et al., *Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018. 5(6): p. e504.
20. Schwartz, C.E., R.B. Stark, and B.D. Stucky, *Response-shift effects in neuromyelitis optica spectrum disorder: a secondary analysis of clinical trial data*. Qual Life Res, 2021. 30(5): p. 1267-1282.

21. Pittock, S.J., et al., *Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. N Engl J Med, 2019. 381(7): p. 614-625.
22. Yamamura, T., et al., *Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. N Engl J Med, 2019. 381(22): p. 2114-2124.
23. Traboulsee, A., et al., *Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2020. 19(5): p. 402-412.
24. Shosha, E., et al., *Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD*. Neurology, 2018. 91(17): p. e1642-e1651.
25. Kleiter, I., et al., *Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses*. Ann Neurol, 2016. 79(2): p. 206-16.
26. Songthammawat, T., et al., *A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX*. Mult Scler Relat Disord, 2020. 38: p. 101506.
27. Kim, S.H., et al., *Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. 8(2).
28. Pandit, L. and S. Mustafa, *Spontaneous remission lasting more than a decade in untreated AQP4 antibody-positive NMOSD*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2017. 4(4): p. e351.
29. Weinfurter, K., et al., *Prolonged Remission in Neuromyelitis Optica Following Cessation of Rituximab Treatment*. J Child Neurol, 2015. 30(10): p. 1366-70.
30. Rotstein, D.L., *Disease-modifying therapies should be stopped in NMOSD patients in remission - No*. Mult Scler, 2019. 25(9): p. 1218-1220.
31. Kim, S.M., et al., *Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders*. Ther Adv Neurol Disord, 2017. 10(7): p. 265-289.
32. Tenenbaum, S., E.A. Yeh, and G.-J.F.I.C.C. (GJCF-ICC), *Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis*. Front Pediatr, 2020. 8: p. 339.
33. Rosales, D. and I. Kister, *Common and Rare Manifestations of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. Curr Allergy Asthma Rep, 2016. 16(6): p. 42.
34. Пивень В. Д., Краснов В. С., Новикова А. С., Пивень Ф. М., Кушнир Я. Б., Тотолян Н. А. Заболевание спектра оптиконейромиелита: диагностика и лечение, опыт клинических наблюдений. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(3):7–13. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-3-7-13.
35. Poppe, A.Y., et al., *Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement*. Mult Scler, 2005. 11(5): p. 617-21.
36. Kim, W., et al., *Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder*. Mult Scler, 2011. 17(9): p. 1107-12.
37. Chitnis, T., et al., *Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report*. Neurology, 2016. 86(3): p. 245-52.
38. Carnero Contentti, E., et al., *Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice*. Mult Scler Relat Disord, 2020. 45: p. 102428.
39. Patterson, S.L. and S.E. Goglin, *Neuromyelitis Optica*. Rheum Dis Clin North Am, 2017. 43(4): p. 579-591.
40. Shosha, E., et al., *Saudi consensus recommendations on the management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD)*. Mult Scler Relat Disord, 2022. 66: p. 104062.
41. Jurek, M., M. Craner, and J. Palace, *Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. 86(1): p. 20-5.

42. Juryńczyk, M., et al., *Status of diagnostic approaches to AQP4-IgG seronegative NMO and NMO/MS overlap syndromes*. J Neurol, 2016. 263(1): p. 140-9.
43. Krasnov, V.S., et al., *[Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2020. 120(7. Vyp. 2): p. 24-31.
44. Jarius, S., et al., *Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients*. J Neuroinflammation, 2012. 9: p. 14.
45. Ikeguchi, R., et al., *Paraneoplastic AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Associated With Teratoma: A Case Report and Literature Review*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. 8(5).
46. Bibic, V.C., T.B. Brust, and J.M. Burton, *Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with concurrent autoimmune diseases*. Mult Scler Relat Disord, 2019. 28: p. 125-128.
47. Cree, B.A., et al., *Placebo-controlled study in neuromyelitis optica-Ethical and design considerations*. Mult Scler, 2016. 22(7): p. 862-72.
48. Sepúlveda, M., et al., *Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies*. Mult Scler, 2018. 24(13): p. 1753-1759.
49. Yuan, J., et al., *Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with breast cancer*. Clin Interv Aging, 2019. 14: p. 1039-1044.
50. Maiorca, C., et al., *Paraneoplastic Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Associated With Lung Adenocarcinoma: A Case Report*. Front Med (Lausanne), 2021. 8: p. 743798.
51. Ruiz-Gaviria, R., et al., *Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: A meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2015. 4(4): p. 345-9.
52. Waters, P.J., et al., *Evaluation of aquaporin-4 antibody assays*. Clin Exp Neuroimmunol, 2014. 5(3): p. 290-303.
53. Takahashi, T., et al., *Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre*. Brain, 2007. 130(Pt 5): p. 1235-43.
54. Wingerchuk, D.M., et al., *The spectrum of neuromyelitis optica*. Lancet Neurol, 2007. 6(9): p. 805-15.
55. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. 17(2): p. 162-173.
56. Dobson, R., et al., *Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. 84(8): p. 909-14.
57. Villar, L.M., et al., *CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis*. J Neuroimmunol, 2009. 211(1-2): p. 101-4.
58. Skov, A.G., T. Skov, and J.L. Frederiksen, *Oligoclonal bands predict multiple sclerosis after optic neuritis: a literature survey*. Mult Scler, 2011. 17(4): p. 404-10.
59. Bourahoui, A., et al., *CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases*. Eur J Neurol, 2004. 11(8): p. 525-9.
60. Arrambide, G., et al., *The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria*. Brain, 2018. 141(4): p. 1075-1084.
61. Kuhle, J., et al., *Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study*. Mult Scler, 2015. 21(8): p. 1013-24.
62. Mathew, T., et al., *HIV infection associated neuromyelitis optica spectrum disorder: Clinical features, imaging findings, management and outcomes*. Mult Scler Relat Disord, 2019. 27: p. 289-293.
63. Slater, C.A., R.B. Davis, and R.H. Shmerling, *Antinuclear antibody testing. A study of clinical utility*. Arch Intern Med, 1996. 156(13): p. 1421-5.

64. Leuchten, N., et al., *Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018. 70(3): p. 428-438.
65. Haga, H.J., et al., *Reliability and sensitivity of diagnostic tests for primary Sjögren's syndrome*. J Rheumatol, 1999. 26(3): p. 604-8.
66. Krasnov, V.S., et al., *[Comorbidity of neuromyelitis optica spectrum disorder and systemic lupus erythematosus]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2020. 120(7): p. 102-108.
67. López-Chiriboga, A.S., et al., *Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders*. JAMA Neurol, 2018. 75(11): p. 1355-1363.
68. Waters, P.J., et al., *A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays*. Neurology, 2019. 92(11): p. e1250-e1255.
69. Banwell, B., et al., *Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria*. Lancet Neurol, 2023. 22(3): p. 268-282.
70. Frederiksen, J.L. and J. Petrera, *Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis*. Surv Ophthalmol, 1999. 44 Suppl 1: p. S54-62.
71. Hernandez Fustes, O.J., et al., *Visual Evoked Potentials in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*. J Cent Nerv Syst Dis, 2021. 13: p. 11795735211057315.
72. Zheng, C., et al., *Different visual evoked potentials in neuromyelitis optica spectrum disorder-related optic neuritis and idiopathic demyelinating optic neuritis: a prospective longitudinal analysis*. BMC Ophthalmol, 2022. 22(1): p. 376.
73. Ashtari, F., et al., *Optical Coherence Tomography in Neuromyelitis Optica spectrum disorder and Multiple Sclerosis: A population-based study*. Mult Scler Relat Disord, 2021. 47: p. 102625.
74. Oertel, F.C., et al., *Retinal Optical Coherence Tomography in Neuromyelitis Optica*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. 8(6).
75. Ayoubi, N.K.E., et al., *Use of retinal optical coherence tomography to differentiate suspected neuromyelitis optica spectrum disorder from multiple sclerosis: A cross-sectional study*. Mult Scler Relat Disord, 2022. 68: p. 104160.
76. Flanagan, E.P., et al., *Discriminating long myelitis of neuromyelitis optica from sarcoidosis*. Ann Neurol, 2016. 79(3): p. 437-47.
77. Краснов ВС, Прахова ЛН, Тотолян НА. Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):69–76. Doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76.
78. Kitley, J., et al., *Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan*. Brain, 2012. 135(Pt 6): p. 1834-49.
79. Stiebel-Kalish, H., et al., *Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis?* Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019. 6(4): p. e572.
80. Sellner, J., et al., *EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica*. Eur J Neurol, 2010. 17(8): p. 1019-32.
81. Kimbrough, D.J., et al., *Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations*. Mult Scler Relat Disord, 2012. 1(4): p. 180-187.
82. Trebst, C., et al., *Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)*. J Neurol, 2014. 261(1): p. 1-16.
83. Weinshenker, B.G. and D.M. Wingerchuk, *Neuromyelitis Spectrum Disorders*. Mayo Clin Proc, 2017. 92(4): p. 663-679.
84. Watanabe, S., et al., *Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis*. Mult Scler, 2007. 13(8): p. 968-74.

85. Неврология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. А.А.Скоромца, А.В.Амелина.- М.-Е-нот, 2019.-608с.-(Серия «Фармакотерапия без ошибок»)
86. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / В.И. Мазуров и др.]; под ред. В.И. Мазурова, О.М.Лесняк. – М.:Е-нот, 2017.-528 с.-(Серия «Фармакотерапия без ошибок»)
87. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Омепразол ЛП-146260-020822, доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>.
88. Принципы рациональной глюкокортикоидной терапии при лечении ревматических заболеваний/ И. Б. Башкова, И. В. Мадянов Для цитирования: Лечащий врач № 4/2019; Номера страниц в выпуске: 24-27
89. Padmanabhan, A., et al., *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue*. J Clin Apher, 2019. 34(3): p. 171-354.
90. Abboud, H., et al., *Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange*. Mult Scler, 2016. 22(2): p. 185-92.
91. Elson, L., et al., *Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients*. Mult Scler, 2014. 20(4): p. 501-4.
92. Li, X., et al., *Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)*. Mult Scler Relat Disord, 2020. 44: p. 102325.
93. Kumawat, B.L., et al., *Plasma Exchange as a First Line Therapy in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*. Ann Indian Acad Neurol, 2019. 22(4): p. 389-394.
94. Bonnan, M., et al., *Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018. 89(4): p. 346-351.
95. Zhang, W., et al., *Questioning the existence of monophasic neuromyelitis optica spectrum disorder by defining a novel long-term relapse-free form from a large Chinese population*. J Neurol, 2020. 267(4): p. 1197-1205.
96. Akaishi, T., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. 7(1).
97. Akaishi, T., et al., *Repeated follow-up of AQP4-IgG titer by cell-based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)*. J Neurol Sci, 2020. 410: p. 116671.
98. Shi, Z., et al., *Effects of immunotherapies and prognostic predictors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study*. J Neurol, 2020. 267(4): p. 913-924.
99. Regulatory workshop on clinical trials designs in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) Report of EMA workshop 10 October 2014 London 16 June 2015 EMA/CHMP/SAWP/712652/2014 Product Development and Scientific Support Department
100. Levy, M., K. Fujihara, and J. Palace, *New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder*. Lancet Neurol, 2021. 20(1): p. 60-67.
101. Mealy, M.A., et al., *Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy*. JAMA Neurol, 2014. 71(3): p. 324-30.
102. Nikoo, Z., et al., *Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial*. J Neurol, 2017. 264(9): p. 2003-2009.
103. Songwisit, S., et al., *Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep, 2020. 10(1): p. 16727.

104. Wang, Y., et al., *Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta -analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2021. 55: p. 103181.
105. Gao, F., et al., *Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis*. BMC Neurol, 2019. 19(1): p. 36.
106. Tahara, M., et al., *Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol, 2020. 19(4): p. 298-306.
107. Pittock, S.J., et al., *Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension*. Mult Scler, 2022. 28(3): p. 480-486.
108. Wingerchuk, D.M., et al., *Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD*. Ann Neurol, 2021. 89(6): p. 1088-1098.
109. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Available from: www.dgn.org/leitlinien.
110. Ciron, J., et al., *Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders*. Rev Neurol (Paris), 2018. 174(4): p. 255-264.
111. Котов СВ, Новикова ЕС, Котов АС. Анти-В-клеточная терапия у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):18–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-18-24
112. Collongues, N. and J. de Seze, *An update on the evidence for the efficacy and safety of rituximab in the management of neuromyelitis optica*. Ther Adv Neurol Disord, 2016. 9(3): p. 180-8.
113. Kleiter, I., et al., *Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023. 10(1).
114. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® ЛПН-№ (000140) –(ПГ-RU) от 16.05.22, доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>
115. Velasco, M., et al., *Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature*. Mult Scler Relat Disord, 2021. 50: p. 102869.
116. Ringelstein, M., et al., *Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. JAMA Neurol, 2015. 72(7): p. 756-63.
117. Yang, Y., et al., *Effective Rituximab Treatment in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Compared with Azathioprine and Mycophenolate*. Neurol Ther, 2022. 11(1): p. 137-149.
118. Wingerchuk, D.M. and B.G. Weinshenker, *Neuromyelitis optica*. Curr Treat Options Neurol, 2008. 10(1): p. 55-66.
119. Khadka, B., et al., *Seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder with longitudinally extending transverse myelitis and optic neuritis: A case report*. Ann Med Surg (Lond), 2022. 78: p. 103757.
120. Kessler, R.A., M.A. Mealy, and M. Levy, *Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Acute, Preventive, and Symptomatic*. Curr Treat Options Neurol, 2016. 18(1): p. 2.
121. Abboud, H., et al., *Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders*. J Neurol, 2022. 269(4): p. 1786-1801.
122. Asseyer, S., G. Cooper, and F. Paul, *Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies*. Front Neurol, 2020. 11: p. 778.

