

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза

М.Н. Захарова, Е.В. Лысогорская, М.В. Иванова, И.А. Кочергин, Ю.Е. Коржова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В обзоре дается современное представление о патогенезе прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) – тяжелой и потенциально фатальной формы многоочагового поражения белого вещества головного мозга. Анализируются сведения о частоте ее развития у пациентов с рассеянным склерозом, которые получают препараты, изменяющие течение заболевания. Подробно изложены алгоритмы оптимизации рисков развития ПМЛ у этой категории пациентов с рассеянным склерозом. Обобщены данные о наиболее значимых биомаркерах развития ПМЛ. Кратко описан первый зафиксированный случай развития ПМЛ в России.

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, натализумаб, стратификация риска.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: lysogorskaya@neurology.ru. Лысогорская Е.В.

Для цитирования: Захарова М.Н., Лысогорская Е.В., Иванова М.В., Кочергин И.А., Коржова Ю.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 62–66.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.9

Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of disease-modifying treatment of multiple sclerosis

Marya N. Zakharova, Elena V. Lysogorskaia, Marya V. Ivanova, Ivan V. Kochergin, Yulia E. Korzhova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The review provides modern understanding of the pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), a severe and potentially fatal form of multiple-lesion disorder of the brain white matter. Information about the frequency of its development in patients with disease-modifying treatment of multiple sclerosis is analyzed. The algorithms of optimization of PML risks in this category of patients with multiple sclerosis are described in detail. Summarized are the data on most significant PML biomarkers, the search for which is currently under way in many centers across the world. The first case of PML in Russia is briefly described.

Keywords: multiple sclerosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, DMT, natalizumab, risk stratification.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: lysogorskaya@neurology.ru. Lysogorskaia E.V.

For citation: Zakharova M.N., Lysogorskaia E.V., Ivanova M.V., Kochergin I.A., Korzhova Yu.E. [Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of disease-modifying treatment of multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 62–66. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.9

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы, распространенное в боль-

шинстве стран мира со средней частотой 2,2–3,4 случая на 100 000 населения в год и дебютирующее преимущественно в молодом возрасте [1, 2]. За последние десятилетия терапия РС достигла определенных успехов, связанных с

применением препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), а также с проведением большого числа исследований патогенеза этого заболевания и поиска новых подходов к его лечению [3–9]. Однако достижения в области терапии РС сопряжены с развитием ряда побочных эффектов, иногда тяжелых и жизнеугрожающих, таких как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Историческая справка

ПМЛ – прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), вызванное реактивацией существующего в латентном состоянии JC-вируса; такая реактивация происходит обычно при иммунодефицитных состояниях.

Первые случаи ПМЛ были описаны в 1930 г. немецким патологоанатомом J. Halervorden [10]. Однако ПМЛ не была признана самостоятельным заболеванием до 1950-х гг., пока К.Е. Astrom с коллегами не выделили уникальные патологические особенности ПМЛ, включающие демиелинизацию в сочетании с гигантскими астроцитами и наличием аномальных ядер у олигодендроцитов [11]. Несколько лет спустя использование электронной микроскопии позволило обнаружить вирусные частицы в увеличенных ядрах инфицированных олигодендроцитов [12, 13]. Затем неоднократно проводились попытки изолировать вирус, но только в 1971 г. В.Л. Padgett впервые выделил вирус из многолетних клеточных культур глиальных клеток с использованием экстрактов головного мозга от пациента John Cunningham, умершего от ПМЛ [14]. Данный эксперимент продемонстрировал связь между наличием вируса и развитием заболевания. Геном вируса, названного по инициалам пациента JCV, был секвенирован в 1984 г.: установлено, что JCV является ДНК-содержащим вирусом семейства паповавирусов [15]. Совпадением стал тот факт, что в это же время аналогичный по структуре вирус, также названный по инициалам пациента (BKV), был выделен из образцов мочи больного, перенесшего трансплантацию почки [16].

