# Национален консенсус за диагностика и лечение на заболявания от спектъра на оптичния невромиелит

Под редакцията на Акад. проф. Д-р И. Миланов, д.м.н. и доц. Д-р С. Иванова, д.м.

София, 17.04.2025 година

По инициатива на:

Асоциация за двигателни нарушения и множествена склероза

Българско дружество по неврология

Public

Днес, 17.04.2025 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагноза и лечение на заболяванията от спектъра на оптичния невромиелит:

Акад. проф. Ив. Миланов .....

Акад. проф. Л. Трайков .....

Проф. И. Търнев .....

Проф. С. Чернинкова.....

Проф. В. Божинова .....

Проф. Д. Масларов .....

Проф. Л. Хараланов .....

Проф. А. Капрелян .....

Проф. К. Генов .....

Проф. П. Атанасова.....

Проф. М. Дановска .....

Доц. С. Иванова .....

Доц. Н. Топалов .....

Доц. Д. Богданова .....

Доц. Миланова .....

Синдромът (болестта) на Devic (neuromyelitis optica NMO), сега е включен във все още уточняваща се група заболявания от спектъра на оптичния невромиелит (NMOSD). Тъй като при NMO също възникват мозъчни синдроми, терминът NMOSD покрива пълния клиничен спектър и е предложен през 2015 г. от Международният панел за диагностика на NMOSD (IPND). Оптичният невромиелит, описан за първи път преди повече от век, е автоимунно тежко възпалително демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (ЦНС). Връзката между NMO и множествена склероза (МС) е дебатирана дълго, но след разкриването на NMO-типичните aquaporin-4 антитела, се установи, че NMO има различни клинични, магнитнорезонансни, лабораторни и имунопатологични характеристики от МС. Така наречената азиатска оптико-спинална множествена склероза принадлежи към тази група, и вече не се счита за вариант на МС.

**Болестността** варира от 0,52 до 4,4 на 100 000 души, много по-ниска от тази на множествената склероза. Общото разпространение на NMOSD за период от 1993 до 2013 г. се оценява на 1,82 на 100 000 души. Установява се при 1-2% от пациентите с погрешно поставена диагноза множествена склероза. Годишно по света един на 770 000 души се диагностицира със заболяването. NMOSD е рядко заболяване, чието разпространение в световен мащаб не е добре изяснено поради променящите се диагностични критерии, както и точността на серологичните диагностични тестове.

Към 2020 г. приблизително 16131 души (0,003%) във всичките 28 държави на Европейския съюз са с поставена диагноза за NMOSD, като 46,2% са диагностицирани като AQP4-IgG серопозитивни.

Съотношението на заболяването между жени и мъже варира от 3:1 във Франция и 4,5:1 в Германия (47) до 10:1 в Япония. При NMOSD-AQP4 IgG серопозитивни, разпространението на заболяването сред женския пол е свързано с по-ранна възраст на проява на началните симптоми (41 г. вместо 48,7 г.), с по-често срещан оптичен неврит, като начален симптом (при 44% вместо 17%) и по-голяма честота на оптичен неврит годишно (0,27 вместо 0,08). Жените с NMOSD по-често боледуват от пристъпно-ремитентна форма в сравнение с мъжете, при които заболяването по-често протича монофазно. Съотношението жени към мъже е 40:8 при рецидивиращи NMOSD и съответно 11:12 при монофазен NMOSD. При непълнолетни (<18 години), съотношението на заболяването между жени и мъже е 1:1. Хората от бялата раса се засягат по-рядко в сравнение с другите раси.

Към настоящия момент няма епидемиологични данни за честотата и разпространението на NMOSD в България.

**Етиологията** на NMOSD все още остава неизвестна.

***Генетични фактори***. Рисковите гени за развитие на заболяването са HLA-DPBI (при японци) и HLA-DRBI. При европейците няма такава асоциация. При 95% от диагностицираните пациенти с NMOSD обаче, няма фамилна анамнеза на заболяването. При около 50% от случаите на NMOSD съществува фамилна анамнеза за наличието на друго автоимунно заболяване, различно от NMOSD, при член на семейството. Има връзка между NMOSD и синдром на Sjögren, lupus erythematosus (SLE) и тиреоидит.

***Предходна остра инфекция*** се установява при 15%-35% от пациентите с NMOSD. При тях NMOSD протича по-тежко с рецидивиращ ход и прогнозата им е по-лоша. Средно 25% от тях се възстановяват напълно. Въпреки това връзката е неясна и е необходимо допълнително проучване.

**Патогенезата** е свързана с хуморални нарушения и е различна от тази при МС, където имунните механизми са предимно клетъчни. Приема се за В-клетъчно (антитяло) медиирана каналопатия дължаща се на NMO-IgG автоантитела срещу антигена на водните канали aquaporin-4 (AQP4) при 70% от случаите AQP4 рецепторът е целевият антиген на NMO-IgG, който има пряка роля в патогенезата на NMOSD. Антителата разпознават екстрацелуларните епитопи на мембранния протеин AQP4. Възниква активация на комплемента, инфилтрация с гранулоцити на ЦНС и клетъчно медиирана цитотоксичност. Aquaporin-4 е основният воден канал, свързан с хомеостазата на течностите в централната нервна система и допринася за интегритета на кръвно-мозъчната бариера. Локализацията на антигените е в астроцитите, разположени в съседство на капилярите, пията и пространствата на Virchow-Robin в перивентрикулните области, около спиналния канал, сивото спинално вещество, хипоталамуса, ствола и зрителният нерв. Голямата гъстота на AQP4 антигените около III и IV вентрикул обяснява лезиите в зоната на по-гъстото локализиране на рецепторите и клиничните прояви с неповлияващи се гадене, повръщане и хълцане (area postrema синдром), както и хипоталамичните нарушения. Свързването на NMO-IgG с AQP4 предизвиква увреждане на астроцитите посредством антитяло зависима клетъчно медиирана цитотоксичност и активиране на комплементния път. Тези сигнализиращи пътища привличат възпалителни клетки, включително Т- и В-лимфоцити, макрофаги, неутрофили и еозинофили. Нарушава се AQP4 експресията, нараства пермеабилитетът на ендотелно-астроцитната бариера. Нарушава се водната хомеостаза и глутаматният транспорт. Увреждат се олигодендроцитите, настъпва демиелинизация и аксонна дегенерация. Не е ясно поради каква причина настъпва демиелинизация.

Нивата на интерлевкин 6 (IL6) са повишени. Той участва в диференцирането на нативните Т клетки в проинфламаторни Т17 хелперни клетки, които заедно с IL6 потенцират

диференциацията на В клетките в AQP4-IgG-продуциращи плазмабласти. Патогенезата на NMOSD се свързва с функциите на IL6, които включват В-клетъчно активиране, диференциация на В-клетките до плазмобласти и производство на патологични автоантитела (срещу AQP4, протеин на водните канали, експресиран предимно от астроцитите в ЦНС), както и Th17-клетъчно активиране и диференциация, инхибиране на регулаторните Т-клетки, и промени в пропускливостта на кръвно-мозъчната бариера.

Предполага се, че при AQP4-IgG серонегативен NMOSD съществуват и други основни патогенетични механизми, включително миелин олигодендроцитен гликопротеин имуноглобулин G (MOG-IgG). Той е идентифициран при 42% от пациентите с AQP4-IgG-серонегативен NMOSD и рядко се припокрива с AQP4-IgG-положителна експресия.