123. Mealy, M.A., S.L. Kozachik, and M. Levy, *Review of Treatment for Central Spinal Neuropathic Pain and Its Effect on Quality of Life: Implications for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. Pain Manag Nurs, 2019. 20(6): p. 580-591.
124. Qian, P., et al., *Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain*. Arch Neurol, 2012. 69(11): p. 1482-7.
125. Zhao, S., et al., *Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life*. Mult Scler, 2014. 20(12): p. 1658-61.
126. Netravathi, M., et al., *Is pruritus an indicator of aquaporin-positive neuromyelitis optica?* Mult Scler, 2017. 23(6): p. 810-817.
127. (UK), C.f.C.P.a.N., *Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-specialist Settings*. 2013.
128. Abboud, H., et al., *Spinal Movement Disorders in Neuromyelitis Optica: An Under-recognized Phenomenon*. Mov Disord Clin Pract, 2016. 3(6): p. 596-602.
129. Baheerathan, A., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorder related tonic spasms responsive to lacosamide*. Mult Scler Relat Disord, 2017. 13: p. 73-74.
130. Li, Q.Y., et al., *Painful tonic spasm in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Prevalence, subtype, and features*. Mult Scler Relat Disord, 2020. 45: p. 102408.
131. Liu, J., et al., *Painful tonic spasm in neuromyelitis optica spectrum disorders: Prevalence, clinical implications and treatment options*. Mult Scler Relat Disord, 2017. 17: p. 99-102.
132. Kim, S.M., et al., *Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics*. Arch Neurol, 2012. 69(8): p. 1026-31.
133. Iida, S., et al., *Successful treatment of paroxysmal tonic spasms with topiramate in a patient with neuromyelitis optica*. Mult Scler Relat Disord, 2015. 4(5): p. 457-459.
134. Hudgson, P. and D. Weightman, *Baclofen in the treatment of spasticity*. Br Med J, 1971. 4(5778): p. 15-7.
135. Otero-Romero, S., et al., *Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper*. Mult Scler, 2016. 22(11): p. 1386-1396.
136. Gracies, J.M., et al., *Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension*. Neurology, 2017. 89(22): p. 2245-2253.
137. Grazko, M.A., K.B. Polo, and B. Jabbari, *Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity*. Neurology, 1995. 45(4): p. 712-7.
138. Konstanzer, A., et al., *[Local injection treatment with botulinum toxin A in severe arm and leg spasticity]*. Nervenarzt, 1993. 64(8): p. 517-23.
139. Turhanoglu, A.D., et al., *Botulinum toxin A in the treatment of spasticity - An open label study*. J Back Musculoskelet Rehabil, 2002. 16(2): p. 51-6.
140. Van Kerrebroeck, P.E., et al., *Dose-ranging study of tolterodine in patients with detrusor hyperreflexia*. NeuroUrol Urodyn, 1998. 17(5): p. 499-512.
141. Sakakibara, R., *Neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders*. Clin Auton Res, 2019. 29(3): p. 313-320.
142. Harvey, M.A., K. Baker, and G.A. Wells, *Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge urinary incontinence: a meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2001. 185(1): p. 56-61.
143. Ethans, K.D., et al., *Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity*. J Spinal Cord Med, 2004. 27(3): p. 214-8.
144. Amend, B., et al., *Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects*. Eur Urol, 2008. 53(5): p. 1021-8.
145. Amarenco, G., et al., *Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study*. NeuroUrol Urodyn, 2017. 36(2): p. 414-421.
146. Krhut, J., et al., *Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity-Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. NeuroUrol Urodyn, 2018. 37(7): p. 2226-2233.

147. Vasudeva, P., et al., *Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity resulting from traumatic spinal cord injury: A prospective study*. Neurourol Urodyn, 2021. 40(2): p. 666-671.
148. Zinner, N., J. Tuttle, and L. Marks, *Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder*. World J Urol, 2005. 23(4): p. 248-52.
149. Mehnert, U., et al., *The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study*. J Urol, 2010. 184(3): p. 1011-6.
150. Schurch, B., et al., *Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study*. J Urol, 2005. 174(1): p. 196-200.
151. Cruz, F., et al., *Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Eur Urol, 2011. 60(4): p. 742-50.
152. Stankovich, E.I.u., V.V. Borisov, and T.L. Demina, *[Tamsulosin in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia of the urinary bladder in patients with multiple sclerosis]*. Urologiia, 2004(4): p. 48-51.
153. Шварц П.Г., Попов С.В. Нейрогенная хроническая задержка мочи у больных рассеянным склерозом. Трудный пациент, 2018;6 (Том 16):61-64
154. Сорокин Ю.Н. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (нейрогенный мочевой пузырь). Российский неврологический журнал. 2021;26(5):61–72. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-61-72
155. Д.Ю. Пушкарь, А.О. Васильев, Е.А. Прилепская, Р.В. Строганов, В.М. Попова, А.Ю. Зурабов Периодическая самостоятельная катеризация мочевого пузыря (пособие для врачей и пациентов) Методические рекомендации №28. Москва 2020. ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2020.
156. Nechemia, Y., et al., *Effectiveness of multi-disciplinary rehabilitation for patients with Neuromyelitis Optica*. J Spinal Cord Med, 2016. 39(3): p. 311-6.
157. Suo, D.M., et al., *Multidisciplinary rehabilitation for adults with neuromyelitis optica spectrum disorders: A pilot study*. J Rehabil Med, 2019. 51(9): p. 692-697.
158. Li, Q., et al., *Efficacy and safety of rehabilitation exercise in neuromyelitis optica spectrum disorder during the acute phase: A prospective cohort study*. Mult Scler Relat Disord, 2022. 61: p. 103726.
159. Kim, W.B., et al., *Rehabilitation of neuromyelitis optica: Two CARE-compliant case reports*. Medicine (Baltimore), 2019. 98(41): p. e17465.
160. Wang, X.J., et al., *Rehabilitation and pharmacotherapy of neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report*. World J Clin Cases, 2021. 9(16): p. 3951-3959.
161. Mohebbirad, M., Sheykh Chalandari, S. and Joveini, G. (2020) “Multidisciplinary rehabilitation of a patient with Neuromyelitis Optica,” Function and Disability Journal, 3(1), pp. 69–76. Available at: <https://doi.org/10.32598/fdj.3.9>.
162. Ikeda, J., et al., *Inpatient Multidisciplinary Rehabilitation Intervention Outcomes for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Retrospective Observational Study*. Prog Rehabil Med, 2016. 1: p. 20160007.
163. Chakraverty, S., Dutta, S. and Das, H. (2023) “Effects of physical therapy intervention in the management of Neuromyelitis Optica: A case report,” Bulletin of Faculty of Physical Therapy, 28(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s43161-022-00111-w>.
164. Nishikawa, Y., N. Maeda, and H. Kimura, *Physical therapy for a patient with neuromyelitis optica during the acute phase: A case report*. SAGE Open Med Case Rep, 2021. 9: p. 2050313X211013679.
165. Степанова А.Д., Евдошенко Е.П., Шумилина М.В., Коробко Д.С., Барабанова М.А., Аброськина М.В., Василенко А.Ф., Юрченко Ю.Н., Давыдовская М.В. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РШСИ) на русском языке для

- пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2023;45(1): 38-46. <https://doi.org/10.17116/medtech20234501138>
166. Schuld, C., et al., *International standards for neurological classification of spinal cord injury: impact of the revised worksheet (revision 02/13) on classification performance*. J Spinal Cord Med, 2016. 39(5): p. 504-12.
 167. Alonso, R., et al., *Experience of South American MS and/or NMOSD experts in practice during the COVID-19 pandemic: Focus on Telemedicine*. Mult Scler Relat Disord, 2021. 48: p. 102702.
 168. Bove, R., et al., *Toward a low-cost, in-home, telemedicine-enabled assessment of disability in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2019. 25(11): p. 1526-1534.
 169. Brownlee, W., et al., *Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic*. Neurology, 2020. 94(22): p. 949-952.
 170. Holper, L., et al., *Characterization of functioning in multiple sclerosis using the ICF*. J Neurol, 2010. 257(1): p. 103-13.
 171. Coenen, M., et al., *The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference*. J Neurol, 2011. 258(8): p. 1477-88.
 172. Conrad, A., et al., *Validation of the comprehensive ICF core set for multiple sclerosis from the perspective of physical therapists*. Phys Ther, 2012. 92(6): p. 799-820.
 173. Herrmann, K.H., et al., *The comprehensive ICF core sets for spinal cord injury from the perspective of physical therapists: a worldwide validation study using the Delphi technique*. Spinal Cord, 2011. 49(4): p. 502-14.
 174. WHO | International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO. 2023.
 175. Mutch, K., et al., *If they are OK, we are OK: the experience of partners living with neuromyelitis optica*. Disabil Rehabil, 2017. 39(13): p. 1279-1286.
 176. Hughes, D.A., et al., *Health utilities and costs for neuromyelitis optica spectrum disorder*. Orphanet J Rare Dis, 2022. 17(1): p. 159.
 177. Ayzenberg, I., et al., *Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody-Seropositive Patients*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. 8(3).
 178. Chavarro, V.S., et al., *Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016. 3(6): p. e286.
 179. Wang, T., et al., *Social participation and quality of life among patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: The mediating effects of depression*. Mult Scler Relat Disord, 2022. 57: p. 103445.
 180. Mao-Draayer, Y., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations*. Nat Rev Neurol, 2020. 16(3): p. 154-170.
 181. Shosha, E., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: Interactions and management*. Mult Scler, 2017. 23(14): p. 1808-1817.
 182. Cai, H., et al., *Vaccination in neuromyelitis optica spectrum disorders: Friend or enemy?* Mult Scler Relat Disord, 2022. 58: p. 103394.
 183. Rezaeimanesh, N., et al., *The association between dietary sugar intake and neuromyelitis optica spectrum disorder: A case-control study*. Mult Scler Relat Disord, 2019. 31: p. 112-117.
 184. Chanson, J.B., et al., *Evaluation of health-related quality of life, fatigue and depression in neuromyelitis optica*. Eur J Neurol, 2011. 18(6): p. 836-41.
 185. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Брылев ЛВ и др. Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):140–147. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147

186. Краснов ВС, Прахова ЛН, Тотолян НА. Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):69–76. [Krasnov VS, Prakhova LN, Totolyan NA. Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):69–76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76.
187. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдошенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):139–148. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148.
188. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энспринг® ЛП-007335-300821, доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>
189. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Азатиоприн Р N001426/01-190312, доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>.
190. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ацеллбия® ЛП-002420-261021, доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>.
191. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Селлсепт® П N015393/02 от 07.09.22, доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>
192. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемпра® ЛСР-003012/09-110322, доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>.
193. Nour, M.M., et al., *Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder*. Neurology, 2016. 86(1): p. 79-87.
194. Попова Е, Кукель Т, Муравин А. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова. 2013;2(10):52-56
195. Klawiter, E.C., et al., *High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder*. Neurology, 2017. 89(22): p. 2238-2244.
196. Статья Р. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017;16(1):51-4. [Article E. Resolution of the interdisciplinary council experts for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of regulation of the complement system, receiving therapy with eculizumab. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017;16(1):51-4. (In Russ.)].
197. Simaniv, T.O., et al., *[Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2019. 119(10. Vyp. 2): p. 35-48.
198. Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073279>.
199. Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028884>.
200. Prakhova, L.N., et al., *[Local experience of IL-6 pathway inhibition with satralizumab for patients with neuromyelitis optica spectrum disorder]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2022. 122(7. Vyp. 2): p. 68-72.
201. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (с изменениями и дополнениями) <http://ivo.garant.ru/#/document/71688450/paragraph/1:0>

- 202. Soelberg Sorensen, P., et al., *The Multiple Sclerosis Care Unit*. Mult Scler, 2019. 25(5): p. 627-636.
- 203. Hobart, J., et al., *International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2019. 25(13): p. 1809-1818.
- 204. Srisupa-Olan, T., et al., *Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders*. Mult Scler Relat Disord, 2018. 20: p. 115-121.
- 205. Contentti, E.C., et al., *Assessing attacks and treatment response rates among adult patients with NMOSD and MOGAD: Data from a nationwide registry in Argentina*. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2021. 7(3): p. 20552173211032334.
- 206. Demuth, S., et al., *Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study*. J Neuroinflammation, 2022. 19(1): p. 62.
- 207. 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.
- 208. Krupp, L.B., et al., *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions*. Mult Scler, 2013. 19(10): p. 1261-7.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Давыдовская М.В. (Москва) Руководитель рабочей группы	д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, член Всероссийского общества неврологов, заместитель главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения города Москвы, Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Евдошенко Е.П. (Санкт-Петербург) Секретарь рабочей группы	к.м.н., директор Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ ГКБ №31, Вице-Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Скоромец А.А. (Санкт-Петербург)	академик РАН, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Вице-Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Шамалов Н.А. (Москва)	д.м.н., главный внештатный специалист невролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, главный внештатный специалист невролог Департамента здравоохранения г. Москвы
Гузева В.И. (Санкт-Петербург)	д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Главный внештатный детский специалист по неврологии МЗ РФ
Власов Я.В. (Самара)	д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Президент Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом; Вице-Президент медицинской

	ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Сутормин М.В. (Москва)	Главный внештатный специалист невролог Московской Области, руководитель службы неврологии и реабилитации ГБУЗ МО Московский областной научно-клинический институт им М.Ф. Владимирского», член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Гузева О.В. (Санкт-Петербург)	д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ
Краснов В.С. (Санкт-Петербург)	к.м.н., доцент кафедры неврологии, врач-невролог ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Тотолян Н.А. (Санкт-Петербург)	д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» МЗ РФ
Симанив Т.О. (Москва)	к.м.н., старший научный сотрудник, врач-невролог 6 неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Малкова Н.А. (Новосибирск)	д.м.н., профессор кафедры клинической неврологии и алгологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, руководитель областного центра рассеянного склероза ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Вице-президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Коробко Д.С. (Новосибирск)	к.м.н., невролог центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Матсон М.Д. (Тула)	главный внештатный специалист невролог Министерства здравоохранения Тульской области, руководитель Центра рассеянного склероза Клинико-диагностического центра ГУЗ ТО "Тульская областная клиническая больница", член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний

Соколова А. (Ханты-Мансийск)	к.м.н., заведующая кафедрой неврологии и психиатрии БУ ВО ХМАО-Югры "Ханты-Мансийская государственная медицинская академия", член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Шумилина М.В. (Санкт-Петербург)	к.м.н., руководитель амбулаторного отделения с дневным стационаром Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ ГКБ №31, Член Правления медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Макшаков Г.С. (Санкт-Петербург)	к.м.н., заведующий отделением медицинской реабилитации Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ ГКБ №31, член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Хачанова Н.В. (Москва)	к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, врач межклубного отделения рассеянного склероза ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Вице-президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Нилов А.И. (Самара)	врач-невролог высшей категории, руководитель Самарского областного лечебно-консультативного центра для больных рассеянным склерозом, ГБУЗ "Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина", член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Степанова А.Д. (Санкт-Петербург)	Врач-невролог отделения с дневным стационаром Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ ГКБ №31, член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний

Все члены рабочей группы заявили об отсутствии финансовой или нематериальной заинтересованности по теме разработанной клинической рекомендации. Член (ы) рабочей группы, сообщившие об обстоятельствах, которые могут повлечь за собой конфликт интересов, был (ли) исключен (ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

Главные врачи (начальники) медицинских организаций

Заместители руководителя (начальника) медицинских организаций

Заведующие (начальники) структурных подразделений

Главные медицинские сестры

Врачи-специалисты:

Врачи-неврологи, код специальности 31.08.42

Врачи-рентгенологи, код специальности 31.08.09

Врачи-клинические фармакологи, код специальности 31.08.37

Врачи по лечебной физкультуре и спортивной медицине, код специальности 31.08.39

Врачи по физической и реабилитационной медицине

Врачи скорой медицинской помощи, код специальности 31.08.48

Врачи-терапевты, код специальности 31.08.49

Врачи-физиотерапевты, код специальности 31.08.50

Врачи общей врачебной практики, код специальности 31.08.54

Врачи-офтальмологи, код специальности 31.08.59

Врачи-урологи, код специальности 31.08.68

Врачи-организаторы здравоохранения и общественного здоровья, код специальности 31.08.71

Медицинские сестры:

медицинская сестра врача общей практики

медицинская сестра палатная (постовая)

медицинская сестра (фельдшер) по приему вызовов скорой медицинской помощи и передаче их выездным бригадам скорой медицинской помощи

медицинская сестра процедурная

медицинская сестра по реабилитации

медицинская сестра участковая

медицинский регистратор

медицинский статистик

рентген-лаборант

старшая медицинская сестра

фельдшер

фельдшер скорой медицинской помощи

Заведующие аптечными организациями

Провизоры

Фармацевты

Студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты;

Преподаватели медицинских вузов, научные сотрудники.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (таб. П1, таб. П2).

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных,

реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все

	исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
--	---

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

- 1) Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ
- 2) Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"
- 3) Федеральный закон "О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций" от 25.12.2018 N 489-ФЗ (последняя редакция)
- 4) Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 926н).

Приложение А 3.1 Критерии диагностики ЗСОНМ для взрослых и детей (Критерии Вингерчука) от 2015 года [Wingerchuk,2015; Chitnis T,2016; Tenenbaum S.,2020]

ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4:

- наличие хотя бы одного основного клинического синдрома: 1) оптический неврит, 2) острый миелит, 3) синдром поражения area postrema (синдром самого заднего поля): эпизод необъяснимой икоты или тошноты и рвоты, 4) остро возникший стволочной

синдром, 5) симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный синдром с наличием на МРТ головного мозга очагов в диэнцефальной области, типичных для ЗСОНМ (см. нейровизуализационные характеристики ЗСОНМ), 6) симптоматический церебральный синдром с наличием очагов в головном мозге, типичных для ЗСОНМ (см. нейровизуализационные характеристики ЗСОНМ);

- положительный результат исследования сыворотки крови на иммуноглобулины класса G к аквапорину-4 при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител (строго рекомендуется исследование методами с клеточной презентацией антигена);
- исключение альтернативных заболеваний.

ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 или с неизвестным статусом по АТ к аквапорину-4:

- наличие хотя бы двух основных клинических синдромов, появившихся во время одного или более клинических обострений и соответствующих следующим условиям: 1) хотя бы один основной клинический синдром – это оптический неврит, острый миелит с характеристиками продольно-распространенного поперечного миелита (ПРПМ) или синдром поражения area postrema, 2) диссеминация в пространстве (два или более различных основных клинических синдрома) 3) соответствие дополнительным МРТ требованиям:
 - наличие дополнительных МРТ-признаков при остром оптическом неврите: 1) отсутствие изменений или неспецифические очаги в белом веществе головного мозга ИЛИ 2) очаг в зрительном нерве гиперинтенсивный на T2 взвешенном изображении (ВИ) или накапливающий контрастное вещество на T1-ВИ, который распространяется на более чем половину длины зрительного нерва или вовлекает хиазму.
 - наличие дополнительных МРТ-признаков при остром миелите: а) интрамедуллярный очаг, длина которого больше или равна длине трех сегментов спинного мозга (продольно распространенный поперечный миелит) ИЛИ б) наличие участка атрофии спинного мозга, длина которого больше или равна длине трех сегментов спинного мозга у пациентов с наличием в анамнезе острого миелита соответствующей локализации.
 - наличие дополнительных МРТ-признаков при синдроме поражения area postrema: наличие очагов в дорзальной части продолговатого мозга/ очагов в области area postrema.
 - наличие дополнительных МРТ-признаков при остром стволовом синдроме: наличие периепендимальных очагов в стволе головного мозга

- отрицательный тест на антитела к аквапорину-4, выполненный с использованием наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител или тестирование недоступно;
 - исключение альтернативных заболеваний.
- Нейровизуализационные признаки ЗСОНМ [14, 207]

МР признаки острого поражения спинного мозга: 1. ПРПМ, ассоциированный с острым поперечным миелитом: • повышение сигнала на сагиттальных T2-взвешенных изображениях (стандартное T2-взвешенное изображение, протонная плотность или STIR- последовательность), распространяющееся по длиннику на 3 и более смежных позвоночных сегмента • преобладание поражения центральных отделов спинного мозга (более 70% очага расположено в пределах серого вещества) • контрастирование очага гадолинием на T1-взвешенных изображениях (не предполагается специфического паттерна накопления контрастного вещества). 2. Другие возможные характеристики, которые могут быть выявлены: • ростральное распространение очага в ствол головного мозга • увеличение размеров/отек спинного мозга • снижение интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях в зоне, соответствующей повышению сигнала в T2-режиме
МР признаки хронического поражения спинной мозг: • продольно распространенная атрофия спинного мозга (четко очерченная атрофия, распространяющаяся на 3 и более полных смежных позвоночных сегмента, которая расположена каудальнее от определенного сегмента спинного мозга) без или с изменением T2-сигнала (диффузно или локально) в зоне атрофии.
МР признаки поражения зрительного нерва: • одностороннее или двустороннее повышение T2-сигнала или контрастирование гадолинием на T1-взвешенных изображениях зрительного нерва или хиазмы; относительно протяженное поражение

(например, более половины расстояния от орбиты до хиазмы) и вовлечение задних отделов нерва или хиазмы
МР признаки поражения головного мозга: типичные для ЗСОНМ паттерны (повышенный сигнал на T2-взвешенных изображениях): • очаги в дорсальных отделах продолговатого мозга (особенно в зоне area postrema), небольшие и локализованные, часто билатеральные, могут распространяться в верхние отделы шейного отдела спинного мозга • периепендимальные поверхности четвертого желудочка в стволе мозга/мозжечке • очаги, вовлекающие гипоталамус, таламус или периепендимальные поверхности III желудочка • крупные сливающиеся одно- или двусторонние очаги, расположенные субкортикально или глубоко в белом веществе; • длинные (занимающие $\frac{1}{2}$ и более длины мозолистого тела), диффузные, гетерогенные или с признаками отека очаги в мозолистом теле; • длинные очаги в кортикоспинальных трактах, одно- или двусторонние, с распространением на внутреннюю капсулу и ножки мозга; • распространенные периепендимальные очаги в головном мозге, часто накапливающие контрастное вещество.

Приложение А 3.2 Критерии диагностики синдрома поражения area postrema у пациентов с ЗСОНМ с антителами к аквапорино-4 [24]

- Острая или подострая тошнота, рвота и икота (изолированно или сочетано), эпизодически или постоянно;
- Сохраняется на протяжении ≥ 48 часов¹ без полного разрешения на фоне симптоматической терапии²;
- Исключены другие этиологические факторы³

¹Меньшая продолжительность (<24 часов) может быть допустима, если МРТ подтверждает новое повреждение в области area postrema. ²Инфузионная терапия, противорвотные средства, лечение икоты. ³Метаболические (например, гипонатриемия, дисфункция печени, почечная дисфункция), желудочно-кишечные, биохимические, структурные поражения

ЦНС (например, опухоль, ОНМК), поражения средостения, классическая мигрень или психические расстройства пищевого поведения.

Пояснения: пациентам, отвечающим критериям с 1 по 3, настоятельно рекомендуется выполнить тест на AQP4-IgG, если он неизвестен или не проведён ранее.

Приложение А 3.3. Дифференциальная диагностика ЗСОНМ

Диагноз ЗСОНМ ставится методом исключения при отсутствии других (лучших) объяснений симптоматики, при этом дифференциальная диагностика проводится с несколькими основными группами заболеваний:

1. Другие формы воспалительных демиелинизирующих заболеваний:

- Рассеянный склероз
- Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) [208]:
- Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (MOG)-IgG-ассоциированное заболевание:

2. Инфекционные заболевания:

– Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с ЗСОНМ (могут проявляться неврологическими проявлениями как характерными для ЗСОНМ, так и атипичными для них, а некоторые из них (например, сифилис, ВИЧ) также могут быть коморбидным заболеванием, ассоциированным с синдромом, характерным с ЗСОНМ):

- бактериальные инфекции с поражением ЦНС (нейросифилис, нейротуберкулез, нейроборрелиоз)
- вирусные миелиты, энцефаломиелиты (вирус варицелла-зостер, ВИЧ, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1,2 типа)
- грибковые инфекции с поражением ЦНС (актиномицеты, аспергиллез)
- паразитарные инфекции с поражением ЦНС (цистцеркоз, шистосомоз)

3. Системные аутоиммунные воспалительные заболевания:

– Клиническая дифференциальная диагностика основывается на исключении системности поражения, для системных аутоиммунных воспалительных заболеваний характерны: воспалительные изменения в анализах крови (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), появление С-реактивного белка), анемия, выявление диагностически значимых титров антител к фосфолипидам мембран клеток, эндотелию, нейтрофилам, нативной ДНК, париетальным клеткам желудка, слюнной железе, а также циркулирующих иммунных комплексов, при некоторых из них присутствует весьма

характерные нейровизуализационные признаки, которые позволяют провести дифференциальную диагностику с ЗСОНМ (например, нейросаркоидоз). Причиной выявленных расстройств ЦНС при соответствии критериям ЗСОНМ (статус по AQP4-IgG не оговаривается) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и синдромом Шегрена (СШ) более вероятно является сосуществующее ЗСОНМ, чем васкулит при ревматическом заболевании [14].