Этиология и патогенез

Основной мишенью JCV в ЦНС являются олигодендроциты (серотониновый 5-гидрокситриптамин-2A-рецептор на поверхности глиальных клеток). JCV вызывает массивную демиелинизацию нервных волокон за счет лизиса олигодендроцитов. Первичное инфицирование JCV, вероятно, происходит через дыхательную систему или желудочно-кишечный тракт и протекает бессимптомно. В дальнейшем вирус может персистировать в мочевыделительной системе, костном мозге, миндалинах и селезенке.

Доля серопозитивных лиц в возрасте до 10 лет составляет менее 10%, в дальнейшем она стремительно увеличивается и в подростковом возрасте составляет 50–60%, продолжая постепенно нарастать с возрастом. К 70 годам 70–80% людей являются серопозитивными к JCV [17]. Доля серопозитивных индивидов среди пациентов с РС не отличается от таковой в общей популяции и составляет в среднем 55–60%. Считается, что большая часть населения встречалась с JCV, и серонегативность отражает эффективный иммунный контроль в отношении JCV [17].

Основными механизмами возникновения ПМЛ у пациентов с JCV-инфекцией являются нарушение иммунного

контроля, приводящее к реактивации вируса, изменению вирусной ДНК и проникновению вируса в ЦНС. Геном JCV содержит некодируемый контролирующий участок (NCCR – noncoding control region) и участок капсида вируса VP1, подверженные мутациям и генетическим перестройкам. На фоне иммуносупрессии геном JCV изменяется вследствие перегруппировки NCCR и мутаций VP1-области, и в таком состоянии вирус способен проникать через гематоэнцефалический барьер [18]. Кроме того, значительную роль в виремии, активации JCV и развитии ПМЛ, по-видимому, играют В-клетки и CD34⁺ клетки-предшественники, являясь резервуаром для JCV [19].

Клиническая картина и постановка диагноза

Симптомы ПМЛ включают острое снижение когнитивных функций, зрительные нарушения, атаксию, нарушение речи, мышечную слабость [20]. На ранней стадии активации вируса ПМЛ может протекать бессимптомно. ПМЛ имеет характерную нейровизуализационную картину, что позволяет заподозрить диагноз и подтвердить его путем выделения ДНК вируса из цереброспинальной жидкости. По информации, представленной официально на середину 2015 г., 62 (10,9%) из 566 подтвержденных случаев натализумаб-ассоциированной ПМЛ в момент постановки диагноза протекали клинически асимптомно и были выявлены на основе данных МРТ [21]. Выживаемость пациентов с ПМЛ в случае постановки диагноза до проявления ее симптомов была выше по сравнению с пациентами, у которых диагностирована симптомно протекающая ПМЛ (95% vs 74%) [22].

Иммуносупрессивные препараты и риск ПМЛ

До эпидемии СПИД ПМЛ считалось редким осложнением у пациентов среднего и пожилого возраста с миелолифопролиферативными заболеваниями и туберкулезом [23].

В 1990-х гг. в связи с ростом ВИЧ-инфекции заболеваемость ПМЛ выросла в 5 раз и составила 0,5:100 000 человек в популяции [24]. Кроме того, проведенные исследования показали, что высокоактивная антиретровирусная терапия значительно снизила активность вируса ВИЧ, что нельзя сказать о JCV – частота ПМЛ существенно не изменилась и составляет 5% среди ВИЧ-инфицированных лиц [24].

Около 2005 г. началась «новая эра» ПМЛ – случаи заболевания у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, РС и после трансплантации органов, получающих лечение препаратами агрессивной иммуносупрессии (глюкокортикостероиды, пуриновые аналоги, алкилирующие соединения, моноклональные антитела). Заболеваемость ПМЛ у этих пациентов колеблется от 0,4 до 4 на 100 000 человек [25–27]. Описаны случаи развития ПМЛ у пациентов, страдающих системными аутоиммунными заболеваниями и получающих терапию ритуксимабом [28, 29].

Случаи ПМЛ описаны также у пациентов с РС, получающих некоторые виды терапии ПИТРС. На фоне терапии ПИТРС может наблюдаться ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб, финголимод и диметилфумарат.

На 1 марта 2018 г. зарегистрировано 763 случая натализумаб-ассоциированной ПМЛ у больных РС; средняя частота ПМЛ у пациентов с РС, получающих терапию натализумабом, составляет 4,2 на 1000 пациентов [30].