**Клинично** началото на заболяването е 10 години по-късно от МС. Проявява се при деца и млади хора на възраст 33-46 години, но може да възникне и в старческа възраст (над 70 години). При 50% от пациентите се предшества от продроми, наподобяващи вирусно заболяване, което дава основание да се предполага, че се отключва от вирусна инфекция. Появата на неврологични симптоми може да се предшества от радикулерни болки и парестезии в долните крайници.

Протича с остро (за часове до дни) двустранно или едностранно засягане на зрителния нерв, папилит и последващ пълен и двустранен трансверзален миелит, със симптоми на спинален шок - тежка вяла параплегия, арефлексия и тазоворезервоарни нарушения поради атония на пикочния мехур. Спиналните симптоми може да са по-леки, асиметрични и да не са свързани с пълно прекъсване на напречника на гръбначния мозък. Оптичен неврит и трансверзален миелит се наблюдават и при други невродегенеративни заболявания.

Миелитът може да асцендира към продълговатият мозък и да доведе до хълцане, дихателни нарушения и смърт, но след преминаване на острата фаза симптоматиката отшумява. Могат да се появят булбарни симптоми, засягане на лицевия нерв, тригеминална невралгия, офталмопареза, диплопия, вертиго, дизартрия, гадене, повръщане, нарколепсия, загуба на слуха, хемипареза, енцефалопатия, тремор и атаксия.

В някои случаи, по-често при жени, миелитът може да се развие известно време (седмици до месеци) след неврита на зрителния нерв. Такова развитие предполага пристъпно-ремитентен ход на заболяването.

Оптичният неврит е тежък, може да засегне едното или двете очи (симултанно или постепенно). По време на пристъпа степента на увреждане варира от замъглено зрение до тежка пълна слепота, но после зрението при 80% от пациентите се възвръща. При повтарящи се пристъпи обаче се натрупва дефицит на зрението. Над 50% от пациентите с NMOSD са с

пълна слепота на едното око и 15% със слепота и на двете очи след 8 години. Оптичният неврит засяга задната част на оптичния нерв, често засяга хиазмата.

При 10-15% от пациентите се появяват симптоми извън гръбначния мозък и зрителния нерв. Появява се симптомът на Lhermitte и пароксизмални тонични спазми.

Заболяването е с типичен пристъпен ход. Пристъпите при NMOSD са по-тежки, в сравнение с МС и често водят до трайна инвалидизация и загуба на зрение. Вторично-прогресивния ход е изключително рядко срещан, за разлика от МС. При някои пациенти заболяването протича с чести пристъпи, последвани от ремисии, а при 2% от пациентите между пристъпите симптомите прогресивно се влошават.

**Лабораторни изследвания.** Пациентите трябва да бъдат тествани за серумни AQP4-IgG антитела. В идеалния случай, тестването трябва да се извършва по време на пристъпи и преди началото на имунотерапия, тъй като при имунотерапията серопозитивният статус може да премине в серонегативен. Пациентите, които първоначално са AQP4 антитяло серонегативни, трябва да бъдат тествани повторно, ако има подозрение за NMOSD. Серумните тестове за наличието на AQP4-IgG са по-точни спрямо тези на ликвора и са достатъчни за поставянето на точна диагноза с NMOSD.

Серумното автоантитяло AQP4-IgG, известно още като NMO-IgG е специфичен биомаркер за NMOSD. AQP4 позитивни са около 70% от пациентите.

При липса на серологични тестове за AQP4-IgG или при AQP4-IgG-серонегативни пациенти, диагнозата трябва да се прецизира. Необходимо е изследване на диференциална кръвна картина, коагулация, серумна биохимия, скорост на утаяване еритроцитите, кръвна захар, витамин $B_{12}$, фолиева киселина, антитела, свързани с други неврологични и автоимунни демиелинизиращи заболявания, анализ на урина и утайка, хемаглутинация, както и анализ на паранеопластични антитела (по-специално анти-CV2/CRMP5). Въз основа на клиничната картина и резултатите от ликвор трябва да се извърши анализ за придобит дефицит на мед, който може да е резултат от стомашно-чревна операция, прекомерно поглъщане на цинк (напр. прекомерна употреба на крем за протези) и други причини.

Серонегативният NMOSD се различава от серопозитивния NMOSD по определени характеристики, включително еднакво съотношение мъже и жени и по-голяма вероятност от едновременен оптичен неврит и трансверзален миелит при дебют на болестта.

Серумни антитела срещу MOG (миелин олигодендроцитен гликопротеин) имат малка част от AQP4-серонегативни пациенти, предимно деца. Автоантителата на MOG дефинират припокриващ се клиничен синдром, известен като заболяване, свързано с миелиново олигодендроцитно гликопротеин антитяло (MOGAD), което често отговаря на клиничните

критерии за NMOSD, но има някои разлики в характеристиките в сравнение със свързаното с AQP4 антитяло NMOSD, включително:

- По-вероятно е да се прояви едновременен двустранен оптичен неврит с оток на папилата при фундоскопско изследване.
- По-вероятно е да бъде монофазен или да има по-малко рецидиви.
- По-малко вероятно е да бъде свързано с други автоимунни заболявания.
- Пропорционално повече лезии на мозъчния ствол и малкия мозък и по-малко супратенториални лезии.
- Лезиите на гръбначния мозък възникват главно в долната част на гръбначния мозък.
- Спектърът на заболяването включва остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM), особено при деца.
- Съотношението мъже към жени е близо до 1:1, за разлика от преобладаването на жени в NMOSD с AQP4-IgG антитела.

**Клетъчните серумни анализи** все още не са широко достъпни. Консенсусът за диагностициране на NMOSD препоръчва клетъчни серумни анализи (микроскопия или откриване на базата на поточна цитометрия) за откриване на авто-AQP4-IgG антитела предвид високата чувствителност на методите (76,7% с 0,1% фалшиво положителен процент в кохорта на МС).

**Индиректните имунофлуоресцентни анализи и ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA)** са по-достъпни методи за анализ на авто-AQP4-IgG антитела, но са с по-ниска чувствителност (63%-64%) и с по-висок индекс на фалшиво положителни резултати (0,5%-1,3% за ELISA).

**Анализът на цереброспиналната течност (CSF)** е полезен за да се разграничи NMOSD от множествена склероза, когато диагнозата е несигурна. При пациенти с типично представяне на NMOSD често не е необходима лумбална пункция за изследване на ликвор. Абнормности на цереброспиналната течност се откриват при повечето пациенти с NMOSD. Те засягат броя на имунните клетки, свързани с възпалителния процес, количеството на провъзпалителни протеини и олигоклоналните ивици (OCB). Плеоцитозата, характеризираща се с наличие на необичайно голям брой моноцити и лимфоцити в CSF се среща при 14–79% от пациентите. При 13-35% от тях броят на имунните клетки надвишава нормалните 50 клетки x$10^9$L и в някои случаи достигат до 1000 клетки x $10^9$L. Пациентите с лонгитудинален екстензивен трансверзален миелит (LETM) по-често имат плеоцитоза, отколкото пациентите с ON. При МС рядко има плеоцитоза с над 50 клетки x $10^9$L. Повишени нива на провъзпалителни протеини са налице в 46–75% от случаите. Рядко (при 20-30%) за разлика от

МС (над 90%) се установяват олигоклонални фракции, които могат да бъдат преходни за разлика от МС.