– Основные системные аутоиммунные воспалительные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с ЗСОНМ (могут проявляться неврологическими проявлениями как характерными для ЗСОНМ, так и атипичными для них, а некоторые из них (например, саркоидоз) также могут быть коморбидным заболеванием, ассоциированным с синдромом, характерным с ЗСОНМ:

- саркоидоз с поражением ЦНС (нейросаркоидоз, характерно медленное непрерывное нарастание симптомов более 4 недель, накопление контраста мозговыми оболочками)
- болезнь Бехчета
- антифосфолипидный синдром
- системная красная волчанка
- болезнь Шегрена

4. Сосудистые заболевания с поражением ЦНС:

– Основные сосудистые заболевания с поражением ЦНС, требующие дифференциальной диагностики с ЗСОНМ:

- ишемические миелопатии (спинальный инсульт, ишемическая миелопатия при спинальной сосудистой мальформации (артерио-венозная мальформация, спинальная дуральная фистула))
- ишемическая нейрооптикопатии (вследствие атеросклероза церебральных артерий, кардиальной тромбоэмболии)
- изолированные васкулиты ЦНС, первичные системные васкулиты
- синдром Сусака (ретинокохлеocereбральная аутоиммунная васкулопатия)

5. Токсические и дисметаболические заболевания:

– Основные токсические и дисметаболические заболевания, требующие дифференциальной диагностики с ЗСОНМ:

- Токсические миелопатии (N₂O, героиндуцированные – индуцированные)
- Токсические поражения зрительного нерва
- Центральный понтинный миелинолиз

- Болезнь Маркьяфавы-Биньями
- Фуникулярный миелоз (дефицит витамина В12, фолиевой кислоты, меди)

6. Опухоли спинного мозга, зрительного нерва, головного мозга и их оболочек (первичные и метастатические)

- важным является сбор анамнестических данных, характерно медленное непрерывное нарастание симптомов более 4 недель [14]

7. Наследственные заболевания с поражением ЦНС:

- Основные наследственные заболевания с поражением ЦНС, требующие дифференциальной диагностики с ЗСОНМ:
 - наследственная атрофия зрительного нерва (болезнь Лебера)
 - спинальная спастическая параплегия (Штрюмпеля)

7. Лимфома

- может проявляться неврологическими проявлениями как характерными для ЗСОНМ, так и атипичными для них, а также может быть коморбидным заболеванием, ассоциированным с синдромом, характерным с ЗСОНМ

8. Другие заболевания с поражением ЦНС:

- идиопатический неврит зрительного нерва
- синдром CLIPPERS (хроническое лимфоцитарное воспаление с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств, отвечающее на терапию глюкокортикоидами)
- онкологические заболевания (рак легкого, рак молочной железы, рак мочевого пузыря и другие) с паранеопластическими синдромами (могут быть коморбидным заболеванием, ассоциированным с синдромом, характерным с ЗСОНМ)
- заболевания желудочно-кишечного тракта (пищевая токсикоинфекция, язвенная болезнь, эзофагит, гастрит, холецистит, панкреатит)
- постлучевая миелопатия
- сирингомиелия

Приложение А 3.4 Принципы формулировки клинического диагноза

Формулировку клинического диагноза рекомендуется выполнять с учетом МКБ-10 и действующих классификаций заболевания по типу течения, стадии заболевания и выраженности функциональных нарушений:

Название болезни и тип течения:

- ЗСОНМ рецидивирующее с AQP4-IgG и без AQP4-IgG, ЗСОНМ с единственным клиническим эпизодом с AQP4-IgG (Болезнь Девика), Код МКБ-10 G 36.0.
- ЗСОНМ Монофазное. Код МКБ-10 G36.8
- ЗСОНМ с единственным клиническим эпизодом без AQP4-IgG и неизвестным статусом по AQP4-IgG. Код МКБ-10 G37.8

Активность заболевания:

- Активное;
- Высокоактивное.

Стадии заболевания:

- Обострение;
- Ремиссия.

Статус антител к аквапорину-4:

- с антителами к аквапорину -4;
- без антител к аквапорину -4;
- неизвестный статус по антителам к аквапорину-4.

Оценка по шкале РШСИ

Примеры формулировки клинического диагноза:

- ЗСОНМ рецидивирующее (Болезнь Девика), активное, с антителами к аквапорину-4, обострение. РШСИ 2.0 балла; G36.0
- ЗСОНМ монофазное, без антител к аквапорину-4, ремиссия. РШСИ – 3.5; G 36.8
- ЗСОНМ с единственным клиническим эпизодом, высокоактивное, с неизвестным статусом антител к аквапорину-4. РШСИ – 4.5; G 37.8

Приложение А 3.5. Общая шкала токсичности.

Изменение показателей белой и красной крови является наиболее частым побочным эффектом терапии ППО и оценивается по Общей шкале токсичности

Показатель	Степень1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Гемоглобин (г/л)	< НГН - 100	<100 - 80	< 80	угроза жизни
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	< НГН - 3,0	< 3,0 - 2,0	<2,0 - 1,0	< 1,0
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	< НГН - 0,8	<0,8 - 0,5	< 0,5 - 0,2	< 0,2

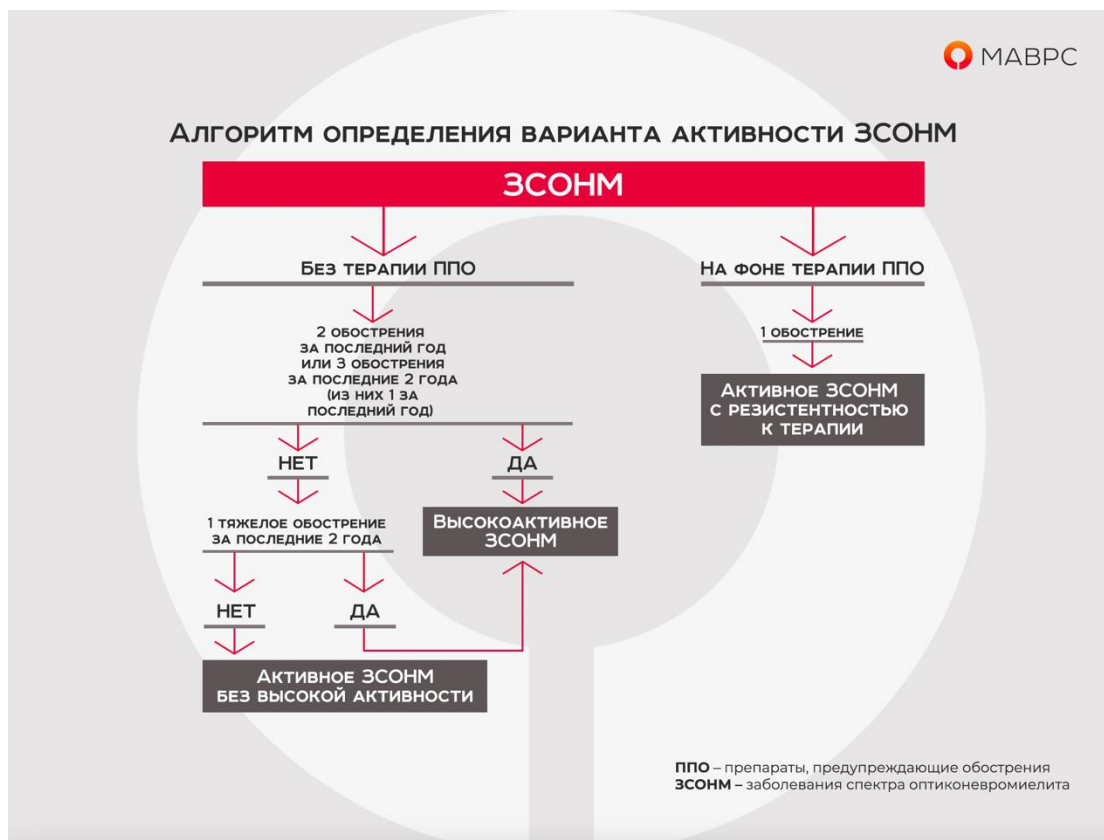
Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	< НГН - 1,5	< 1,5 - 1,0	< 1,0 - 0,5	< 0,5
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	< НГН – 75,0	< 75,0 – 50,0	< 50,0 – 25,0	< 25,0

Действия при выявлении токсичности:

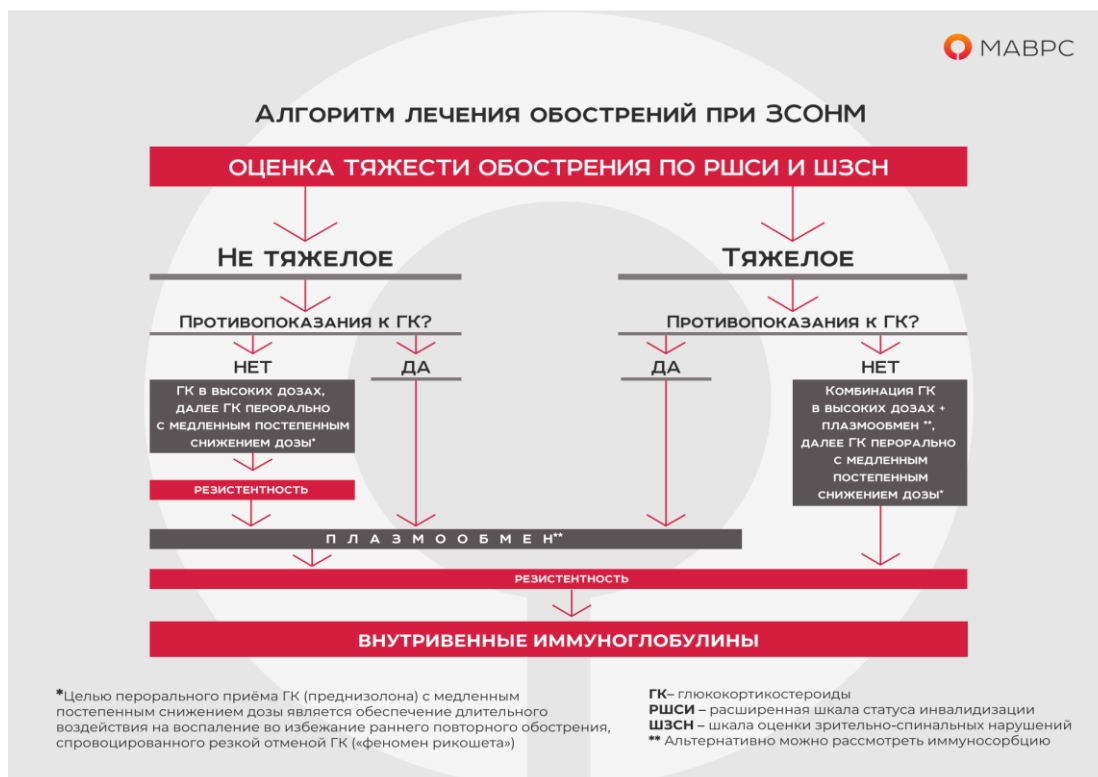
- Степень 1 – терапию продолжать.
- Степень 2 – терапию продолжать (мониторировать показатели с периодичностью от 2 недель до 1 месяца по решению врача-невролога).
- Степень 3 – отмена терапии до восстановления показателей и направление на комиссию по назначению ППО.
- Степень 4 – отмена терапии до восстановления показателей и направление на комиссию по назначению ППО.



3. Алгоритм определения варианта активности ЗСОНМ



4. Алгоритм ведения пациента при обострении ЗСОНМ



5. Планы наблюдения за пациентами на терапии ППО

5.1. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии экулизумабом**

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ ЭКУЛИЗУМАБОМ



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ТЕРАПИИ:

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Клинические обследование пациента, исключение признаков активной инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis*, установление наличия вакцинации против *Neisseria meningitidis*, поиск и санация очагов хронической инфекции; неврологическое обследование пациента: полный неврологический осмотр, оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), по Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН); общий (клинический) анализ крови развернутый; биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочевины, креатинин); тест на беременность в моче для женщин детородного возраста; общий (клинический) анализ мочи; определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum*, ЭКГ, рентгенография легких и диаскин-тест

МРТ головного мозга с контрастированием:

до терапии – не позднее чем за 3 мес., на терапии – 1 раз в 12 мес.