На фоне лечения финголимодом описано 15 случаев ПМЛ, а среди пациентов, получающих диметилфумарат, – 5 случаев. Все указанные пациенты при этом не получали ранее терапию натализумабом [31].

Финголимод и натализумаб назначаются в качестве ПИТРС в случае неэффективности терапии препаратами так называемой «первой линии» (интерферон β -1b, интерферон β -1a, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид), а также могут быть назначены сразу при агрессивном и высокоактивном течении РС [32].

Диметилфумарат относят к пероральным препаратам «первой линии» ПИТРС. Он рекомендован пациентам с плохой переносимостью препаратов интерферонов- β или глатирамера ацетата, а также пациентам с недостаточным ответом на терапию ПИТРС «первой линии», но не удовлетворяющих по клиническим и радиологическим характеристикам болезни критериям для назначения «второй линии» препаратов ПИТРС [32].

Общими противопоказаниями к терапии диметилфумаратом, финголимодом и натализумабом являются активные злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи, возраст моложе 18 лет и старше 65 лет, беременность и лактация, а также гиперчувствительность к данным препаратам или их компонентам. Кроме того, натализумаб противопоказан пациентам, имеющим повышенный риск развития оппортунистических инфекций, включая больных с поражениями иммунной системы, т.е. пациентам, получающим иммуносупрессанты, например, митоксантрон или циклофосфамид, ВИЧ-инфицированным и т.д.

Среди факторов риска ПМЛ у пациентов, получающих диметилфумарат, необходимо также отметить снижение числа лимфоцитов [33]. Абсолютным фактором риска ПМЛ является длительная (более 6 мес) лимфопения менее 500 клеток в 1 мкл, относительным фактором риска – лимфопения 500–800 клеток в 1 мкл. При выявлении длительной текущей лимфопении рекомендовано проведение МРТ головного мозга 1 раз в 6 мес, титр антител к JCV (AJCV) в этом случае неинформативен.

Стратификация риска ПМЛ при приеме натализумаба

С целью оценки риска развития ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб, разработан и постоянно пересматривается протокол стратификации риска.

После сообщения о первых случаях развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом были проведены наблюдательные программы, позволившие разработать алгоритм оптимизации риска ПМЛ у пациентов с РС. Алгоритм основан на 3 факторах: длительности терапии натализумабом, наличии и количестве AJCV и предшествующей иммуносупрессивной терапии [34].

В настоящее время приняты обновленные рекомендации Европейского медицинского агентства по стратификации риска ПМЛ у пациентов с РС, получающих терапию натализумабом [30] (табл. 1).

При отсутствии информации об AJCV у пациента рекомендовано пользоваться данными Европейского медицинского агентства 2016 г. В соответствии с ними при отсутствии предшествующей терапии иммуносупрессантами и неизвестном AJCV риск ПМЛ составляет при длительности терапии до 12 мес 0,1, 12–24 мес – 0,6, в течение 3-го года терапии – 2, 4-го – 4, 5-го – 5, 6-го – 6 [21].

Исходя из приведенных выше данных в настоящее время разработаны следующие клинические рекомендации по ведению пациентов с РС, получающих терапию натализумабом:

1. До начала терапии натализумабом необходимо определить AJCV, иммунный статус (число лимфоцитов), детально выяснить анамнез предшествующей терапии РС и ее сроки, в первую очередь факт применения иммуносупрессантов и других ПИТРС, выполнить МРТ головного мозга за 3 мес до начала терапии и оценить возможность проведения регулярной МРТ (1 раз в 3–6 мес).
2. При отсутствии AJCV в течение всего времени приема натализумаба рекомендовано проведение МРТ головного мозга с контрастом ежегодно и определение AJCV 1 раз в 6 мес для исключения сероконверсии.
3. У серопозитивных пациентов при отсутствии иммуносупрессии в анамнезе и сроках терапии натализумабом до 2 лет рекомендованная частота выполнения МРТ с контрастированием – 1 раз в год (титр антител в течение этого срока можно не определять).
4. Серопозитивным пациентам при отсутствии иммуносупрессии в анамнезе, получающим натализумаб более 2 лет, для определения частоты выполнения МРТ рекомендовано ориентироваться на AJCV. В случае низкого AJCV (0,9 и менее) МРТ выполняется 1 раз в год, а определение AJCV – 1 раз в 6 мес. При других значениях AJCV МРТ с контрастированием выполняется ежегодно, но МРТ по сокращенному протоколу, включающему режимы