Наличието на неврофиламенти също е показателно за NMOSD. Неврофиламентите се освобождават в ликвора след увреждане на аксоните, включително следствие на оптичен неврит. Нивата на тежките вериги (NfH) са значително по-високи в CSF при NMOSD, отколкото при пациенти с МС. Също така, количеството на глиалния фибриларен кисел протеин (GFAP) е значително по-високо в CSF на пациенти с NMOSD в сравнение с тези с МС, инфаркт на гръбначния мозък и остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM).

Анализът на CSF дава подкрепящи данни, които не са много чувствителни или специфични, за поставяне на диагноза NMOSD и трябва да бъде проведен по време или малко след остра атака. Данните за лимфомононуклеарна плеоцитоза с над 50 клетки $x10^9$L, присъствие на неутрофили/еозинофили и липса на ОСВ в CSF могат да бъдат показателни, но не са специфични за NMOSD.

**Невроизобразяващите изследвания** магнитно-резонансна томография (задължително) и оптичната кохерентна томография (препоръчително) са диагностични методи за NMOSD, особено при AQP4-IgG-серонегативни пациенти и при случаи, когато не са налични серологични AQP4-IgG тестове.

**Магнитно-резонансна томография (МРТ)** показва най-специфичната характеристика на NMOSD, която не се среща при пациенти с МС - наличието на LETM лезия (лонгитудинален екстензивен трансверзален миелит) на гръбначния мозък. Лезиите обикновено са в централното сиво вещество на гръбначния мозък и често достигат и увреждат мозъчния ствол. Засягат се предимно горните торакални и шийните (60%) сегменти. Дължината на лезията е пряко пропорционална на появата на рецидиви и тежестта на пристъпите на трансверзален миелит. Острите $T_2$ лезии на гръбначния мозък заемат по-голямата част от напречното сечение на засегнатия сегмент и са с оток и Gd+ (установяват се дни до месеци след рецидив). В тежки случаи е налице кавитация. Понякога възпалението и отока на гръбначния мозък са толкова тежки, че лезията може да имитира тумор. Контрастирането на лезиите с гадолиний изчезва с лечението, а лезиите се редуцират по време на ремисия. С течение на времето може да се обособи значителна атрофия на гръбначния мозък.

Лезиите на гръбначния мозък по-дълги от 3 гръбначни сегмента се срещат по-често при AQP4-IgG-серопозитивни пациенти. При лезии, по-къси от 3 гръбначни сегмента, прогнозата и отговорът на лечение с кортикостероиди са по-добри. Медуларните лезии се свързват с по-високи годишна честота на пристъпите (ARR) и EDSS резултати. Те, както и рецидиви на LETM са индикатори за тежък ход на заболяването и лоша прогноза. За сравнение, гръбначните лезии при МС са с дължина на един или по-малко от един гръбначен сегмент и

предимно обхващат бялото вещество. Въпреки че LETM е характерен за NMOSD, 7%–14% от първоначалните и 8% от последващи пристъпи на трансверзален миелит при AQP4-IgG-серопозитивни пациенти не отговарят на определението LETM. В ранни фази или в ремисията на заболяването лезиите могат да не обхващат 3 гръбначни сегмента. В допълнение, МРТ LETM модел може да се появи и при пациенти с инфекциозни, грануломатозни, неопластични и паранеопластични заболявания, с остро дисеминиран енцефаломиелит (ADEM), инфаркт на гръбначния мозък или дурална артериовенозна фистула. Поради това, само наличието на LETM не е достатъчно доказателство за NMOSD.

МРТ на главния мозък е нормален при 55 до 84% от пациентите с NMOSD или показва 2-3 нетипични лезии в бялото мозъчно вещество, които не отговарят на критериите за множествена склероза. Отличителен маркер при остър ON (94%) е усилване с gadolinium на оптичните нерви или лезии по оптичния нерв, които обхващат половината му дължина. МРТ лезията достига до chiasma opticum. При 60% от пациентите с лезии в бялото вещество обаче, NMOSD не е категорична диагноза.

С времето, МРТ данни за засягане на мозъка се установява при до 85% от пациентите с NMOSD. Лезии се установяват в ствола (дорзалните аспекти на pons и medulla oblongata), централната медула, хипоталамуса, таламуса, диенцефалона и около III и IV вентрикул, съответстващи на области с висока експресия на AQP4. Може да има големи лезии в мозъчните хемисфери и в подкоровото бяло мозъчно вещество. Тези лезии понякога отговарят на диагностичните критерии за МС за разпространение в пространството. Лезиите на кортикоспиналния тракт също предполагат NMO.

Включването на STIR секвенция при МРТ изследването на очните нерви дава възможност за визуализиране на възпалителните лезии в тях като хиперинтензни зони, както по време на екзацербация на заболяването, така и при ремисия на заболяването. Постконтрастните Т1 секвенции също позволяват визуализация на актуалните възпалителни лезии в очните нерви, поради нарушаване на кръвно-мозъчната бариера.

**Оптичната кохерентна томография (ОСТ)** е бърза и неинвазивна техника за изобразяване на немиелинизирани аксони на ЦНС в ретината (нервните влакна на ретината, RNFL). Увреждането на ретината е често срещано при NMOSD и се характеризира главно с намаляване на дебелината на слоя на нервните влакна на ретината. При пациенти с NMOSD има значителна загуба на RNFL, особено в активния стадий на заболяването. Не е ясно дали тези патологични промени могат да бъдат свързани с риск от рецидив. Полезността на оптичната кохерентна томография като диагностичен инструмент не е добре установена.

**Електрофизиологичните изследвания** (зрителни, соматосензорни, моторни и слухови евокирани потенциали на мозъчния ствол) са полезни при NMOSD.

*Зрителните евокирани потенциали* често се променят при NMOSD. Установени са удължени латентности на P100 при около 40% и намалени амплитуди или липсващи потенциали при около 25% от тях. *Соматосензорните евокирани потенциали* се отчитат като нетипични при 86% от случаите, зрителни евокирани потенциали - при 83%, а *моторните* - при 37%. Аномалиите на *слуховите евокирани потенциали* на мозъчния ствол са по-чести при хората от африкански произход спрямо пациенти от други етнически групи (78% спрямо 29%).

**Диагнозата** се базира на диагностични критерии. През 2015 г. международен панел ревизира съществуващите диагностични критерии (IPND) и официално бе обозначен като NMOSD - обединяващ термин за целия клиничен спектър на изразяване на болестта. Отличителен маркер за диагнозата на NMOSD, който не се открива при други автоимунни заболявания с подобна клинична картина, е наличието на автоантитела срещу AQP4. Въпреки диагностичните критерии, пациентите все още често първоначално биват диагностицирани като МС. Забавянето на точната диагноза крие риск от тежки рецидиви. Освен това приложението на някои имуномодулиращи терапии за МС може да доведе до влошаване при AQP4-IgG серопозитивни пациенти с NMOSD.

Международният панел за диагностика на NMOSD адаптира клиничните диагностични критерии, като стратифицира NMOSD по серологичен статус, т.е. с или без наличието на AQP4-IgG. Диагностичните критерии при AQP4-IgG серонегативни пациенти включват по-строги клинични и образни изследвания. При двете популации пациенти, независимо от наличието или липсата на автоантитела, клиничната оценка остава ключова.