ВАКЦИНАЦИЯ

Против менингококковой инфекции: не позднее чем за 14 дней до начала терапии экулизумабом. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины предусматривает введение 2 доз с интервалом 3 месяца, при этом вторая доза вакцины не влияет на начало терапии экулизумабом. Если доступна вакцина против менингококка В, она может одновременно вводиться с вакциной против серогрупп А, С, W135, Y; если терапия экулизумабом необходимо начать быстрее и нет возможности соблюсти интервал в 14 дней, вакцинация проводится на фоне профилактического приема антибактериальной терапии в течение 14 дней со дня старта терапии экулизумабом. Взрослым пациентам рекомендуются: амоксициллин 2 г в сутки перорально, ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день, рифампицин 450 мг/сут; Вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок

НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ:

Перед инфузией: измерение витальных функций, тест на беременность в моче для женщин детородного возраста
Инфузии:

- а) Инфузию проводить в течение 20–45 минут с последующим наблюдением после окончания введения препарата в течение 1 часа после инфузии
- б) Начальный цикл: 900 мг в/в кап. 1 раз в неделю в течение первых 4х недель (первые четыре инфузии)
- в) Фаза поддерживающей терапии: 1200 мг в/в капельно с 5-й инфузии 1 раз в 14 дней +/- 2 дня

КАК, Б/Х, ОАМ – 1 раз в 6 месяцев

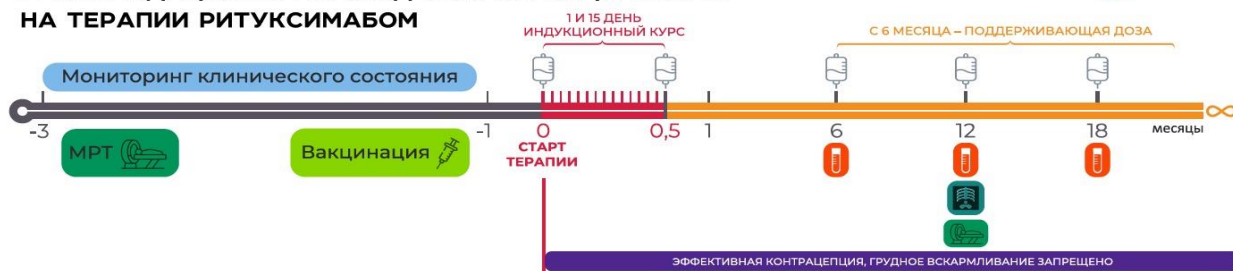
КАК общий (клинический) анализ крови развернутый
Б/Х анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, белок общий, альбумин, креатинин, билирубин общий, глюкоза)
ОАМ общий (клинический) анализ мочи

Рентгенография легких и диаскин-тест – 1 раз в 12 месяцев

Контрацепция на протяжении всего периода терапии и 5 месяцев после ее завершения
Отменить грудное вскармливание во время лечения и в течение 5 месяцев после его завершения

5.2. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии ритуксимабом #**

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ТЕРАПИИ:

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Клинические обследование пациента, неврологическое обследование пациента: полный неврологический осмотр, оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), по Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН); общий (клинический) анализ крови развернутый; биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочевины, креатинин); определение соотношения белковых фракций методом электрофореза в сыворотке крови; тест на беременность в моче для женщин детородного возраста; общий (клинический) анализ мочи; определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum*, определение антител класса G (IgG) к вирусу *Varicella zoster* в крови, рентгенография легких и диаскин-тест

МРТ головного мозга с контрастированием:

до терапии – не позднее чем за 3 мес., на терапии – 1 раз в 12 мес.

ВАКЦИНАЦИЯ

Против инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы и опоясывающего лишая:
- для пациентов менее 65 лет при отсутствии антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая в крови;
- для пациентов от 65 до 74 лет независимо от наличия антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая;
- рассмотреть необходимость вакцинации против пневмококковой инфекции;
- выполнить вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до начала терапии

НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ:

Перед инфузией: измерение витальных функций, тест на беременность в моче для женщин детородного возраста
а) Начальный индукционный курс: в виде двух отдельных в/в инфузий: День 1 – 1000 мг препарата, затем через 2 недели – день 15 – еще 1000 мг препарата

- б) В последующем поддерживающая доза: в виде однократной в/в инфузии в дозе 1000 мг каждые 6 месяцев
 - в) Медленная титрация дозы, особенно во время первой инфузии
 - г) Премедикация (за 1 час до инфузии): 1) метилпреднизолон 100 мг в/в; 2) антигистаминный препарат в/в; 3) парацетамол
- В случае необходимости, вакцинация инактивированными вакцинами должна быть завершена не менее чем за 4 недели до повторного курса терапии

КАК, Б/Х, ОАМ, определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum* – 1 раз в 6 месяцев
КАК общий (клинический) анализ крови развернутый
Б/Х анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, белок общий, альбумин, креатинин, билирубин общий, глюкоза)
ОАМ общий (клинический) анализ мочи

Рентгенография легких и диаскин-тест – 1 раз в 12 месяцев

Контрацепция на протяжении всего периода лечения и в течение 12 месяцев после его завершения
Отменить грудное вскармливание во время лечения, не рекомендуется в течение 12 месяцев после его окончания

5.3. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии тоцилизумабом ***

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ТЕРАПИИ:

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Клиническое обследование пациента, неврологическое обследование пациента: полный неврологический осмотр, оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), по Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН); общий (клинический) анализ крови развернутый; биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочевины, креатинин); анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический; тест на беременность в моче для женщин детородного возраста; общий (клинический) анализ мочи; определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum*, рентгенография легких и диаскин-тест

Дополнительные инструкции к мониторингу клинического состояния:

- оценить абсолютное число нейтрофилов и не начинать терапию, если оно ниже $2 \times 10^9/\text{л}$
- оценить число тромбоцитов и не начинать терапию, если оно ниже $100 \times 10^9/\text{л}$
- оценить активность АЛТ и АСТ в крови и не начинать терапию, если уровень АЛТ или АСТ превышает более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы

МРТ головного мозга с контрастированием:

до терапии – не позднее чем за 3 мес., на терапии – 1 раз в 12 мес.

ВАКЦИНАЦИЯ

Выполнить в соответствии с национальным календарем профилактических прививок

НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ:

Перед инфузией: измерение витальных функций, тест на беременность в моче для женщин детородного возраста

Инфузии:

- внутривенную инфузию проводить в течение 1 часа
 - доза 8 мг/кг в/в капельно 1 раз в 4 недели
- Контролировать во время инфузии наличие инфузионных реакций и развитие нежелательных явлений в течение 24 часов после инфузии (повышение АД, головная боль, сыпь крапивница, анафилактические реакции) и уменьшить скорость инфузии или прекратить введение препарата или немедленно назначить соответствующую терапию в случае их развития

КАК, Б/Х, ОАМ, ОЛО, определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum* – 1 раз в 6 месяцев

КАК общий (клинический) анализ крови развернутый
Б/Х анализ крови биохимический (АЛТ, АСТ, общий билирубин)
ОАМ общий (клинический) анализ мочи
ОЛО анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический

Рентгенография легких и диаскин-тест – 1 раз в 12 месяцев

Контрацепция на протяжении всего периода лечения

Грудное вскармливание: принять решение о продолжении/прерывании кормления грудью или продолжении/отмене терапии, принимая во внимание пользу от грудного вскармливания для ребенка и пользу от продолжения терапии для матери

Во время беременности не следует применять, за исключением тех случаев, когда имеется очевидная клиническая необходимость

5.4. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии сатрализумабом

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ САТРАЛИЗУМАБОМ



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ТЕРАПИИ:

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Клиническое обследование пациента, неврологическое обследование пациента: полный неврологический осмотр, оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), по Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН); общий (клинический) анализ крови развернутый; биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, белок общий, альбумин, креатинин, билирубин общий, глюкоза); анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический; тест на беременность в моче для женщин детородного возраста; общий (клинический) анализ мочи; определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum*, рентгенография легких и диаскин-тест

Дополнительные инструкции к мониторингу клинического состояния:

- оценить абсолютное число лейкоцитов и не начинать терапию, если оно ниже $3 \times 10^9/\text{л}$
- оценить абсолютное число нейтрофилов и не начинать терапию, если оно ниже $2 \times 10^9/\text{л}$
- оценить абсолютное число лимфоцитов и не начинать терапию, если оно ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$
- оценить число тромбоцитов и не начинать терапию, если оно ниже $100 \times 10^9/\text{л}$
- оценить активность АЛТ и АСТ в крови и не начинать терапию, если уровень АЛТ или АСТ превышает более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы

МРТ головного мозга с контрастированием:

до терапии – не позднее чем за 3 мес., на терапии – 1 раз в 12 мес.

ВАКЦИНАЦИЯ

Выполнить в соответствии с национальным календарем профилактических прививок

НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ:

Инъекции:

- 120 мг подкожно
- нагрузочная доза:** 120 мг 1 раз в две недели (0, 2, 4 недели)
- поддерживающая доза:** 120 мг 1 раз в 4 недели, начиная с 8 недели

КАК – через 4-8 недель после начала терапии, далее – в зависимости от клинических показаний

Б/Х – каждые 4 недели в течение первых трех месяцев терапии, затем каждые 3 месяца в течение одного года, далее – в зависимости от клинических показаний

КАК общий (клинический) анализ крови развернутый
Б/Х определение активности АЛТ и АСТ в крови

Рентгенография легких и диаскин-тест – 1 раз в 12 месяцев

Контрацепция на протяжении всего периода терапии

и 3 месяцев после ее завершения
Не применять в период грудного вскармливания

5.5. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии азатиоприном***

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ АЗАТИОПРИНОМ



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ТЕРАПИИ:

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Клиническое обследование пациента, исключение признаков активной инфекции; неврологическое обследование пациента: полный неврологический осмотр, оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), по Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН); общий (клинический) анализ крови развернутый; биохимический анализ крови (определение активности АЛТ и АСТ в крови, общего билирубина, креатинина); тест на беременность в моче для женщин детородного возраста; общий (клинический) анализ мочи; определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum*, рентгенография легких и диаскин-тест

Дополнительные инструкции к мониторингу клинического состояния: проинструктировать пациентов о необходимости немедленно сообщать обо всех случаях инфекций, появлении неожиданных кровоподтеков, кровотечениях или других признаков угнетения костного мозга

МРТ головного мозга с контрастированием:

до терапии – не позднее чем за 3 мес., на терапии – 1 раз в 12 мес.

ВАКЦИНАЦИЯ

Выполнить в соответствии с национальным календарем профилактических прививок

НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ:

Прием препарата:

- Перорально
- Титрация дозы, начиная с 25 мг в сутки с постепенным увеличением дозы на 50 мг в неделю до целевой дозы
- Целевая доза 2,5-3 мг/кг в сутки
- В течение первых 4-6 месяцев с начала приема азатиоприна до достижения его полного эффекта рекомендуется преднизолон в дозе 10-30 мг в сутки перорально

КАК – еженедельно в первые 8 недель, далее 1 раз в месяц до 6 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца;

Б/Х, ОАМ – 1 раз в месяц до 6 месяцев, затем 1 раз в 3 месяца

КАК общий (клинический) анализ крови развернутый

Б/Х анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, белок общий, альбумин, креатинин, билирубин общий, глюкоза)

ОАМ общий (клинический) анализ мочи

Рентгенография легких и диаскин-тест – 1 раз в 12 месяцев

Контрацепция соблюдение на протяжении всего периода терапии как пациентом, так его партнером
Отменить **грудное вскармливание** на время лечения

5.6. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии микофенолата мофетилом***

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛОМ



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ТЕРАПИИ:

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Клиническое обследование пациента, полный неврологический осмотр, оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), по Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН); общий (клинический) анализ крови развернутый; биохимический анализ крови (определение активности АЛТ и АСТ в крови, общего билирубина, креатинина); тест на беременность в моче для женщин детородного возраста; общий (клинический) анализ мочи; определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum*, рентгенография легких и диаскин-тест, ЭКГ

Дополнительные инструкции к мониторингу клинического состояния:
- проинформировать пациенток с репродуктивным потенциалом о повышенном риске смерти плода и врожденных пороках развития
- проинформировать женщин о необходимости применять два надежных метода контрацепции, один из которых должен быть высокоэффективным, до начала терапии
- проинформировать пациентов-мужчин с репродуктивным потенциалом о потенциальных рисках зачатия ребенка

МРТ головного мозга с контрастированием:

до терапии – не позднее чем за 3 мес., на терапии – 1 раз в 12 мес.

ВАКЦИНАЦИЯ

Выполнить в соответствии с национальным календарем профилактических прививок

НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ:

Прием препарата:

- Перорально
- Титрация дозы, начиная с 500 мг 2 раза в сутки в течение 1-2 недель, а затем увеличить дозу постепенно в течение более чем 2 недель до целевой дозы
- Целевая доза 1500-3000 мг в сутки
- В течение первых 4-6 месяцев с начала приема микофенолата мофетила до достижения его полного эффекта рекомендуется преднизолон в дозе 10-30 мг в сутки перорально

КАК – в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяцев лечения – 2 раза в месяц, а затем на протяжении первого года – ежемесячно.