Таблица 1. Стратификация риска ПМЛ у пациентов с РС, получающих терапию натализумабом [30]

Table 1. Stratification of PML risk in patients with natalizumab treatment [30]

Длительность терапии, мес / Duration of therapy, months	Нет приема иммуносупрессивной терапии в анамнезе / No history of immunosuppressive therapy			После иммуносупрессивной терапии / After immunosuppressive therapy
	AJCV \leq 0,9	AJCV 0,9–1,5	AJCV>1,5	
1–12	0,01 (0,00–0,004)	0,1 (0,0–0,2)	0,2 (0,0–0,5)	0,4
13–24	0,06 (0,00–0,16)	0,3 (0,0–0,6)	1,0 (0,3–1,7)	0,5
25–36	0,2 (0,0–0,4)	0,8 (0,1–1,6)	2,8 (1,5–4,1)	3,9
37–48	0,4 (0,0–1,1)	2,1 (0,2–4,0)	7,1 (4,6–9,5)	8,8
49–60	0,5 (0,0–1,3)	2,4 (0,2–4,7)	8,2 (5,0–11,3)	8,8
61–72	0,6 (0,0–1,6)	3,0 (0,2–5,9)	10,2 (5,7–14,7)	5,6

- T2, FLAIR и DWI, – 1 раз в 6 мес при AJCV < 1,5 и каждые 3 мес при AJCV > 1,5.
5. Пациентам, ранее получавшим иммуносупрессанты при терапии более 2 лет, ежегодно выполняется МРТ с контрастированием, МРТ по сокращенному протоколу, включающему режимы T2, FLAIR и DWI, – каждые 6 мес при AJCV < 1,5 и каждые 3 мес при AJCV > 1,5.
 6. При подозрении на ПМЛ после выполнения МРТ для ранней диагностики асимптомного течения рекомендуется определение ДНК JCV в цереброспинальной жидкости [21].

Таким образом, основными подходами по оптимизации риска развития ПМЛ является определение AJCV, а также мониторинг МРТ головного мозга. Кроме того, активно проводится поиск альтернативных биомаркеров, чувствительных к определению риска ПМЛ у разных категорий пациентов.

В недавнем исследовании [35] авторы предположили, что отношение CD4⁺/CD8⁺ Т-клеток может явиться биомаркером риска ПМЛ при лечении натализумабом. Обнаружена корреляция между титром AJCV, числом лейкоцитов и лимфоцитов [36]. Число лейкоцитов и лимфоцитов увеличивалось на фоне лечения натализумабом, в то время как уровень CD3⁺ и CD4⁺ снижался, а уровень CD8⁺ оставался без изменений. Отмечено, что отношение CD4⁺/CD8⁺ снижается в течение длительной (2 года и более) терапии натализумабом, а у пациентов с ПМЛ данное отношение увеличивается пропорционально титру AJCV. Таким образом, повышение отношения CD4⁺/CD8⁺ у пациентов, получающих натализумаб, может являться сигналом о повышенном риске развития ПМЛ [36].

Также возможным маркером риска ПМЛ является уровень антигена CD11a (α-цепь лимфоцитарного функционального антигена 1) на CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках, снижение экспрессии которых через 2 года терапии натализумабом ассоциируется с повышением частоты дебюта ПМЛ [37].