**Диагностични критерии за NMOSD при възрастни пациенти със или без AQP4-IgG**

| **Диагностични критерии за NMOSD с AQP4-IgG** |
|---|
| 1. Най-малко една основна клинична характеристика<br>2. Положителен тест за AQP4-IgG, използващ най-добрия наличен метод за откриване (силно се препоръчва анализ на базата на клетки, поради високата чувствителност (~75%) и специфичност (95%-100%) спрямо ензимно-свързаните имуносорбентни анализи) |
| **Диагностични критерии за NMOSD AQP4-IgG серонегативни или с неизвестен статус на AQP4-IgG** |
| 1. Най-малко две основни клинични характеристики, възникнали в резултат на един или повече клинични пристъпи и наличието на всички от следните изисквания:<br>a. Най-малко една от клиничните характеристики трябва да бъде оптичен неврит, трансверзален миелит с LETM или синдром на area postrema |

| |
|---|
| б. Дисеминация в пространството (наличие на две или повече различни основни клинични характеристики)<br>в. Характерна находка при МРТ (изпълнение на изискванията за МРТ, ако е приложимо)<br>2. Отрицателни тестове за AQP4-IgG, при използване на най-добрия наличен метод, или тестване не е провеждано<br>3. Изключване на алтернативни диагнози |
| **Основни клинични характеристики** |
| 1. Оптичен неврит<br>2. Остър трансверзален миелит<br>3. Синдром на area postrema, изразена с необясними по друг начин хълцане, гадене или повръщане<br>4. Остро засягане на мозъчния ствол<br>5. Симптоматична нарколепсия или остър диенцефален клиничен синдром с типични за NMOSD диенцефални МРТ лезии<br>6. Симптоматичен мозъчен синдром с типични за NMOSD мозъчни лезии |
| **Допълнителни изисквания за МРТ при NMOSD AQP4-IgG серонегативни и с неизвестен статус на AQP4-IgG (определя се от клиничното представяне)** |
| 1. **Оптичен неврит:** МРТ на главен мозък, показващ<br>**а.** нормални резултати или само неспецифични лезии на бялото вещество, или<br>**б.** МРТ на зрителния нерв с $T_2$-хиперинтензна лезия или Gd+ $T_1$- лезия, обхващаща повече от половината дължина на зрителния нерв или включваща chiasma opticum<br>2. **Остър миелит**: МРТ - интрамедуларна лезия обхващаща три или повече съседни сегмента (LETM) или три или повече съседни сегмента на фокална атрофия на гръбначния мозък при пациенти с доказана анамнеза за преболедуване, съвместима с остър напречен миелит<br>3. **Синдром на area postrema**: наличие на лезии в продълговатия мозък на проекционното място на area postrema<br>4. **Засегнат мозъчен ствол**: наличие на периепендимни лезии на мозъчния ствол |

AQP4-IgG - аквапорин-4 имуноглобулин G; LETM - лонгитудинален екстензивен трансверзален миелит; МРТ - магнитно резонансна томография; NMOSD - заболяване от спектъра на оптичния невромиелит; ON - оптичен неврит.

Някои клинични прояви са особено характерни за NMOSD. Например, двустранен оптичен неврит, със засягане на chiasma opticum. Това води до дефекти на зрителното поле или тежка остатъчна загуба на зрението. Цялостното, а не частично засягане на гръбначния мозък,

особено съпроводено от неврологични пароксизмални симптоми, както и проявата на синдрома на area postrema (с честота 16%-43% от случаите), също са показателни за заболяването.

**Педиатрични диагностични критерии за NMOSD**

IPND също потвърждава приложимостта на диагностичните критерии от 2015 г. за педиатрични случаи, но отбелязва, че по-голяма част от децата са с церебрални синдроми и че LETM-асоцииранията миелит е по-рядко свързан с NMOSD при децата, в сравнение с възрастните.

Педиатричната работна група отбелязва, че повечето клинични, невроизобразяващи и лабораторни характеристики на педиатричния NMOSD са сходни с тези на заболяването при възрастни. Разликите се характеризират с по-ниска честота на заболяването при момичетата и по-често проявяване на заболяването като монофазно.

Работната група предупреждава за внимание при прилагане на критериите за възрастни NMOSD при деца, като отбелязва, че откриването на LETM лезия при МРТ, свързана с остър миелит, може да бъде по-малко специфично за NMOSD. Приблизително 15% от децата с МС могат да имат LETM по време на рецидив. LETM може да придружава и монофазен ADEM, а AQP4-IgG рядко се открива при деца с монофазен LETM.

При деца, диагностицирани с остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM), наличието на AQP4-IgG благоприятства диагнозата на NMOSD.

Като изключим изброените предупреждения, предложените понастоящем диагностични критерии за NMOSD при възрастни (≥ 18 години) са подходящи и за педиатричните пациенти, както и за юноши. За поставяне на точна диагноза за NMOSD може да се наложи продължително наблюдение на клиничния ход и повторно тестване на AQP4-IgG статуса на някои деца, особено на AQP4-IgG-серонегативни индивиди с ADEM-подобно събитие, което включва оптичен неврит и LETM.

**Диференциална диагноза** с множествена склероза е трудна, защото NMOSD има сходни клинични прояви. При двете заболявания има характерните прояви на оптичен неврит и трансверзален миелит. Най-честите съображения при диференциалната диагноза на NMOSD, положителен за антитяло на аквапорин-4 (AQP4)-имуноглобулин G (IgG), са множествена склероза и заболявания, свързани с антитела срещу миелин олигодендроцитен гликопротеин (MOGAD).

В началото на 2023 г. бяха предложени от международен експертен панел диагностични критерии за отдиференцирането на заболяванията, свързани с MOG-IgG (MOGAD). Правилната диагноза на MOGAD е важна, тъй като патологията, лечението и

прогнозата за това заболяване са различни от тези за множествена склероза или оптичния невромиелит и заболяванията от спектъра му.

Острият дисеминиран енцефаломиелит и други автоимунни заболявания като системен lupus erythematosus и болест на Behcet рядко могат да имат подобни прояви като NMOSD.

В случаите на рецидивиращ оптичен неврит, който не се дължи на оптичен невромиелит, миелин олигодендроцитен гликопротеин антитяло-свързано заболяване (MOGAD) или множествена склероза, трябва да бъдат изследвани други причини за рецидивиращ оптичен неврит, като саркоидоза, lupus erythematosus, хронична рецидивираща възпалителна оптична невропатия (CRION) или паранеопластична оптична невропатия (серумно CRMP5/CV2 антитяло).

Лонгитудиналната екстензивна трансверзална лезия на гръбначния мозък не е специфична за NMOSD. Описана е при пациенти с други автоимунни или възпалителни заболявания, включително системен lupus erythematosus, синдром на Sjögren, невро-Behcet, саркоидоза, MC, MOGAD, параинфекциозни заболявания (напр. остър дисеминиран енцефаломиелит) и анти-N-метил-D-аспартат рецепторен енцефалит.

Остри миелопатии възникват при интратекални тумори, съдови аномалии (напр. спинална дурална артериовенозна фистула и инфаркти, дължащи се на оклузия на предната спинална артерия), метаболитни състояния (напр. дефицит на витамин $B_{12}$, причиняващ подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък), лъчетерапия и вирусни инфекции (напр. HIV-1, HTLV-1).

**Лечението** със специфична за болестта терапия за предотвратяване на рецидиви е от първостепенно значение и трябва да започне рано. Много пациенти имат трайна и тежка инвалидизация след първата клинична проява и могат да се влошат с всеки следващ рецидив.

Терапевтичният подход включва:

а. Лечение на острите пристъпи.

б. Предотвратяване на пристъпи.

в. Облекчаване на остатъчни симптоми.