Б/Х – 1 раз в 3 месяца

ОАМ – 1 раз в 6 месяцев

КАК общий (клинический) анализ крови развернутый

Б/Х анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, белок общий, альбумин, креатинин, билирубин общий, глюкоза)

ОАМ общий (клинический) анализ мочи

Рентгенография легких и диаскин-тест – 1 раз в 12 месяцев

Контрацепция женщинам следует применять два надежных метода контрацепции, один из которых должен быть высокоэффективным, во время терапии и в течение 6 недель после прекращения терапии препаратом; пациентам-мужчинам или половым партнерам пациентов-мужчин следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения пациента-мужчины на время лечения и в течение 90 дней после прекращения терапии
Отменить **грудное вскармливание** на время лечения

Приложение В. Информация для пациента

1. Информация для пациента на этапе диагностики:

- 1.1. Информация о природе неврологического дефицита при демиелинизирующих заболеваниях, а также о возможных проявлениях ЗСОНМ;
- 1.2. Информация об этиологии ЗСОНИ, факторах риска развития ЗСОНМ;
- 1.3. Информация о риске передачи ЗСОНМ по наследству;
- 1.4. Информация о неблагоприятных прогностических факторах, повышающих риск конверсии в ЗСОНМ после первого обострения и факторах более быстрой инвалидизации
- 1.5. Информацию о профилактике коморбидности и здоровом образе жизни, мотивация отказа от вредных привычек;
- 1.6. Информация о работе локального центра/кабинета ЗСОНМ;
- 1.7. Информация о возможности получить психологическую поддержку, группах поддержки для пациентов, сообществах пациентов, информационных школах для пациентов по вопросам лечения;

2. Информация для пациента на этапе лечения и диспансерного наблюдения:

- 2.1. Информация о возможностях терапии ЗСОНМ с помощью ППРО, зарегистрированных на территории Российской Федерации и подходящих для лечения конкретного пациента в соответствии с его типом течения ЗСОНМ (представляется индивидуально для каждого пациента);
- 2.2. Информация о профиле эффективности и безопасности ППРО, выбранного для терапии, а также об альтернативных ППРО, профиль их эффективности и безопасности;
- 2.3. Рекомендации по наблюдению в рамках плана управления рисками: кратность визитов, сдачи лабораторных анализов, выполнения МРТ, вакцинации и других профилактических и лечебно-диагностических мероприятий;
- 2.4. Информация о возможности получения медицинской и социальной реабилитации;
- 2.5. Информация о возможности получения инвалидности;
- 2.6. В случае необходимости смены терапии – предоставить информацию о критериях смены терапии, возможности смены терапии, профиле безопасности и эффективности предложенных для смены ППРО;

3. На этапе медицинской реабилитации:

- 3.1. Предоставить информацию о целях реабилитации;
- 3.2. Предоставить информацию о природе ограничений повседневной жизнедеятельности пациента;
- 3.3. Индивидуальная программа реабилитации для выполнения в домашних условиях;

3.4. Информация о необходимости использования технических средств реабилитации и возможности их получения.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

0 норма

1 бледность диска и/или маленькая скотома и/или максимально корригированная острота зрения хуже видящего глаза ниже, чем 1.0 (20/20), но выше, чем 0.67 (20/30)

2 максимально корригированная острота зрения хуже видящего глаза 0.67-0.34 (от 20/30 до 20/59)

3 хуже видящий глаз с большой скотомой и/или умеренным дефицитом полей зрения и/или максимально корригированной остротой зрения 0.33-0.21 (от 20/60 до 20/99)

4 хуже видящий глаз с выраженным дефицитом полей зрения и/или максимально корригированной остротой зрения 0.2-0.1 (от 20/100 до 20/200); оценка «3» плюс острота зрения лучше видящего глаза 0.33 (20/60) или ниже

5 максимально корригированная острота зрения хуже видящего глаза ниже 0.1 (20/200); оценка «4» плюс острота зрения лучше видящего глаза 0.33 (20/60) или ниже

6 оценка «5» плюс острота зрения лучше видящего глаза 0.33 (20/60) или ниже

* – необязательная часть обследования

3. СТЕЛОВЫЕ ФУНКЦИИ**ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ**

0 отсутствуют

1 только признаки: малозаметная и едва клинически выявляемая слабость глазодвигательных мышц, пациент не жалуется на нечёткость зрения, диплопию или дискомфорт

2 лёгкие: малозаметная и едва клинически выявляемая слабость глазодвигательных мышц, о которой пациент знает; или очевидный неполный паралич любого движения глаза, о котором пациент не знает

3 умеренные: очевидный неполный паралич любого движения глаза, о котором пациент знает; или полная потеря движения любого глаза в одном направлении взора

4 выраженные: полная потеря движения в любом глазу более чем в одном направлении взора

НИСТАГМ

0 отсутствует

1 только признаки или лёгкий: взор-индуцированный нистагм, менее выраженный, чем «умеренный» (эквивалентно оценке 1 для Стволовой ФС)

2 умеренный: устойчивый нистагм при отведении взора в горизонтальной или вертикальной плоскости на 30°, но не в центральной позиции, пациент может знать или не знать о нарушении

3 выраженный: устойчивый нистагм в центральном положении или грубый стойкий нистагм в любом направлении, влияющий на остроту зрения; полная межъядерная офтальмоплегия с устойчивым нистагмом отведённого глаза; осциллопия

ПОРАЖЕНИЕ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

0 отсутствует

1 только признаки

2 лёгкое: клинически обнаруживаемое онемение, о котором пациент знает

3 умеренное: нарушено распознавание острого/тупого в областях иннервации одной, двух или трёх ветвей тройничного нерва; тригеминальная невралгия (как минимум один приступ за последние 24 часа)

4 выраженное: неспособность различать острое/тупое или полная потеря чувствительности во всей области иннервации одного или обоих тройничных нервов

СЛАБОСТЬ ЛИЦЕВОЙ МУСКУЛАТУРЫ

0 отсутствует

1 только признаки

2 лёгкая: клинически обнаруживаемая слабость лицевой мускулатуры, о которой пациент знает

3 умеренная: неполный паралич лицевой мускулатуры, такой как слабость при закрытии глаз, требующая фиксации века на ночь, или слабость при закрытии рта, приводящая к слюнотечению

4 выраженная: полный односторонний или двусторонний паралич лицевой мускулатуры с лагофталмом или затруднением приёма жидкости (вследствие паралича, но не дисфагии)

ПОТЕРЯ СЛУХА

0 отсутствует

1 только признаки: пациент слышит звук трения пальцев хуже с одной или обеих сторон, и отмечается латерализация в пробе Вебера, но пациент не жалуется на какие-либо проблемы со слухом

2 лёгкая: как в пункте 1, но пациент знает о проблеме со слухом

3 умеренная: пациент не слышит звук трения пальцев с одной или обеих сторон, пропускает несколько произнесённых шёпотом цифр

4 выраженная: пациент пропускает все или почти все произнесённые шёпотом цифры

ДИЗАРТРИЯ

0 отсутствует

1 только признаки

2 лёгкая: клинически выявляемая дизартрия, о которой пациент знает

3 умеренная: очевидная дизартрия во время обычного разговора, нарушающая понимание

4 выраженная: непонятная речь

5 неспособность говорить

ДИСФАГИЯ

0 отсутствует

1 только признаки

2 лёгкая: трудности с приёмом жидкости

3 умеренная: трудности с приёмом жидкости и твёрдой пищи

4 выраженная: постоянные трудности с глотанием; требуется пюрированная диета

5 неспособность глотать

ФУНКЦИИ ДРУГИХ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ

0 норма

1 только признаки

2 лёгкие нарушения: клинически выявляемое нарушение, о котором пациент обычно знает

3 умеренные нарушения

4 выраженные нарушения

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

0 норма

1 только признаки

- 2 лёгкий или умеренный нистагм и/или умеренные глазодвигательные нарушения и/или другие лёгкие нарушения
- 3 выраженный нистагм и/или выраженные глазодвигательные нарушения и/или умеренные нарушения функции других черепных нервов
- 4 выраженная дизартрия и/или другие выраженные нарушения
- 5 неспособность глотать или говорить

1. ПИРАМИДНЫЕ ФУНКЦИИ

РЕФЛЕКСЫ

- 0 отсутствует
- 1 снижен
- 2 нормальный
- 3 повышенный
- 4 неустойчивый клонус (несколько ударов клонуса)
- 5 устойчивый клонус
- * Ладонно-подбородочный рефлекс
- 0 отсутствует
- 1 присутствует
- Подошвенный рефлекс
- 0 сгибательный
- 1 нейтральный или сомнительный
- 2 разгибательный

СИЛА КОНЕЧНОСТЕЙ

Кожные рефлексy

- 0 норма
- 1 снижены
- 2 отсутствует

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

- * Пронаторный дрейф (для верхних конечностей), пронация и смещение вниз: 0 отсутствует
- 1 лёгкий
- 2 очевидный
- * Позиционный тест (нижние конечности – попросите пациента поднять обе ноги вместе, ноги должны быть полностью выпрямлены в коленных суставах); опускание:
- 0 отсутствует
- 1 лёгкое
- 2 очевидное
- 3 способен поднять только одну ногу за раз (измерить угол, образованный горизонтальной поверхностью и бедром...°)
- 4 не может поднять даже одну ногу
- * Ходьба на пятках / носках
- 0 норма
- 1 нарушена
- 2 невозможна
- * Прыжки на одной ноге 0 норма
- 1 6 – 10 раз
- 2 1 – 5 раз
- 3 невозможны

СПАСТИЧНОСТЬ КОНЕЧНОСТЕЙ (ПОСЛЕ БЫСТРОГО СГИБАНИЯ КОНЕЧНОСТИ)

0 отсутствует

1 лёгкая: слегка повышенный мышечный тонус

2 умеренная: умеренно повышенный мышечный тонус, который можно преодолеть; возможен полный объём движения

3 тяжёлая: выраженно повышенный мышечный тонус, который крайне трудно преодолеть; полный объём невозможен

4 контрактура

СПАСТИЧНОСТЬ ПОХОДКИ

0 отсутствует

1 едва заметная

2 очевидная: незначительное нарушение функции

3 постоянное шарканье: значимое нарушение функции

ОБЩАЯ ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

0 нормальная

1 избыточная слабость (по сравнению со сверстниками) при выполнении задач, требующих больших усилий, например, при ходьбе на большие расстояния, но без снижения силы конечностей при осмотре (конфронтационном тесте)

2 снижение силы отдельных мышечных групп при конфронтационном тесте

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

0 норма

1 патологические знаки без инвалидизации

2 минимальные нарушения: пациент жалуется на двигательную утомляемость или снижение производительности при требующих напряжения нагрузках (1 в общей двигательной активности) и/или BMRC балл 4 в одной или двух группах мышц

3 лёгкий или умеренный парапарез или гемипарез: обычно 4 балла по шкале BMRC более чем в двух мышечных группах;

и/или 3 балла по шкале BMRC в одной или двух мышечных группах (возможны движения против гравитации);

и/или тяжёлый монопарез: 2 балла или менее по шкале BMRC в одной мышечной группе

4 выраженный парапарез или гемипарез: обычно 2 балла по шкале BMRC в двух конечностях или моноплегия с 0-1 баллом по шкале BMRC в одной конечности;

и/или умеренный тетрапарез: 3 балла по шкале BMRC в трёх и более конечностях

5 параплегия: 0 или 1 балл по шкале BMRC во всех мышечных группах нижних

конечностей; и/или выраженный тетрапарез: 2 балла и менее по шкале BMRC в трёх и более конечностях; и/или гемиплегия

6 тетраплегия: 0 или 1 балл по шкале BMRC во всех группах мышц верхних и нижних конечностей

2. МОЗЖЕЧКОВЫЕ ФУНКЦИИ

ТРЕМОР ГОЛОВЫ

0 отсутствует

1 лёгкий

2 умеренный

3 выраженный

АТАКСИЯ ТУЛОВИЩА

0 отсутствует

- 1 только признаки
- 2 лёгкая: покачивание с закрытыми глазами
- 3 умеренная: покачивание с открытыми глазами
- 4 выраженная: пациент неспособен сидеть без посторонней помощи

АТАКСИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ (ТРЕМОР/ДИСМЕТРИЯ^[SEP] И БЫСТРЫЕ ЧЕРЕДУЮЩИЕСЯ ДВИЖЕНИЯ)

- 0 отсутствует
- 1 только признаки
- 2 лёгкая: тремор или неловкие движения легко заметны, незначительное влияние на функцию
- 3 умеренная: тремор или неловкие движения влияют на функцию во всех сферах
- 4 выраженная: большинство функций очень затруднены

ТАНДЕМНАЯ ХОДЬБА (ПО ПРЯМОЙ ЛИНИИ)

- 0 норма
- 1 нарушена
- 2 невозможна

АТАКСИЯ ХОДЬБЫ

- 0 отсутствует
- 1 только признаки
- 2 лёгкая: проблемы с равновесием, осознаваемые пациентом и/или другим близким человеком
- 3 умеренная: нарушение равновесия при обычной ходьбе
- 4 выраженная: пациент неспособен пройти больше нескольких шагов без опоры или помощи другого человека вследствие атаксии

ПРОБА РОМБЕРГА

- 0 норма
- 1 лёгкая степень: легкая неустойчивость с закрытыми глазами
- 2 умеренная степень: неустойчив с закрытыми глазами
- 3 тяжелая степень: неустойчив с открытыми глазами

ДРУГИЕ МОЗЖЕЧКОВЫЕ ТЕСТЫ

- 0 норма
- 1 лёгкое нарушение
- 2 умеренное нарушение
- 3 выраженное нарушение

ПРИМЕЧАНИЯ: Наличие только выраженных нарушений ходьбы и/или атаксии туловища (без выраженной атаксии в трех или четырех конечностях) оценивается как 3 в Мозжечковой ФС.