В качестве предиктора ПМЛ активно рассматривается маркер CD62L (L-селектин) – молекула клеточной адгезии, присутствующая на мембранах Т-лимфоцитов. L-селектин играет важную роль в инициации каскада адгезии и роллинге лейкоцитов вдоль эндотелия сосудов [38]. При РС повышается уровень растворимых форм селектинов в крови и цереброспинальной жидкости. Недавно было показано, что при терапии натализумабом у пациентов снижается численность CD4⁺ Т-клеток, экспресси-

рующих L-селектин, по сравнению с пациентами с РС, не получающими терапию, и здоровыми добровольцами [39, 40]. Снижение уровня L-селектина на поверхности активированных Т-клеток препятствует их возвращению в периферические лимфатические узлы. Значительное снижение доли CD4⁺ Т-клеток, экспрессирующих CD62L, было ассоциировано с более высоким риском развития ПМЛ [39, 40]. В то же время результаты других исследований ставят под сомнение надежность применения L-селектина в качестве биомаркера ПМЛ [41]. Также в роли маркера рассматриваются субпопуляции клеток CD34⁺ и CD19⁺, в которых, по данным некоторых исследований, отмечается повышенная вирусная нагрузка JCV на фоне терапии натализумабом [19]. Однако ни один из вышеуказанных потенциальных биомаркеров еще не применяется в клинической практике.

Несмотря на то что большинство случаев ПМЛ зарегистрировано на фоне терапии натализумабом, есть сообщения о развитии ПМЛ у пациентов с РС спустя месяц и более после прекращения лечения. Так, из 566 подтвержденных случаев ПМЛ по состоянию на середину 2015 г., данные о сроке ее начала известны для 555 случаев (98%). При этом 13% из них развились более чем через 4 нед после последней инфузии препарата [21]. Известно, что ПМЛ может развиться после прекращения терапии натализумабом без признаков ее наличия на момент отмены терапии. В связи с этим обычно рекомендуется продолженный мониторинг состояния пациента в течение 6 мес после отмены препарата, при этом целесообразно информировать пациента о возможных рисках и проводить МРТ с контрастированием при необходимости в течение 6 мес после прекращения терапии натализумабом.

В начале 2018 г. в Перми был зафиксирован первый случай развития ПМЛ в России у пациента с РС, получающего лечение натализумабом [42]. Исход данного случая оказался летальным, что было связано с рядом факторов, в первую очередь, с недостаточной информированностью пациента и его семьи о рисках побочных эффектов на фоне получаемых препаратов и низкой приверженностью пациента соблюдению врачебных рекомендаций. Описанные выше особенности развития ПМЛ и анализ указанного случая [42] демонстрирует необходимость строгого выполнения рекомендаций Европейского медицинского агентства по оптимизации риска ПМЛ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.**

Список литературы/References

1. Zavalishin I.A., Zakharova M.N. [Multiple sclerosis: results and perspectives of the study]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1982; 82(2): 161–167. (In Russ.)
2. Zavalishin I.A., Zakharova M.N., Zhuchenko T.D., Peresedova A.V. [Etiology and pathogenesis of multiple sclerosis]. In: Zavalishin I.A., Golovkin V.I. (eds.) *Rasseyannyy skleros. Izbrannye voprosy teorii i praktiki* [Multiple Sclerosis. Selected issues of theory and practice]. Moscow: Ministry of Health of Russia, Research center of neurology, RAMS, 2000: 537–579. (In Russ.)
3. Bisaga G.N., Kovalenko A.V., Isayeva G.E. et al. [The use of mesenchymal stem cells in optic atrophy in patients with multiple sclerosis: a pilot study]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2017; 11(2): 26–31. (In Russ.)
4. Ryabtseva M.S., Negudova N.P., Batuashvili T.A., Simutenko L.V. [Experimental evaluation of bioequivalence of original and reproduced peptide preparations in multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 39–44. (In Russ.)
5. Votintseva M.V., Petrov A.M., Stolyarov I.D. [Drugs based on monoclonal antibodies: the present and the future in the treatment of multiple sclerosis (based on the materials of the 32nd Congress of the European Committee for the Treatment and Research of Multiple Sclerosis –ECTRIMS)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2017; 11(2): 83–88. (In Russ.)
6. Zakharova M.N., Logunov D.Yu., Kochergin I.A., Bakulin I.S. [Endogenous retroviruses: from basic research to etiotropic therapy for multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(4): 49–53. (In Russ.)
7. Zakharova M.N. Lipid myelin. In: Multiple sclerosis. Selected questions of theory and practice. In: Zavalishin I.A., Golovkin V.I. (eds.) *Rasseyannyy skleros. Izbrannye voprosy teorii i praktiki* [Multiple Sclerosis. Selected issues of theory and practice]. Moscow: Ministry of Health of Russia, Research center of neurology, RAMS, 2000: 69–96. (In Russ.)
8. Boyko A.N., Lash N.Yu., Sharanova S.N. et al. A comparative placebo-controlled clinical trial of the efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in