**Лечението на пристъп** не се различава при серонегативният и серопозитивният NMOSD.

Пристъпът при NMOSD се дефинира като обективно неврологично влошаване, дължащо се на фокално или мултифокално възпаление на централната нервна система, което се развива остро или подостро при липса на температура или инфекция, с продължителност най-малко 24 часа и настъпващо повече от 30 дни след предишния пристъп. Това определение е подобно на определението за рецидив на множествена склероза.

Първоначалното лечение на пристъп е с висока дози интравенозен methylprednisolone - 1 g. дневно в продължение на 3 до 5 последователни дни. Следва бавно отнемане на кортикостероидната терапия и прилагане поддържаща доза (10-20 mg) за 2 до 6 месеца за постигне ефективна щадяща стероиди имуносупресия.

Отговорът на първоначалното лечение често е субоптимален и повечето пациенти имат нужда от повторен курс на високи дози кортикостероиди (КС). Допълнителните курсове, особено вторият се свързват с повишен процент на ремисии.

Ескалационна терапия с плазмен обмен се използва по-често като следващ курс на лечение при липса на ефект. Обмените се извършват през ден до общо седем. За пациенти с тежки симптоми или загуба на зрение, които са слабо повлияващи се от КС, терапевтичният плазмен обмен е работещото „съпътстващо“ или „спасително“ лечение.

Ограничени данни сочат (ретроспективни и неконтролирани проучвания), че пациентите с тежки пристъпи на NMOSD се справят по-добре, ако плазменият обмен започне рано като допълнителна терапия към КС. Първоначалното лечение с интравенозни КС плюс ранен терапевтичен плазмен обмен е свързано с подобрени резултати в сравнение със забавено започване на плазмен обмен след лечение с КС. Интравенозният имуноглобулин не е специално оценен за остри атаки на NMOSD и рядко се използва.

**Имуномодулиращото лечение** с интравенозните имуноглобулини (IVIG) като имуномодулираща терапия могат да бъдат ефективни предвид потенциалната хуморална имунопатогенеза. В литературата обаче има много малко подкрепящи данни.

Много пациенти с недоказан NMOSD получават първоначална диагноза МС и се лекуват с имуномодулиращи терапии като interferon-β и glatiramer acetate. Някои болест модифициращи терапии, използвани за лечение на МС, могат да влошат NMOSD. При пациенти с NMOSD, които са лекувани с interferon-β 1b могат да настъпят обостряния на тежък ON и трансверзален миелит.

***Имуносупресивното лечение с нерегистрирани за профилактика медикаменти***, като prednisolone, azathioprine, mycophenolate mofetil, mitoxantrone, rituximab, tocilizumab, cyclophosphamide и methotrexate се прилага за предотвратяване на рецидив при NMOSD. Употребата им е базирана на малки, отворени и/или неконтролирани клинични проучвания.

*Prednisolone* в ниски дози (5–20 mg дневно) намалява честотата на пристъпите. Рецидивите се наблюдават значително по-често, когато дозата се намали до 10 mg/ден.

*Azathioprine* първоначално трябва да се комбинира с кортикостероиди. Лечението е ефективно след 3-6 месеца. Prednisolone (1 mg/kg/дневно) в комбинация с azathioprine (75–100 mg дневно), са ефективни за период на лечение от 19 месеца (подобрение на EDSS и липса на рецидиви). Наблюдава се клинично влошаване, когато prednisolone е намален под 5–15 mg/ден.

*Cyclophosphamide* е частично ефективен при NMOSD и подобни автоимунни заболявания. Имуносупресията е преходна, когато cyclophosphamide се прилага в стандартни пулсови дози и имунната система се възвръща към изходното ниво в рамките на няколко месеца до една година след прекратяването на лечението. Схемите на лечение с интравенозен cyclophosphamide варират от 7 до 25 mg/kg всеки месец за период от 6 месеца. За предотвратяване на хеморагичен цистит обаче с всяка доза трябва да се влива и uromitexan. В допълнение, има повишен риск от появата на аменорея и сепсис.

*Methotrexate* (интравенозно 50 mg седмично) в комбинация с prednisolone (1 mg/kg/дневно) води до клинично стабилизиране.

*Mitoxantrone* е антрацендионов антинеопластичен агент, който взаимодейства с ДНК и инхибира ДНК и РНК синтеза, като потиска Т-клетъчния и В-клетъчния имунитет. Проспективно проучване (12 mg/m$^2$ месечно в продължение на 6 месеца, последвана от още три лечения, на всеки 3 месеца), установява, че четири от пет пациенти с рецидивиращ NMOSD се стабилизират и са отчетени подобрения при МРТ.

*Mycophenolate mofetil* в перорална доза 1-3 g/ден се препоръчва при случаи, изискващи имуносупресия и се използва най-вече, когато е необходим бърз терапевтичен ефект и когато липсва отговор при терапия с azathioprine. Средната годишна честота на пристъпите след лечение с mycophenolate mofetil е по-ниска от тази преди лечението.

*Rituximab* е анти-CD20 моноклонално антитяло, способно да изчерпва зрелите и прекурсорните В-клетки, намалява активността на заболяването и предотвратява натрупването на неврологичен дефицит. Повечето от доказателствата, подкрепящи ефективността на rituximab, което също е лекарство без терапевтични показания за лечение на NMOSD, идват от малки неконтролирани клинични изпитвания. Rituximab има противоречиви ефекти при NMOSD с влошаване на симптомите на заболяването. Причините за това могат да се дължат на факта, че CD20 не се експресира върху плазмабластите, които произвеждат анти-AQP4-IgG, и няма ефект върху повишеното производство на В-клетъчен активиращ фактор (BAFF) или на генетичните полиморфизми в Fc рецепторния ген FCGR3A.

*Комбинираната терапия* е потенциален вариант за пациенти с рецидивиращ ход на заболяването. Пероралните кортикостероиди, комбинирани с azathioprine, водят до намаляване на годишната честота на пристъпите. Methotrexate в комбинация с перорални кортикостероиди води до стабилизиране на заболяването. Cyclosporine A, от друга страна, в комбинация с ниски дози на перорални стероиди също е ефективна терапия при пациенти с NMOSD. Периодичната плазмафереза, комбинирана с имуносупресивно лечение, намалява клиничните прояви на заболяването.

***Лечение с регистрирани за профилактика медикаменти***, доказали ефективност в рамките на контролирани многоцентрови проучвания. Satralizumab и inebilizumab са одобрени от FDA и от EMA.

*Satralizumab* (Enspryng) е одобрен от FDA през 2020 г. и от EMA през 2021 г. като монотерапия или в комбинация с имуносупресивна терапия (ИСТ) за лечение на заболявания от спектъра на оптичния невромиелит (NMOSD) при възрастни пациенти и юноши над 12-годишна възраст, които са анти-аквапорин 4 IgG (AQP4-IgG) серопозитивни. Представлява рекомбинантно хуманизирано имуноглобулин G2 (IgG2) моноклонално антитяло (mAb), което се свързва с разтворимите и с мембранно свързаните човешки IL-6 рецептори (IL-6R) и по този начин предотвратява низходящото IL-6 сигнализиране, осъществено посредством тези рецептори. Нивата на IL-6 са повишени в цереброспиналната течност и серума на пациенти с NMOSD по време на периоди на активност на заболяването.

Satralizumab 120 mg се прилага чрез подкожна инжекция, в предварително напълнена спринцовка с една доза. В началото се прилага натоварваща доза 120 mg на всеки две седмици за първите три приложения (първа доза на седмица 0, втора доза на седмица 2 и трета доза на седмица 4) и поддържащи доза 120 mg на всеки четири седмици. Дозировката при юноши ≥ 12 години с телесно тегло ≥ 40 kg и възрастни пациенти е еднаква. Първата инжекция трябва да се постави под наблюдението на медицински специалист. След обучение за поставяне на инжекцията, възрастен пациент/обгрижващо лице може да прилага другите дози вкъщи.

Satralizumab е изследван в две международни, рандомизирани, многоцентрови, двойно слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания от фаза III за лечение на NMOSD. Лечението със satralizumab със или без имуносупресивна терапия води до общо намаление на риска от получаване на потвърден рецидив с 75% при AQP4-IgG серопозитивни пациенти. Намалява годишната честота на потвърдени рецидиви с 90% и риска от тежък рецидив, определен като повишение в EDSS ≥ 2 пункта спрямо предишната оценка по EDSS с 85%. Ефикасността не е значима при пациенти, серонегативни за AQP4-IgG.

Антилекарствени антитела (ADA) са наблюдавани при до 71% от пациентите, получаващи satralizumab, но тяхната способност да неутрализират свързването със satralizumab е неизвестна.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие (19,2%), артралгия (13,5%), намален брой бели кръвни клетки (13,5%), хиперлипидемия (13,5%) и реакции, свързани с инжектирането (12,5%). Най-чести локални реакции на мястото на инжектиране са зачервяване на кожата, еритем, сърбеж, обрив и болка. Повечето от тях възникват в рамките на 24 часа. Най-често съобщаваните системни симптоми са диария и главоболие.

Повечето случаи (9,6%) на намаление на броя на неутрофилите под 1 x $10^9$/l са преходни или интермитентни. Намалението на броя на тромбоцитите (под 150 x $10^9$/l) възниква при 24,0% от пациентите, не е свързано с кървене (не спада под 75 x $10^9$/l) и е преходно. Повишение на ALT или AST възниква при 27,9% от пациентите, повечето са под 3 x ГГН, преходни са и отзвучават без прекъсване на лечението. Повишение на ALT или AST > 3 x ГГН възниква съответно при 2,9% от пациентите, не е свързано с повишение на общия билирубин. Стойностите са нормализирани след преустановяване на лечението.

Повишение на общия холестерол над 7,75 mmol/l възниква при 10,6% от пациентите. Повишение на триглицеридите над 3,42 mmol/l възниква при 20,2% от пациентите.

Противопоказан е при свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, бременност и кърмене. Приложението на satralizumab трябва да се отложи при пациенти с активна инфекция до овладяване на инфекцията.

Всички пациенти с положителен тест за AQP4-IgG трябва рано да получат дългосрочна имуносупресия със стероид-щадящи терапия. Цена, достъп, коморбидност, планиране на бременност, логистика трябва да се вземат под внимание при избора.

Допълнително поддържащи ниски дози prednisone (5-20 mg/дн.) могат да бъдат използвани в определени ситуации за увеличение на ефикасността.

**Лечение със Satralizumab при пациенти с NMOSD**

| **Критерии за лечение на NMOSD** | **Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:** |
|---|---|
| I. Включващи<br>1. Диагноза NMO по ревизираните от Международният панел за диагностика на NMOSD (IPND) критерии на Wingerchuk<br>2. Възраст над 12 години.<br>3. Положителен тест за AQP4-IgG, използващ най-добрия наличен метод за откриване<br>4. Инвалидност до 6,5 по скалата на Kurtzke<br>II. Изключващи<br>1. Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества<br>2. Бременност и кърмене | 1. Забременяване на пациентка.<br>2. Сериозни странични реакции от лечението – ALT или AST > 5 x ГГН, общият брой на тромбоцитите е под 75 x $10^9$/l и това в потвърдено с повторно изследване, общият брой на неутрофилите е под 1,0 x $10^9$/l и това е потвърдено с повторно изследване сериозни реакции на свръхчувствителност.<br>3. Системно неспазване на схемата на приложение.<br>4. При липса на клинична ефективност от лечението. |

| | | |
|---|---|---|
| 3. | Тежки придружаващи заболявания | |

**Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с satralizumab**

*I. Преди започване на лечение:*

1. ПКК с диференциално броене.

2. Серумни трансаминази, билирубин.

3. Живи и живи атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно със satralizumab, тъй като клиничната безопасност не е установена. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на лечение със satralizumab трябва да бъде в съответствие с актуалните ръководства за ваксиниране при лечение с имуномодулиращи или имуносупресивни средства.

*II. Проследяване:*

1. При пациенти, получаващи лечение със satralizumab, се препоръчва внимателно наблюдение с цел навременно откриване и диагностициране на инфекции. Лечението трябва да бъде отложено в случай, че пациентът развие някаква сериозна или опортюнистична инфекция.

2. Серумни трансаминази, трябва да се проследяват на всеки четири седмици през първите три месеца на лечение, в последствие през три месеца в продължение на година и според клиничните показания след това.

3. Броят на неутрофилите трябва да се проследява за 4 до 8 седмици след започване на лечение и според клиничните показания след това.

***Inebilizumab (Uplizna)*** е одобрен от FDA през 2020 г. и от EMA през 2022 г. като монотерапия за лечение на възрастни пациенти със заболявания от спектъра на оптичния невромиелит (NMOSD), които са серопозитивни за анти-аквапорин-4 имуноглобулин G (AQP4-IgG).

Inebilizumab е хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва специфично с CD19, клетъчен повърхностен антиген, представен върху прекурсорите на B-лимфоцитите и зрелите B- лимфоцити, включително плазмобласти и някои плазмени клетки. След свързване с клетъчната повърхност на B-лимфоцитите inebilizumab спомага за антитяло-зависима клетъчна цитолиза и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза. Възниква деплеция на B-клетките експресиращи CD19, плазмабластите и някои плазматични клетки, потискане на секрецията на антитела, презентацията на антигени, взаимодействието на B и T клетките и продукцията на инфламаторни медиатори.

Прилага се чрез интравенозна инфузия. Препоръчителната натоварваща доза е 300

mg (3 флакона по 100 mg) интравенозна инфузия, последвани 2 седмици след това от втора интравенозна инфузия на 300 mg. Препоръчителната поддържаща доза е 300 mg интравенозна инфузия на всеки 6 месеца.

Трябва да се приложи премедикация с кортикостероид (methylprednisolone 80 – 125 mg интравенозно), антихистамин (diphenhydramine 25 – 50 mg перорално) и paracetamol 500 mg перорално 30 минути преди всяка инфузия. В случай на активна инфекция инфузията Inebilizumab трябва да се отложи до отзвучаване на инфекцията.

Ефикасността на Inebilizumab е проучена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III (N-Momentum) при възрастни с AQP4-IgG серопозитивна или серонегативна NMOSD. Установява се намаление на риска от пристъп със 77,3% при AQP4-IgG серопозитивните пациенти. Не се наблюдава ефект от лечението при AQP4-IgG серонегативните пациенти.

Inebilizumab предизвиква реакции, свързани с инфузията при 9,2% от пациентите по време на първия курс, които включват главоболие, гадене, сънливост, диспнея, треска, миалгия, обрив или други симптоми. Те са най-чести при първата инфузия.

Най-често съобщаваните нежелани реакции от пациентите, лекувани с Inebilizumab, са инфекция на пикочните пътища (26,2%), назофарингит (20,9%), инфекция на горните дихателни пътища (15,6%), артралгия (17,3%) и болка в гърба (13,8%) Наблюдава се понижение на средните нива на имуноглобулините, неутрофилите и лимфоцитите.

Лечение с Inebilizumab при пациенти с NMOSD:

| **Критерии за лечение на NMOSD** | **Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:** |
|---|---|
| • Диагноза NMO по ревизираните от Международният панел за диагностика на NMOSD (IPND) критерии на Wingerchuk<br>• Възраст над 18 години.<br>• Положителен тест за AQP4-IgG, използващ най-добрия наличен метод за откриване<br>• Инвалидност до 6,5 по скалата на Kurtzke | • Забременяване на пациентка.<br>• Сериозни странични реакции от лечението<br>• Системно неспазване на схемата на приложение.<br>• При липса на клинична ефективност от лечението.<br>• Свръхчувствителност към активните или помощните вещества<br>• Тежки активни инфекции, включително активни хронични инфекции, |

| | |
|---|---|
| | като хепатит B и C<br>• Активна или нелекувана латентна туберкулоза<br>• Анамнеза за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)<br>• Тежко имунокомпрометирано състояние<br>• Активни злокачествени заболявания |

| **Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с Inebilizumab:** |
|---|
| **I. Преди започване на лечение:**<br>• ПКК, включително диференциално броене и имуноглобулини<br>• Скрининг за активни хепатит B и C (HBV, HCV), както и туберкулоза<br>• Живи и живи атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с Inebilizumab. Всички имунизации трябва да бъдат направени в съответствие с насоките за имунизиране най-малко 4 седмици преди започване на лечението.<br>**II. Проследяване:**<br>• Препоръчват се периодични оценки на пълната кръвна картина, включително диференциалното броене и имуноглобулини, по време на лечението и след прекратяване на лечението до възстановяване на броя на B-клетките.<br>• В случай на инфекция инфузията трябва да се отложи до отзвучаване на инфекцията. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават своевременно на лекаря за симптоми на инфекция. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако пациентът развие сериозна опортюнистична инфекция или повтарящи се инфекции, ако нивата на Ig сочат компрометиране на имунната система. |

**Продължителността на терапията** е най-малко пет години за пациенти, които са серопозитивни за AQP4-IgG антитела, включително тези с единична атака, тъй като те са изложени на висок риск от рецидив. Много експерти предполагат, че лечението трябва да продължава през целия живот, като се има предвид често „опустошителната“ природа на болестта. Все още обаче предстои да бъдат определени оптималната схема на лечение и продължителността на лечението.

Принципът на лечение на серонегативните случаи е подобен ако са изключени алтернативни диагнози. Tocilizumab и satralizumab се оказаха неефективни при негативни AQP4-IgG. Серонегативни пациенти не са включени в проучването с eculizumab поради което ефикасността не е известна.

**Прогнозата** не е добра, с ранна загуба на зрението и мускулна слабост поради непълно възстановяване от пристъпите. Често има спастичност, тонични спазми, дизестезии и тазово-резервоарни нарушения. При над 33% от пациентите с NMOSD, които първоначално развиват трансверзален миелит, има значимо увреждане при 2 годишно проследяване. Трайно двигателно увреждане развиват 34% от пациентите, а 23% стават зависими от инвалидни колички. В друго проучване 5 години след началото на заболяването 50% от пациентите с NMOSD се нуждаят от помощ при ходене на кратки разстояния (EDSS 6) и до 62% от пациентите са изцяло слепи в рамките на 5-6 години от началото на заболяването. Всеки рецидив през първите 2 години от началото на заболяването е свързан с 21% по-голям риск от смъртност при пациенти с NMOSD.

Естественият ход на NMOSD е поетапно влошаване (повтарящи се пристъпи), дължащо се на натрупване на зрителни, двигателни, сетивни и тазоворезервоарни нарушения. При повечето остри пристъпи влошаването е с дни, а възстановяването за няколко седмици до месеци със значителна остатъчна инвалидизация. Няма ясна прогресивна фаза за разлика от множествената склероза.

**Смъртността е** висока (до 32%). Най-често вследствие на неврогенна респираторна недостатъчност, която възниква с разширяване на цервикални лезии в мозъчния ствол или от първични лезии на мозъчния ствол.

**Прогностични маркери** - предикторите за по-лоша прогноза включват броя на рецидивите през първите две години, тежестта на първия пристъп, по-напреднала възраст в началото на заболяването и връзка с други автоимунни заболявания, включително статус на автоантитела. За момента, наличните данни са противоречиви относно това дали автоантитялото AQP4 (NMO-имуноглобулин G) може да бъде маркер за хода на заболяването и прогнозата.

**NMOSD по време на бременност** - има само ограничени и ретроспективни данни за връзката на NMOSD и бременността. Те предполагат, че NMOSD се свързва с повишен риск от спонтанен аборт и че годишната честота на рецидив на NMOSD се увеличава през първите три до шест месеца от след родилния период.

**Медикаменти, които трябва да се избягват** - лечението на NMOSD с interferon-β, natalizumab или fingolimod не е ефективно и дори може да бъде „вредно“. Няма публикувани доказателства относно лечението на NMOSD с ocrelizumab.

**Симптоматичното лечение** се налага защото с заболяването се свързва с хронични симптоми, понякога остатъчният неврологичен дефицит е тежък и това влошава качеството на живот. За да се прецени дали един симптом на пациента трябва да се лекува е необходимо симптомите да се категоризират по степен на тежест като леки, умерени и тежки. Леки са тези симптоми, които не пречат на ежедневните активности на пациента и не е необходимо да бъдат лекувани. Умерените симптоми смущават ежедневните дейности на пациента, смущават и социалната му активност и създават дискомфорт. Тези симптоми трябва да се повлияят медикаментозно. Тежките симптоми инвалидизират пациентите и сериозно ограничават техните ежедневни активности. Тези симптоми обикновено не се подават на медикаментозно лечение, а изискват по-специални мерки и грижи.

*Умората* е чест симптом. Може да е физическа, ментална, сънливост, понижено настроение. Повлиява се от редица немедикаментозни методи като аеробика, физиотерапия, поведенческа терапия и други. Прилагането на amantadine 200 mg дневно, fluoxetine 10 до 40 mg дневно и modafinil 100-400 mg сутрин повлиява умората.

Придобита *нарколепсия и хиперсомния* могат да възникнат при диенцефален пристъп, но често се възстановяват след противовъзпалителното лечение. Трайни хипоталамични нарушения са възможни и водят до намалени нива на orexin и последващи ексцесивна дневна сънливост и хронична нарколепсия.

*Когнитивните нарушения* се повлияват от donepezil 10 mg дневно, въпреки че ефективността на лечението е слаба.

*Депресията* се повлиява от трициклични и SNRI (потискащи обратния захват на серотонин и норадреналин) антидепресанти или инхибитори на обратния захват на серотонина. Биполярните разстройства се лекуват с литиеви препарати и антиконвулсанти, а патологичният смях и плач – с трициклични антидепресанти (amitriptyline 25 mg дневно).

*Болката* е значима при някои пациенти с NMOSD. Често тя е дерматомна и може да съответства на лезия в гръбначния мозък, но тежестта не съответства на продължителност на болестта, възрастта, серологичния статус или броя на пристъпите. Наблюдаван е и невропатен пруритус. Повлияват се от трициклични и SNRI антидепресанти (amitriptyline, venlafaxine, mirtazapine, duloxetine, milnacipran), антиконвулсанти (carbamazepine, gabapentin, phenytoin, topiramate и pregabalin) и миорелаксанти.

*Тонични спазми* и други неволеви движения като пароксизмална или постоянна фокална дистония, спинален миоклонус, спонтанен или предизвикан клонус, спинален тремор, вторичен синдром на неспокойните крака възникват поради фокалните лезии на миелона. Повлияват се от антиконвулсанти, особено carbamazepine и oxcarbamazepine.

*Мускулната слабост* се повлиява най-добре от физиотерапия и физически упражнения. Пациентите трябва да се съветват да извършват по-голяма физическа активност. Необходими са мерки за ограничаване на мускулните контрактури и за запазване на обема на пасивните движения в ставите на засегнатите крайници. Нарушената походка може да се повлияе от блокера на калиевите канали Fampridine (Fampyra). Чрез блокиране на калиевите канали Fampyra намалява йонния ток, като по този начин удължава реполяризацията и усилва формирането на акционен потенциал в демиелизираните аксони. Прилага се два пъти дневно по една таблетка от 10 mg. Първоначално медикаментът се прилага за срок от 2 седмици, след което се оценява клиничната ефективност. Използва се тест, който отчита времето, необходимо за да се извърви разстояние от 25 фута (762 cm). Нарича се „Време за извървяване на 25 фута“ (Timed 25-foot Walk, T25FW). Ако не се наблюдава подобрение или има влошаване, приемът на Fampyra трябва да се спре.

*Спастично повишеният мускулен тонус* се повлиява добре от физиотерапия и миорелаксанти. Използват се tizanidine (Sirdalud) до 24 mg дневно и baclofen до 70 mg дневно.

*Вертиго*то когато е остатъчен симптом се прилагат dimenhydrinat 75-150 mg дн., betahistine 48 mg дн., комбинирани медикаменти cinnarizine/dimenhydrinat (Arlevert) - 3x1 т. дн.

*Тремор*ът се повлиява трудно, но в някои случаи clonazepam 2-4 mg дн., propranolol 50-100 mg, isoniazid 1200 mg дневно, glutethimide 1000-4000 mg дн. или primidone 250 mg дн. са ефективни.

*Пароксизмалните симптоми* се повлияват от антиконвулсанти, трициклични антидепресанти и бензодиазепини. Медикамент на първи избор е carbamazepine (до 1200 mg дневно).

*Епилептичните пристъпи* се повлияват добре от стандартните антиконвулсанти carbamazepine, phenytoin и валпроати.

*Тазово-резервоарните нарушения* влошават изключително качеството на живот на пациентите. Хиперактивния пикочен мехур се повлиява от антихолинергични медикаменти (oxybutynin 10 mg дн. или tolterodine (detrusitol) 4 mg дн. Solifenacin), β3-адренергичния рецепторен агонист mirabegron (betmiga) 25-50 mg и трициклични антидепресанти, докато при вялият пикочен мехур интермитентната катетризация е метод на избор. При по-леките случаи се прилага вибратор върху коремната стена над пикочния мехур, който подпомага уриниране. Необходимо е пациентът да се наблюдава за остатъчна урина, възникване на уринна инфекция и съответно да се прилага при необходимост антибиотична терапия. При ноктурия се прилага интраназален спрей от антидиуретичния хормон desmopressin (10-40 μg за нощ), което намалява уриниране за 6 – 8 часа, но може да предизвика хипонатриемия. При дизсинергията на детрузора се прилагат миорелаксанти и алфа-2 агонисти.

*Сексуалните* нарушения се повлияват от антидепресанти, а еректилната дисфункция от прилагане на фосфодиестеразния инхибитор тип 5 – sildenafil (Viagra) 50 до 100 mg, vardenafil (Levitra) 5-10 mg перорално, 1 час преди полов акт, tadalafil (Cialis) 20 mg.

*Гастроинтестиналните нарушения*, като гадене, повръщане или хълцане, свързани с медуларни лезии (area postrema) понякога са неподатливи на симптоматично лечение, но се повлияват от лечението с кортикостероиди.

Запекът трябва да се лекува комплексно. На първо място е необходимо да се изясни дали някои от приеманите медикаменти не допринася за запек и съответно неговата доза да се намали. След това на пациента се препоръчва повишаване на физическата активност, промяна в хранителния режим с включване на храни съдържащи повече целулозни влакна, избягване на шоколадови изделия, хидратация и използване на топли напитки за стимулиране на гастро-чревните рефлекси. Ако тези мерки не са достатъчно ефективни се препоръчват леки лаксативни медикаменти.

Дизфагията се повлиява от промяна в храната и начинът на хранене, като в краен случай се постави назогастрална сонда за хранене.

*Зрителните нарушения (диплопия)* се повлияват от носене на призматични очила. Нистагъмът се повлиява от baclofen, clonazepam, scopolamine, gabapentin и други медикаменти.

*Дихателните нарушения* се повлияват чрез лечение на респираторните инфекции, регулиране на телесната температура, което подобрява аксонната проводимост и профилактични ваксинации против грип.

*Рехабилитацията* е много важна за пациентите. Трябва да се насочват към физиотерапия и рехабилитация когато техните ежедневни активности са вече ограничени и симптоматичното лечение не е достатъчно ефективно. В един момент от живота си пациентът ще се нуждае от патерици, проходилка или инвалидна количка, което най-добре се преценява от специалист физиотерапевт.

***Общите грижи*** за пациентите имат някои характерни особености.

*Температурата и инфекциите* трябва да се предотвратяват и лекуват своевременно. Демиелинизираните влакна са изключително чувствителни към минимална промяна в телесната температура и към лека ацидоза. Излагането на топлина на плажове, сауни, вани, басейни и повишаването на телесната температура дори с 1-2 градуса при инфекции влошават заболяването. Поради тази причина често пристъпите настъпват дори след леки респираторни инфекции. Изключително важно е да се лекува температурата при инфекции, което може сериозно да подобри неврологичните симптоми.

*Хирургични интервенции и анестезия* влошават минимално състоянието на пациентите и съответно могат да се прилагат при наличие на сериозни индикации. Трябва да се избягват интратекалната и спиналната анестезия, епидуралната се понася добре от пациентите.

*Храненето и физическата активност* са обект на множество проучвания. Препоръчва се нормална физическа активност, аеробика и спортни занимания, които са приятни за пациента, но да се избягват прегряване, дехидратация, преумора и активност свързана с потенциално нараняване. Плуването не е противопоказано, ако водата не е топла. Пациентите със слабост в долните крайници могат да участват в спортна активност свързана с горните крайници (йога). Няма доказателства, че някоя от предложените диети имат положителен ефект върху хода на заболяването. Стойността на популярната диета с ниско съдържание на мазнини не е доказана. На пациентите все пак се предлага диета богата на полиненаситени мастни киселини и витамин D, бедна на животински мазнини и спиране на тютюнопушенето.

*Социалните и психологически аспекти* на заболяването са изключително важни. В началото на заболяването пациентите научавайки за тежката си прогноза и несигурно бъдеще имат нужда от емоционална подкрепа. С нарастването на инвалидността пациентите вече не могат да изпълняват трудовите си задължения и в края на краищата спират да работят. По-късно те стават зависими в ежедневието от други хора, които се грижат за тях. През различните стадии на заболяването пациентите се сблъскват с различни проблеми и трябва да бъдат подготвени за тях чрез своевременно обучение. Обучението на пациентите трябва да започне с поставянето на диагнозата. На пациента трябва да се обясни естеството на заболяването и възможността за благоприятна прогноза. Необходимо е да се обясни хигиенно-диетичния режим, който трябва да спазва и да се посъветва да се предпазва от “алтернативни” методи на лечение. В по-късните стадии на заболяването подкрепата, която пациентът може да получи от различни асоциации и общества е изключително важна.