Если слабость или сенсорные нарушения мешают оценке атаксии, оцените фактическое состояние пациента. Чтобы указать на возможную роль слабости, проставьте отметку «X» после оценки Мозжечковой ФС.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

- 0 норма
- 1 патологические знаки без инвалидизации
- 2 лёгкая атаксия и/или умеренная статическая атаксия (проба Ромберга), и/или тандемная ходьба невозможна

- 3 умеренная атаксия конечностей и/или умеренная или выраженная атаксия ходьбы/туловища
- 4 выраженная атаксия ходьбы/туловища и выраженная атаксия в трех или четырех конечностях
- 5 неспособность выполнять координированные движения из-за атаксии
- X пирамидная слабость (мышечная сила конечностей 3 балла или меньше по шкале VMRC) или чувствительные нарушения, влияющие на оценку мозжечковых функций

3. СЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

ПОВЕРХНОСТНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (ЛЁГКОЕ ПРИКОСНОВЕНИЕ И БОЛЬ)

0 норма

- 1 только признаки: лёгкое ослабление чувствительности (температурной, двухмерно-пространственного чувства) при осмотре, о котором пациент не знает
- 2 лёгкое снижение: пациент знает о нарушении чувствительности к лёгкому прикосновению или боли, но способен различать острое/тупое
- 3 умеренное: нарушение различения острого/тупого
- 4 выраженное: неспособен различать острое/тупое и/или неспособен чувствовать легкое прикосновение
- 5 полная потеря: анестезия

ВИБРАЦИОННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (НА САМОМ ДИСТАЛЬНОМ СУСТАВЕ)

0 норма

- 1 лёгкое снижение: 5-7 из 8 единиц градуированного камертона; альтернативно, пациент чувствует вибрацию более 10 секунд, но меньше, чем оценивающий
- 2 умеренное: 1-4 из 8 единиц градуированного камертона; альтернативно, пациент чувствует вибрацию от 2 до 10 секунд
- 3 выраженное: полная потеря вибрационной чувствительности

МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЕ ЧУВСТВО

0 норма

- 1 лёгкая степень: 1– 2 неправильных ответа, затронуты только дистальные суставы
- 2 умеренная степень: многочисленные ошибки в определении направления движения пальцев рук и ног; затронуты проксимальные суставы
- 3 выраженная степень: отсутствие восприятия движения, астазия

*** СИМПТОМ ЛЕРМИТТА**

0 отрицательный

1 положительный

*** ПАРЕСТЕЗИИ (ПОКАЛЫВАНИЕ)**

0 отсутствует

1 присутствует

* – не влияет на оценку Сенсорной ФС

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

0 норма

- 1 лёгкое снижение вибрационной, или поверхностной (рисование фигур), или температурной чувствительности только в одной или двух конечностях
- 2 лёгкое снижение чувствительности к прикосновению, или болевой чувствительности, или мышечно-суставного чувства, или умеренное снижение вибрационной чувствительности в одной или двух конечностях;

и/или лёгкое снижение вибрационной чувствительности, или поверхностной (рисование фигур), или температурной чувствительности более чем в двух конечностях
3 умеренное снижение чувствительности к прикосновению, или болевой чувствительности, или мышечно-суставного чувства, или выраженное снижение вибрационной чувствительности в одной или двух конечностях;
и/или лёгкое снижение чувствительности к прикосновению или болевой чувствительности, или умеренное снижение проприоцептивного чувства более чем в двух конечностях
4 выраженное снижение чувствительности к прикосновению или болевой чувствительности в одной или двух конечностях;
и/или умеренное снижение чувствительности к прикосновению или болевой чувствительности и/или выраженное снижение проприоцептивного чувства в более чем двух конечностях
5 полная потеря любого вида чувствительности в одной или двух конечностях;
и/или умеренное снижение чувствительности к прикосновению или болевой чувствительности и/или выраженное снижение проприоцептивного чувства практически во всём теле ниже головы
6 полная потеря чувствительности ниже головы

4. ТАЗОВЫЕ ФУНКЦИИ

ЗАТРУДНЁННОЕ МОЧЕИСПУСКАНИЕ И ЗАДЕРЖКА МОЧИ

0 норма

1 лёгкая степень: не оказывает влияния на образ жизни

2 умеренная степень: задержка мочеиспускания; частые инфекции мочевыводящих путей

3 тяжёлая степень: требуется катетеризация

4 потеря функции: недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря

ИМПЕРАТИВНЫЕ ПОЗЫВЫ К МОЧЕИСПУСКАНИЮ И НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

0 отсутствует

1 лёгкая степень: не оказывает влияния на образ жизни

2 умеренная степень: редкое недержание мочи, возникающее не чаще одного раза в неделю; необходимо использовать впитывающее бельё

3 тяжёлая степень: частое недержание мочи, возникающее несколько раз в неделю - несколько раз в день; необходимо использовать мочеприемник или впитывающее бельё

4 потеря функции: потеря контроля над мочеиспусканием

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

0 нет

1 периодическая самокатетеризация

2 постоянная катетеризация

ДИСФУНКЦИЯ КИШЕЧНИКА

0 отсутствует

1 лёгкая степень: отсутствие недержания, отсутствие влияния на образ жизни, легкие запоры

2 умеренная степень: пациент должен использовать впитывающее бельё или менять образ жизни, чтобы быть рядом с туалетом

3 тяжёлая степень: нуждается в клизме или мануальных приёмах для опорожнения кишечника

4 полная потеря функции

*** СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ**

Мужчины

0 нет нарушений

1 лёгкая степень: трудности с поддержанием эрекции во время полового акта, но достигает эрекции и способен продолжать половой акт

2 умеренная степень: трудности с достижением эрекции, снижение либидо, способен продолжать половой акт и достигает оргазма

3 выраженная степень: выраженное снижение либидо, неспособность достичь полной эрекции, половой акт затруднён, гипооргазмия

4 потеря функции

Женщины

0 нет нарушений

1 лёгкая степень: легкое снижение естественной лубрикации, сохранена сексуальная активность и достигает оргазма

2 умеренная степень: диспареуния, гипооргазмия, сексуальная активность снижена

3 выраженная степень: выраженное снижение сексуальной активности, аноргазмия

4 потеря функции

ПРИМЕЧАНИЕ: при определении балла РШСИ оценка ФС Тазовых функций должна быть преобразована в более низкую оценку следующим образом:

Оценка ФС Тазовых функций	6 5 4 3 2 1
---------------------------	-------------

Преобразованная оценка ФС Тазовых функций	5 4 3 3 2 1
---	-------------

Сексуальная дисфункция может быть задокументирована, но, в целом, не влияет на оценку. ФС Тазовых функций по причине очевидных трудностей в оценке при осмотре врача

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

0 норма

1 лёгкая задержка мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию и/или запор

2 умеренно затруднённое начало/задержка мочеиспускания и/или умеренная выраженность императивных позывов /непроизвольного мочеиспускания и/или умеренная дисфункция кишечника

3 частое непроизвольное мочеиспускание или периодическая самокатетеризация; нуждается в клизме или мануальных приёмах при опорожнении кишечника

4 нуждается в почти постоянной катетеризации

5 утрата функции мочевого пузыря или кишечника; наружный или постоянный мочевой катетер

6 утрата функции кишечника и мочевого пузыря

5. ВЫСШИЕ МОЗГОВЫЕ ФУНКЦИИ

ДЕПРЕССИЯ И ЭЙФОРΙΑ

0 отсутствует

1 присутствует: пациент жалуется на депрессию или депрессия или эйфория выявлена исследователем или близким человеком.

Депрессия и эйфория задокументированы в оценочном листе, но не учитываются при расчете ФС и РШСИ

СНИЖЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

0 отсутствует

1 только признаки: не очевидны для пациента и/или близкого человека

2 лёгкое: пациент и/или близкие сообщают о легких изменениях в мышлении. Примеры включают в себя: нарушение способности к быстрому ассоциативному мышлению и рассмотрению сложных вопросов; нарушение суждения в определенных ситуациях, требующих больших усилий; способен выполнять рутинные повседневные действия, но не справляется с дополнительными стрессовыми факторами; симптомы проявляются даже при нормальном уровне стресса; снижение работоспособности; склонность к небрежности из-за забывчивости или усталости.

3 умеренное: явные отклонения при кратком тестировании когнитивных функций, но все же ориентирован в личности, месте и времени

4 выраженное: не ориентируется в одной или двух сферах (личности, месте или времени), выраженное влияние на образ жизни

5 деменция, спутанность сознания и/или полная дезориентация

УТОМЛЯЕМОСТЬ

0 отсутствует

1 лёгкая: обычно не нарушает повседневную деятельность

2 умеренная: нарушает повседневную деятельность, но не ограничивает её более чем на 50 %

3 выраженная: значительное ограничение повседневной деятельности (снижение >50 %)

Поскольку утомляемость трудно оценить объективно, в некоторых исследованиях она не влияет на оценку ФС или балл РШСИ. Пожалуйста, следуйте инструкциям конкретного исследования

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

0 норма

1 только признаки снижения когнитивных функций; легкая утомляемость

2 лёгкое снижение когнитивных функций; умеренная или выраженная утомляемость

3 умеренное снижение когнитивных функций

4 выраженное снижение когнитивных функций

5 деменция

6. АМБУЛАТОРНОСТЬ

Амбулаторность “не ограничена”, если пациент может пройти без посторонней помощи расстояние, которое считается нормальным для здоровых людей аналогичного возраста и физического состояния. В этом случае балл РШСИ может быть любой от 0 до 5.0 в зависимости от оценок ФС.

“Полная самостоятельность” означает, что пациент способен пройти не менее 500 метров без посторонней помощи, но не без ограничений. Балл РШСИ может быть любой от 2.0 до 5.0, в зависимости от оценок ФС. При этом Пирамидная и/или Мозжечковая ФС должна составлять ≥ 2 , чтобы отражать это «ограничение» способности к передвижению.

Если амбулаторность составляет <500 метров, балл РШСИ должен составлять ≥ 4.5 в зависимости от дистанции ходьбы при оценке амбулаторности (смотри следующую страницу) и комбинации оценок ФС. Баллы РШСИ 5.5 – 8.0 определяются исключительно способностью к передвижению и типом требуемой опоры или способностью использовать инвалидную коляску.

Если требуется помощь, определения баллов РШСИ 6.0 или 6.5 включают в себя как описание типа опоры, необходимой при ходьбе, так и дистанции ходьбы. Помощь другого лица эквивалентна двусторонней опоре.

ПРИМЕЧАНИЕ: Оценка амбулаторности представляет собой как описание дистанции ходьбы, так и тип опоры, необходимой для ходьбы. Использование инвалидной коляски учитывается в оценочном листе.

РАССТОЯНИЕ И ВРЕМЯ, СООБЩЕННЫЕ ПАЦИЕНТОМ

Максимальная дистанция ходьбы без посторонней помощи, без отдыха или опоры, сообщенная пациентом (в метрах) и время, необходимое для прохождения максимального расстояния, со слов пациента (в минутах)

ОПОРА

0 Без помощи или опоры (допускается использование ортеза голеностопного сустава без каких-либо других вспомогательных устройств)

1 Односторонняя опора: одна трость/костыль/тutor

2 Двусторонняя опора: две трости/костыли/тutorы или помощь другого человека

3 Инвалидная коляска

РАССТОЯНИЕ

Измерьте расстояние, которое пациент способен пройти, в метрах.

Без опоры: оценивайте ходьбу пациента без опоры на расстояние не менее 500 метров и измерьте затраченное время, если это возможно.

С опорой: оценивайте ходьбу пациента с опорой на вспомогательное устройство или другого человека на расстояние не менее 130 метров, если это возможно.

ОЦЕНКА АМБУЛАТОРНОСТИ

0 Не ограничена

1 Полная самостоятельность

2 ≥ 300 метров, но < 500 метров, без посторонней помощи или опоры (РШСИ 4,5 или 5,0)

3 ≥ 200 метров, но < 300 метров, без посторонней помощи или опоры (РШСИ 5,0)

4 ≥ 100 метров, но < 200 метров, без посторонней помощи или опоры (РШСИ 5,5)

5 Дистанция ходьбы < 100 метров без опоры (РШСИ 6,0)

6 Односторонняя опора, ≥ 50 метров (РШСИ 6,0)

7 Двусторонняя опора, ≥ 120 метров (РШСИ 6,0)

8 Односторонняя опора, < 50 метров (РШСИ 6,5)

9 Двусторонняя опора, ≥ 5 метров, но < 120 метров (РШСИ 6,5)

10 Использует инвалидную коляску без посторонней помощи; не может пройти 5 метров даже с опорой, существенно ограничен инвалидной коляской; передвигается сам и пересаживается самостоятельно; в инвалидной коляске бодрствует около 12 часов в сутки (РШСИ 7,0)

11 Использует инвалидную коляску с посторонней помощью; не в состоянии сделать более нескольких шагов; ограничен инвалидной коляской; может потребоваться некоторая помощь в пересаживании и собственно передвижении коляски (РШСИ 7,5)

12 Существенно ограничен кроватью или стулом или перемещается в инвалидной коляске только с посторонней помощью, но большую часть дня не находится в кровати; сохраняет многие функции по уходу за собой; в целом, эффективно использует руки (РШСИ 8,0)

Ключ (интерпретация): балл для каждой из 8 функциональных систем присваивается на основании данных неврологического осмотра и отражает степень нарушений. Полученные 8 оценок конвертируются в итоговый балл при помощи следующего алгоритма:

0 нормальный неврологический статус (0 во всех ФС)

1.0 нет инвалидизации, минимальные признаки нарушений в одной ФС (1 в одной ФС)

- 1.5 нет инвалидизации, минимальные признаки нарушений более чем в одной ФС (1 более чем в одной ФС)
- 2.0 минимальная инвалидизация в одной ФС (2 в одной ФС, в других 0 или 1)
- 2.5 минимальная инвалидизация в более чем одной ФС (2 в двух ФС, в остальных 0 или 1)
- 3.0 умеренная инвалидизация в одной ФС (3 в одной ФС, в других 0 или 1) при полной амбулаторности пациента; или лёгкая инвалидизация в трёх или четырёх ФС (2 в трёх/четырёх ФС, в остальных 0 или 1) при полной амбулаторности пациента
- 3.5 полностью амбулаторен, но с умеренной инвалидизацией в одной ФС (3 в одной ФС) и лёгкой инвалидизацией в одной или двух ФС (2 в одной/двух ФС, а в остальных 0 или 1); или полностью амбулаторен и 3 в двух ФС (в остальных 0 или 1); или полностью амбулаторен с 2 в пяти ФС (в остальных 0 или 1)
- 4.0 может пройти без опоры или отдыха ≥ 500 метров; бодрствует и активен около 12 часов в день, несмотря на относительно тяжёлую инвалидизацию, включающую 4 в одной ФС (в других 0 или 1) или комбинации меньшего количества оценок в ФС, превышающие критерии предыдущих баллов РШСИ
- 4.5 может пройти без опоры или отдыха ≥ 300 метров; бодрствует и активен большую часть дня, характеризуется относительно тяжёлой инвалидизацией, обычно включающую 4 в одной ФС и комбинацию меньшего количества оценок в других ФС, превышающие критерии предыдущих баллов РШСИ
- 5.0 может пройти без опоры или отдыха ≥ 200 метров (обычно равноценно наличию 5 как минимум в одной ФС, или комбинация меньшего количества оценок в других ФС, превышающих критерии 4.5 баллов)
- 5.5 может пройти без опоры или отдыха ≥ 100 метров
- 6.0 односторонняя опора (трость или костыль) требуется для прохождения не менее 100 метров с отдыхом или без (см. параграф 8, Амбулаторность)
- 6.5 постоянная двусторонняя опора (трости или костыли) требуется для прохождения не менее 20 метров без отдыха (см. параграф 8, Амбулаторность)
- 7.0 не может пройти 5 метров даже с опорой, существенно ограничен использованием инвалидной коляски; самостоятельно перемещается в инвалидной коляске и пересаживается; бодрствует в инвалидной коляске около 12 часов в день
- 7.5 не может сделать более нескольких шагов; ограничен использованием инвалидной коляски; может потребоваться некоторая помощь при пересаживании и перемещении в инвалидной коляске
- 8.0 существенно ограничен кроватью или стулом или перемещается в инвалидной коляске с посторонней помощью, но большую часть дня проводит вне кровати; сохраняет многие функции самообслуживания; в целом эффективно пользуется руками
- 8.5 существенно ограничен кроватью большую часть дня; может совершать некоторые эффективные действия рукой/руками; сохраняет некоторые функции самообслуживания
- 9.0 беспомощный лежащий пациент; может общаться и питаться
- 9.5 полностью беспомощный лежащий пациент; не способен продуктивно общаться или питаться/глотать
- 10 смерть вследствие РС

Пояснения: итоговый балл РШСИ присваивается, исходя из комбинаций оценок для каждой из 8 функциональных шкал. Общий балл РШСИ составлять от 0 до 10 баллов и объективно отражает степень неврологических нарушений.

Оценочный лист для стандартизированного количественного неврологического осмотра и оценки Функциональных Систем и Расширенной Шкалы Статуса Инвалидизации при рассеянном склерозе



ЛИЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ФИО пациента

Дата рождения пациента - -

Дата осмотра - -

ФИО врача

СИНОПСИС

1. Зрительная ФС		Амбулаторность	
2. Стволовая ФС			
3. Пирамидная ФС		Балл РШСИ	
4. Мозжечковая ФС			
5. Чувствительная ФС			
6. ФС Тазовые функции		Подпись	
7. ФС Высшие мозговые функции			

1. ЗРИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ

ЗРИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ	OD	OS	Скотомы		
Острота ☒ СК ☐ БК			* Бледность диска зрительного нерва		
Поля зрения			ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ		

2. СТВОЛОВЫЕ ФУНКЦИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ НЕРВОВ		Потеря слуха	
Глазодвигательные нарушения		Дизартрия	
Нистагм		Дисфагия	
Поражение тройничного нерва		Функции других черепных нервов	
Слабость лицевой мускулатуры		ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	

3. ПИРАМИДНЫЕ ФУНКЦИИ

РЕФЛЕКСЫ	П	><	Л	
Бицепс				Разгибатели голени
Трицепс				Подшвенное сгибание (стопа/пальцев)
Брахиорадиальный				Разгибание (стопа/пальцев)
Коленный				* Позиционный тест для ВК, пронация и смещение вниз
Ахиллов				* Позиционный тест для НК, опускание
Подшвенный				* Способен поднять только одну ногу за раз (угол в °)
Поверхностные кожные				* Ходьба на пятках / носках
* Ладонно-подбородочный				* Прыжки на одной ноге
СИЛА КОНЕЧНОСТЕЙ	П		Л	СПАСТИЧНОСТЬ
Дельтовидная мышца				Верхние конечности
Бицепс				Нижние конечности
Трицепс				Походка
Сгибатели запястья/пальцев				ОБЩАЯ ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
Разгибатели запястья/пальцев				ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
Сгибатели бедра				
Сгибатели голени				

4. МОЗЖЕЧКОВЫЕ ФУНКЦИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЗЖЕЧКОВЫХ ФУНКЦИЙ					
Тремор головы			Быстрые чередующиеся движения ВК		
Атаксия туловища			Быстрые чередующиеся движения НК		
	П	Л	Тандемная ходьба		
Тремор/дисметрия верхних конечностей			Атаксия ходьбы		
Тремор/дисметрия нижних конечностей			Проба Ромберга		
			Другое, например, симптом рикошета		
			ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ		

5. СЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ					
Поверхностная чувствительность ВК			Мышечно-суставное чувство ВК		
Поверхностная чувствительность туловища			Мышечно-суставное чувство НК		
Поверхностная чувствительность НК			* Симптом Лермитта		
Вибрационная чувствительность ВК			* Парестезии ВК		
Вибрационная чувствительность НК			* Парестезии туловища		
			* Парестезии НК		
			ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ		

6. ТАЗОВЫЕ ФУНКЦИИ

Затрудненное мочеиспускание/задержка мочи		Дисфункция кишечника	
Императивные позывы к мочеиспусканию/недержанию мочи		* Сексуальная дисфункция	
Катеризация мочевого пузыря		ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	→ ¹

7. ВЫСШИЕ МОЗГОВЫЕ ФУНКЦИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСШИХ МОЗГОВЫХ ФУНКЦИЙ	
° Депрессия	
° Эйфория	
Снижение когнитивных функций	
+ Утомляемость	
ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	

8. АМБУЛАТОРНОСТЬ

Расстояние, сообщенное пациентом (в метрах)		Опора	
Время, сообщенное пациентом (в минутах)		Измеренное расстояние (в метрах)	
		ОЦЕНКА АМБУЛАТОРНОСТИ	

* – необязательная часть обследования

¹ – преобразованный балл ФС

° Депрессия и эйфория не учитываются при расчете ФС и РШСИ.

+ Поскольку утомляемость трудно оценить объективно, в некоторых исследованиях она не влияет на оценку ФС или балл РШСИ. Пожалуйста, следуйте инструкциям конкретного исследования.

ВК = верхние конечности; НК = нижние конечности; СК = с коррекцией; БК = без коррекции.

Постоянные и временные признаки, не связанные с РС, должны быть отмечены буквой «П» или «В» рядом с соответствующим полем оценочного листа.

Приложение Г2 Шкала Оценки Зрительно-Спинальных Нарушений (ШЗСН)

Название на русском языке: Шкала Оценки Зрительно-Спинальных Нарушений (ШЗСН)

Оригинальное название (если есть): Opticospinal Impairment Scale (OSIS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [№] *Eculizumab ECU-NMO-301 A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial to evaluate the safety and efficacy of eculizumab in patients with relapsing neuromyelitis optica (NMO)* [107].

EudraCT Number: 2013-001150-10

www.нейростатус.рф

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)

Назначение: оценка тяжести обострения у пациентов с ЗСОНМ

Содержание (шаблон):

Острота зрения (Vis)

0 Норма

1 Скотома, но Vis (с коррекцией) выше, чем 0,67

2 Vis 0,67 – 0,34

3 Vis 0,33 – 0,2

4 Vis 0,19 – 0,1

5 Vis 0,09 – 0,03

6 Только счёт пальцев

7 Только светоощущение

8 Нет светоощущения

Двигательная функция

0 Норма

1 Патологические знаки (повышение глубоких рефлексов, знак Бабинского) без мышечной слабости

2 Легкая слабость (5- или 4+ балла по шкале BMRC) в поражённой/ых конечности/ях

3 Умеренная слабость (3 или 4 балла) в 1 или 2 мышечных группах, иннервируемых верхним мотонейроном, в поражённой/ых конечности/ях

3 Умеренная слабость (3 или 4 балла) в 3 мышечных группах, иннервируемых верхним мотонейроном, в поражённой/ых конечности/ях

5 Выраженная слабость (2 балла) в 1 или более мышечных группах в поражённой/ых конечности/ях

6 Плегия (0 или 1 балл) в отдельных мышечных группах в 1 или более конечностях

7 Плегия (0 или 1 балл) во всех мышечных группах в 1 или более конечностях

Сенсорная функция

0 Норма

1 Лёгкое снижение вибрационной чувствительности

2 Легкое снижение болевой/температурной/проприоцептивной чувствительности или умеренное снижение вибрационной чувствительности

3 Умеренное снижение поверхностной/болевой/ проприоцептивной чувствительности или выраженное снижение вибрационной чувствительности

4 Потеря всех видов чувствительности

5 Неизвестно

Функции сфинктеров

0 Норма

- 1 Лёгкое недержание или затруднённое мочеиспускание; запор
- 2 Умеренные императивные позывы к мочеиспусканию, затруднённое мочеиспускание или задержка мочи или стула, редкое недержание мочи (реже одного раза в неделю)
- 3 Частое недержание или задержка мочи, требующая периодической катетеризации мочевого пузыря или агрессивных (мануальных) манипуляций для опорожнения кишечника
- 4 Постоянная катетеризация мочевого пузыря или отсутствие контроля сфинктера
- 5 Неизвестно

Ключ (интерпретация):

Оптический неврит		
Балл в разделе Острота зрения		Описание обострения
До обострения	После обострения	
0-1	0-2	Лёгкое
0-1	3+	Лёгкое
2-7	Увеличение на 1 балл	Тяжёлое
2-7	Увеличение на ≥ 2 балла	Тяжёлое
Поперечный миелит (ПМ)		
Балл в разделе Двигательная функция		Описание обострения
До обострения	После обострения	
0-1	0-2	Лёгкое
0-1	3+	Лёгкое
2-6	Увеличение на 1 балл	Тяжёлое
2-6	Увеличение на ≥ 2 балла	Тяжёлое
Балл в разделе Сенсорная функция		Описание обострения
Основан только на снижении проприоцептивного чувства	При выраженном снижении в одной или более конечностях с исходно нормальной функцией или лёгким снижением проприоцептивного чувства	Тяжёлое

Пояснения: шкала позволяет стратифицировать обострение как лёгкое или тяжёлое в зависимости от изменения балла в 3 подсистемах (функции сфинктеров не учитываются).

Приложение Г4. Шкала Оценки Тяжести Синдрома Area Postrema

Название на русском языке: Шкала Оценки Тяжести Синдрома Area Postrema (ШТАПС)

Оригинальное название (если есть): Area Postrema Severity Scale (APSS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Shosha E;Dubey D;Palace J;Nakashima I;Jacob A;Fujihara K;Takahashi T;Whittam D;Leite MI;Misu T;Yoshiki T;Messina S;Elson L;Majed M;Flanagan E;Gadoth A;Huebert C;Sagen J;Greenberg BM;Levy M;Banerjee A;Weinshenker B;Pittock SJ; (no date) Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IGG-positive NMOSD, *Neurology*. U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30258024/> (Accessed: March 12, 2023) [24]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)

Назначение: оценка тяжести синдрома area postrema у пациентов с ЗСОНМ

Содержание (шаблон):

За последние 24 часа

Оценка тошноты

0: Нет

I: Общая продолжительность¹ ≤3 часа

II: Общая продолжительность 3–6 часов

III: >6 часов или постоянная

Оценка рвоты

0: нет

I: ≤4 эпизодов/день

II: 5–7 эпизодов/день

III: ≥8 эпизодов/день

Оценка икоты

0: нет

I: Общая продолжительность¹ ≤3 часов/день

II: Общая продолжительность 3–12 часов/день

III: >12 часов или постоянная²

¹ – может быть эпизодической

² – или перенесённое обезвоживание, дисбаланс электролитов или угрожающее жизни состояние.

Ключ: шкала состоит из 3 показателей оцениваемых от 0 до III, в зависимости от частоты появления за последние 24 часа. Нормой является оценка 0 для всех симптомов, лёгкая степень тяжести присваивается при наличии 1 или 2 оценок I, умеренная - при 1 или 2 II, или 3 оценках I: тяжелая - ≥1 оценки III или 3 оценки II.

Пояснения: итоговая интерпретация представляет собой качественную оценку выраженности симптомов area postrema.