- patients with relapsing multiple sclerosis: the results of the first year of follow-up. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2016; 10(2): 61–62. (In Russ.)
9. Korzhova Yu.E., Vorobyova A.A., Ivanova M.V. et al. A comparison of the efficacy of natalizumab or fingolimod as second-line drugs in patients with multiple sclerosis. *Medica mente. Lechim s'utom* 2016; (1): 63–66. (In Russ.)
10. Hallervorden J. Eigenartige und nicht rubrizierbare prozesse. In: Bumke O. (ed.) *Handbuch der Geisteskrankheiten, Die Anatomie der Phychosen*. Berlin: Springer; 1930; 2: 1063–1107.
11. Astrom K.E., Mancell E.L., Richardson E.P.J. Progressive multifocal encephalopathy: A hitherto unrecognized complication of chronic lymphocytic leukemia and lymphoma. *Brain* 1958; 81: 99–111. PMID: 13523006.
12. ZuRhein G.M., Chou S.M. Particles resembling papova-virus in human cerebral demyelinating disease. *Science* 1965; 148: 1477–1479. PMID: 14301897.
13. ZuRhein G.M. Association of papova-virions with a human demyelination disease (progressive multifocal leukoencephalopathy). *Prog Med Virol* 1969; 11: 185–248. PMID: 4906870.
14. Padgett B.L., Walker D.L., ZuRhein G.M. et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257–1260. PMID: 4104715.
15. Frisque R.J., Bream G.L., Cannella M.T. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol* 1984; 51: 458–469. PMID: 6086957.
16. Gardner S.D., Feild A.M., Colleman D.V., Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971. 1: 1253–1257. PMID: 4104714.
17. Knowles W.A. Discovery and epidemiology of the human polyomavirus BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol* 2006; 577: 19–45. DOI: 10.1007/0-387-32957-9_2. PMID: 16626025.
18. Reid C.E., Li H., Sur G. et al. Sequencing and analysis of JC virus DNA from natalizumab-treated PML patients. *J Infect Dis* 2011; 204: 237–244. DOI: 10.1093/infdis/jir256. PMID: 21673034.
19. Warnke C., Adams O., Kieseier B. Relevance of CD34+ cells as a reservoir for JC virus in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1192. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1858. PMID: 25200546.
20. Zakharova M.N. [Progressive multifocal leukoencephalopathy (literature review)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2012; 112(9-2): 29–33. (In Russ.)
21. Physician Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis patients on TYSABRI Therapy. European Medicines Agency. 2016. <https://www.medicines.org.uk/emc/mmm/1199/Document>
22. Carrillo-Infante C., Richman S., Yu B. et al. Functional and survival outcomes of asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy in natalizumab-treated multiple sclerosis patients: 2015 update. *ECTRIMS Online Library* 2016; EP1528.
23. Power C., Gladden J.G., Halliday W. et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology* 2000; 54: 743–746. PMID: 10680816.
24. Antinori A., Ammassari A., Giancola M.L. et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001; 7: 323–328. DOI: 10.1080/13550280152537184. PMID: 11517411.
25. Garcia-Suarez J., de Miguel D., Krsnik I. et al. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol* 2005; 80: 271–281. DOI: 10.1002/ajh.20492. PMID: 16315252.
26. Clavel G., Moulignier A., Semerano L. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatoid arthritis treatments. *Joint Bone Spine*. 2017; 84: 671–675. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.03.002. PMID: 28323224.
27. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3761–3765. DOI: 10.1002/art.24966. PMID: 19950261.
28. Asztely F., Gilland E., Wattjes M.P., Lycke J. Rituximab treatment did not aggravate ongoing progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2015; 353: 155–157. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.010. PMID: 25908254.
29. Carson K.R., Evens A.M., Richey E.A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports Project. *Blood* 2009; 113: 4834–4840. DOI: 10.1182/blood-2008-10-186999. PMID: 19264918.
30. Ho P.R., Koendgen H., Campbell N. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925–933. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30282-X. PMID: 28969984.
31. Mills E.A., Mao-Draayer Y. Understanding progressive multifocal leukoencephalopathy risk in multiple sclerosis patients treated with immunomodulatory therapies: a bird's eye view. *Front Immunol* 2018; 9: 138. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00138. PMID: 29456537.
32. Gusev E.I., Gekht A.B. (eds.). *Vserossiyskoye obshchestvo nevrologov. Klinicheskiye rekomendatsii. Rasseyannyy skleroz [Russian Society of Neurologists. Clinical recommendations. Multiple sclerosis]*. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2018. 129 p. (In Russ.)
33. Motte J., Kneiphof J., Straßburger-Krogias K. et al. Detection of JC virus archetype in cerebrospinal fluid in a MS patient with dimethylfumarate treatment without lymphopenia or signs of PML. *J Neurol* 2018; 265: 1880–1882. DOI: 10.1007/s00415-018-8931-7. PMID: 29948248.
34. Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–1880. DOI: 10.1056/NEJMoa1107829. PMID: 22591293.
35. Carotenuto A., Scalia G., Ausiello F. et al. CD4/CD8 ratio during natalizumab treatment in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2017; 309: 47–50. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.05.006. PMID: 28601287.
36. Iannetta M., Zingaropoli M.A., Bellizzi A. et al. Natalizumab affects T-cell phenotype in multiple sclerosis: implications for JCV reactivation. *PLoS One* 2016; 11: e0160277. DOI: 10.1371/journal.pone.0160277. PMID: 27486658.
37. Jilek S., Mathias A., Canales M. et al. Natalizumab treatment alters the expression of T-cell trafficking marker LFA-1 α -chain (CD11a) in MS patients. *Mult Scler* 2014; 20: 837–842. DOI: 10.1177/1352458513513208. PMID: 24258149.
38. Savage N.D., Harris S.H., Rossi A.G. et al. Inhibition of TCR-mediated shedding of L-selectin (CD62L) on human and mouse CD4+ T cells by metalloproteinase inhibition: analysis of the regulation of Th1/Th2 function. *Eur J Immunol* 2002; 32: 2905–2914. DOI: 10.1002/1521-4141(200210)32:10<2905::AID-IMMU2905>3.0.CO;2-6. PMID: 12355444.
39. Basnyat P., Hagman S., Kolasa M. et al. Association between soluble L-selectin and anti-JCV antibodies in natalizumab-treated relapsing-remitting MS patients. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 334–338. DOI: 10.1016/j.msard.2015.06.008. PMID: 26195052.
40. Schwab N., Schneider-Hohendorf T., Posevitz V. et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2013; 81: 865–871. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a351fb. PMID: 23925765.
41. Lieberman L.A., Zeng W., Singh C. et al. CD62L is not a reliable biomarker for predicting PML risk in natalizumab-treated R-MS patients. *Neurology* 2016; 86: 375–381. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002314. PMID: 26718566.
42. Zakharova M.N., Lysogorskaia E.V., Trushnikova T.N., Zhelmin A.V. [The case of development of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis on the background of taking natalizumab]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2018; 8(2): 106–108. (In Russ.)

Поступила/Received 23.05.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Захарова Мария Николаевна – д.м.н., рук. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Лысогорская Елена Владимировна – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Иванова Мария Васильевна – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Кочергин И.А. – асп. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Коржова Юлия Евгеньевна – м.н.с. научно-консультативного отд. с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Marya N. Zakharova, D. Sci. (Med.), Head of the 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Elena V. Lysogorskaia, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marya V. Ivanova, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Ivan V. Kochergin, PhD student, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Yulia E. Korzhova, research associate, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia