

Натализумаб-ассоциированная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у пациентов с рассеянным склерозом: пути снижения риска, тактика ведения и возможности последующей иммунорегуляции

Н.В. Хачанова¹, А.Н. Бойко^{1,2}, М.В. Шумилина³, И.В. Смагина⁴, Н.А. Малкова^{5,6}, С.А. Сиверцева⁷, Е.В. Попова^{1,8}, Т.И. Хайбуллин⁹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия;

⁶ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

⁷АО «Медико-санитарная часть „Нефтяник“, Тюмень, Россия;

⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

⁹ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань, Россия

Риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) является одним из факторов, ограничивающих широкое применение натализумаба (НТЗ). В качестве стратегии потенциального снижения частоты НТЗ-ассоциированной ПМЛ при сохранении высокой эффективности терапии в дополнение к широко используемой стратификации риска, основанной на индексе антител к JC-вирусу и длительности терапии, было предложено введение НТЗ с расширенным интервалом дозирования. В отношении эффективности плазмафереза, в случае подтверждения диагноза ПМЛ, существуют разные мнения. Наиболее сложным решением является дальнейшая тактика ведения пациентов, перенесших ПМЛ, и выбор последующей терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, натализумаб, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, плазмаферез, расширенные интервалы дозирования.

Адрес для корреспонденции: 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10. E-mail: voroba.nat@mail.ru. Хачанова Н.В.

Для цитирования: Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Шумилина М.В., Смагина И.В., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Попова Е.В., Хайбуллин Т.И. Натализумаб-ассоциированная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у пациентов с рассеянным склерозом: пути снижения риска, тактика ведения и возможности последующей иммунорегуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 46–53.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.7

Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: risk reduction, management and possibilities for subsequent immunoregulation

Natalia V. Khachanova¹, Alexey N. Boyko^{1,2}, Maria V. Shumilina³, Inna V. Smagina⁴, Nadezhda A. Malkova^{5,6}, Stella A. Sivertseva⁷, Ekaterina V. Popova⁸, Timur I. Khaibullin⁹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia;

⁴Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

⁵Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁶State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;

⁷Health Unit «Neftyanik», Tyumen, Russia;

⁸City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;

⁹Republican Clinical Neurological Center, Kazan, Russia

The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is one of the factors limiting the widespread use of natalizumab (NTZ). As a strategy for potentially reducing the frequency of the NTZ-associated PML, while maintaining the high therapy efficacy, in addition to the widely-used risk stratification strategy based on anti-JC virus antibody index and therapy duration, we propose the administration of NTZ with an extended dosing interval. Opinions vary on the effectiveness of plasmapheresis in confirmed cases of PML. The most challenging problem is how to manage patients, who develop PML, and what MS disease-modifying therapy should be considered for the subsequent use.

Keywords: multiple sclerosis, natalizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy, plasmapheresis, extended dosing intervals.

For correspondence: 127015, Russia, Moscow, Pistoovaya str., 10. E-mail: voroba.nat@mail.ru. Khachanova N.V.

For citation: Khachanova N.V., Boyko A.N., Shumilina M.V., Smagina I.V., Malkova N.A., Sivertseva S.A., Popova E.V., Khaibullin T.I. [Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: risk reduction, management and possibilities for subsequent immunoregulation]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 46–53. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.7

Введение

Современные подходы к терапии агрессивного или быстро прогрессирующего рассеянного склероза (РС) направлены на раннее назначение высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), для быстрого достижения контроля над активностью заболевания и предотвращения раннего накопления неврологического дефицита [1]. Одним из ПИТРС, широко назначаемым подобным пациентам, является натализумаб (НТЗ). Благодаря механизму действия НТЗ достигается быстрое подавление нарушенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), уменьшение радиологической активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и выраженное снижение частоты обострений [2, 3]. Тем не менее необходимо помнить о том, что лечение НТЗ ассоциируется с риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [4]. Оценка риска ПМЛ является очень важным этапом фармаконадзора, а также принятия взвешенного решения начала и продолжения терапии со стороны как лечащего врача, так и пациента.

Возможности снижения риска ПМЛ

ПМЛ — подострое прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), связанное с поражением олигодендроцитов и астроцитов JC-вирусом (JCV) [5]. Для ПМЛ характерно поражение субкортикального (юстакортикального) и глубинного белого вещества полушарий большого мозга, а также вовлечение коркового и глубокого серого вещества головного мозга [6]. Поражение коркового серого вещества зафиксировано у 50% пациентов с ПМЛ на доклинической стадии [6]. В апреле 2016 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) опубликовало обновленную стратификацию риска ПМЛ, согласно которой пересмотрен план управления рисками и выработаны четкие рекомендации

по ведению пациентов, получающих НТЗ [7–9]. ПМЛ вызывается оппортунистической инфекцией, которая почти исключительно связана с иммуносупрессией. Хотя точные биологические механизмы формирования повышенного риска ПМЛ не достаточно поняты, некоторые исследователи полагают, что препарат обладает уникальными характеристиками, вероятно, изменяющими надзорную функцию собственной иммунной системы в ЦНС, что позволяет JCV закрепиться в мозге и при определенных обстоятельствах вызвать ПМЛ [10, 11].

Наличие анти-JCV антител (АТ) у пациентов с РС, получающих НТЗ, — хорошо изученный фактор риска ПМЛ. Однако он имеет наибольшую ценность в стратификации риска, когда положительный результат анализа используется в комбинации с другими идентифицированными факторами риска. В связи с этим, согласно рекомендациям ЕМА, анализ сыворотки крови на наличие анти-JCV АТ с определением индекса анти-JCV АТ необходимо выполнить всем новым пациентам в течение первого месяца терапии [8]. Пациенты с индексом анти-JCV АТ ≤ 1,5 обладают более низким риском ПМЛ по сравнению с общей популяцией серопозитивных пациентов, а для пациентов с индексом анти-JCV АТ ≤ 0,9 риск составляет 0,1/1000 пациентов в течение 2 лет терапии и остается низким при продолжении терапии в течение 4 лет и более [9]. В случае серопозитивного статуса анти-JCV АТ после 24 инфузий НТЗ необходимо повторно провести исследование индекса анти-JCV АТ для правильной оценки риска и принятия решения о возможности продолжения терапии. Повышенный риск НТЗ-ассоциированной ПМЛ также связан с увеличением продолжительности лечения и значительно повышается у пациентов, получающих терапию НТЗ более 2 лет при значениях индекса анти-JCV АТ > 1,5 [8].

Еще одним независимым фактором, повышающим риск развития НТЗ-ассоциированной ПМЛ, является предшествующая иммуносупрессивная терапия вне зависимо-

сти от препарата, дозы, длительности терапии и сроков ее окончания [4]. Таким образом, риск ПМЛ выше у JCV-позитивных пациентов с индексом анти-JCV AT > 1,5, после 24 инфузий НТЗ, и у тех, кто ранее получал иммуносупрессивную терапию [8, 12]. При этом даже у серонегативного на момент исследования пациента имеется риск развития ПМЛ из-за возможной сероконверсии, поэтому таким пациентам исследование на статус анти-JCV AT следует проводить каждые 6 мес терапии НТЗ [8].

В ранней диагностике ПМЛ большое значение имеет регулярное клиническое наблюдение, оптимально с тестированием когнитивных функций, для исключения ранних проявлений ПМЛ. Однако решающий вклад в диагностику ПМЛ вносит визуализация головного мозга [5]. Чувствительность МРТ при выявлении очагов ПМЛ сделала его методом выбора в мониторинге пациентов с РС, получающих НТЗ и относящихся к группе повышенного риска, для раннего выявления ПМЛ [13]. Интересными представляются данные ретроспективного анализа размеров очагов ПМЛ, частоты МРТ контроля и исходов в итальянской когорте пациентов с НТЗ-ассоциированной ПМЛ: пациенты, которым МРТ проводилось не реже одного раза в 4 мес, имели меньший объем поражения (медиана: 664 (392–963) против 2567 мм³ (883–3583); $p=0,006$) и страдали меньшей степенью инвалидности по сравнению с теми, кому МРТ проводилось реже [14].

В соответствии с рекомендациями ЕМА, МРТ головного мозга серонегативным пациентам или пациентам с индексом анти-JCV AT < 1,5, находящимся на терапии НТЗ менее 2 лет, должно проводиться не реже 1 раза в год по расширенному протоколу с контрастным усилением; пациентам с индексом анти-JCV AT > 1,5 и длительностью терапии НТЗ более 2 лет МРТ головного мозга следует проводить каждые 3–6 мес по сокращенному протоколу [8]. Возможно, пациентам с индексом анти-JCV AT > 1,5, получающим НТЗ менее 2 лет, МРТ головного мозга также следует проводить каждые 6 мес по сокращенному протоколу. Однако в случае выявления изменений, которые могут соответствовать ПМЛ, протокол МРТ должен быть расширен и включать постконтрастные T1-взвешенные изображения с целью выявления характерных проявлений, а также возможного существования ПМЛ и воспалительного синдрома восстановления иммунитета [9].

МРТ также внесла свой вклад в наше понимание клинических стадий ПМЛ, которые зависят от степени поражения головного мозга и состояния иммунного ответа на оппортунистическую инфекцию. Результаты ретроспективного анализа пациентов с ПМЛ, которым часто проводилась МРТ головного мозга, показали, что поражение вещества мозга развивается за несколько месяцев до появления симптомов [15]. Ретроспективный анализ МРТ-изображений 41 пациента с ПМЛ показал, что очаги ПМЛ выявлялись в доклинической стадии уже у 32 (78%) пациентов; объем очага увеличивался на 62,8% каждый месяц «предиагностической» стадии, длительность которой составляла $150,8 \pm 74,9$ дня; выявляемые изменения, характерные для ПМЛ, уже наблюдались до 24-го месяца терапии у 31,7% пациентов [16].

Раннее выявление атипичного очага на МРТ, отличающегося по сигнальным характеристикам от очагов РС, до появления развернутой клинической картины ПМЛ позволило говорить об «асимптомной» ПМЛ [16–18]. Важно

понимать, что МРТ-картина поражения головного мозга при ПМЛ активно «развивается» при повторной визуализации, либо потому что болезнь, вызванная JCV, прогрессирует, либо потому что иммунный ответ, контролирующей инфекцию, приводит к эволюции характеристик изображения. Таким образом, отсутствие динамики касательно размеров очагов на повторной МРТ помогает исключить ПМЛ, в то время как увеличение в размерах атипичного очага на последующей МРТ согласуется с диагнозом ПМЛ. Тем не менее ПМЛ не может быть подтверждена без дополнительного вирусологического анализа цереброспинальной жидкости на ДНК JCV [5]. Лечащим врачам при МРТ-мониторинге для исключения «асимптомной» ПМЛ рекомендуется информировать радиологов о том, что МРТ проводится не только для оценки эффективности терапии, но и в целях обеспечения ее безопасности. Радиологам всегда следует проявлять настороженность в отношении ПМЛ при обследовании пациентов, получающих НТЗ.

Благодаря накопленному клиническому опыту известно, что после прекращения терапии НТЗ клиническая активность наблюдается у 9–80% пациентов и достигает пика через 4–7 мес, тогда как возобновление радиологической активности наблюдается у 7–87% пациентов, начиная с 6-й недели после отмены препарата [19, 20]. Это время может указывать на то, что насыщение рецепторов НТЗ в большей степени связано с механизмом его действия, чем с концентрацией НТЗ в сыворотке крови [21].

Фармакологический анализ выявил нелинейную фармакокинетику НТЗ, в результате чего рекомендованная фиксированная доза 300 мг вводится внутривенно капельно каждые 4 нед и обеспечивает непрерывное максимальное насыщение $\alpha 4\beta 1$ -интегринового рецептора [22]. Считается, что 80% насыщение рецептора обеспечивает оптимальный иммуносупрессивный эффект в ЦНС для лечения РС [23]. После однократного введения НТЗ концентрация в сыворотке крови быстро повышается, а затем наступает длительная заключительная фаза, в течение которой концентрация в сыворотке крови снижается до значений около 3 мкг/мл в течение 4 нед [22]. Полная десатурация рецепторов, определяемая как насыщение ниже 50%, происходит более чем через 8 нед после введения препарата, когда концентрация НТЗ в сыворотке крови ниже 1 мкг/мл [24, 25]. Спустя 12 мес терапии у подавляющего большинства пациентов уровень НТЗ превышает 10 мкг/мл на момент следующей инфузии, что может привести к насыщению рецепторов, достигающему почти 100% [23, 26, 27].

Предлагались различные стратегии для минимизации риска как ПМЛ при продолжении терапии НТЗ после 24 инфузий, так и возобновления активности у JCV-позитивных пациентов с РС в случае ее прекращения. В числе таких стратегий было предложено расширение интервала дозирования (РИД) НТЗ от 6 до 8 нед [28–30]. Гипотеза РИД основана на том, что менее частое дозирование НТЗ может привести к субмаксимальному насыщению рецепторов $\alpha 4\beta 1$ -интегрина, адекватному для того, чтобы исключить проникновение аутореактивных Т-клеток в ЦНС (РС-протективный эффект), но не менее достаточному для того, чтобы у нормальных лимфоцитов была возможность предотвратить JCV-инфицирование мозга (ПМЛ-протективный эффект) [28].

С использованием данных регистра TOUCH® была проведена оценка риска ПМЛ у пациентов, получавших терапию

НТЗ в стандартном интервале дозирования (СИД) и РИД [31]. Средний интервал между введениями препарата для СИД был принят в диапазоне от 3 до 5 нед, а для РИД — от 5 до 12 нед. В анализ были включены только пациенты с положительным статусом анти-JCV AT, пациенты с интервалом дозирования <3 нед или >12 нед были исключены.

В работе проводилось несколько видов анализа:

- 1) оценка влияния истории применения НТЗ в последние 18 мес терапии на риск ПМЛ (первичный анализ);
- 2) оценка влияния РИД в течение периода лечения (6 последовательных месяцев или ≤ 10 инфузий в год) на риск ПМЛ (вторичный анализ);
- 3) общая оценка влияния РИД на риск развития ПМЛ (третичный анализ).

В ходе первичного анализа была проведена оценка 13 132 случаев применения НТЗ в режиме СИД и 1988 случаев применения НТЗ в режиме РИД; в ходе вторичного анализа была проведена оценка 15 424 случаев в режиме СИД и 3331 случая в режиме РИД; в ходе третичного анализа была проведена оценка 23 168 случаев в режиме СИД и 815 случаев в режиме РИД.

Большинство пациентов, принимавших НТЗ в режиме РИД, до перехода на данный режим дозирования получали лечение в режиме СИД на протяжении более 2 лет [31]. Отношение рисков (ОР) развития ПМЛ, полученное при первичном анализе, составило 0,06 (95% ДИ; 0,01–0,22; $p < 0,001$), при вторичном анализе — 0,12 (95% ДИ; 0,05–0,29; $p < 0,001$), при третичном анализе при применении РИД случаев ПМЛ зарегистрировано не было (логранговый критерий Каплана–Мейера, $p = 0,02$) [32]. С целью изучения влияния РИД на течение РС был проведен ретроспективный обзор 203 пациентов с РС, получавших лечение НТЗ с октября 2006 по декабрь 2009 г. [32]. По усмотрению лечащего врача и по согласованию с пациентом у 91 больного интервал между инфузиями препарата был удлинён с 4 до 5–6 нед. На момент сбора данных 84 пациента получали лечение в течение более 12 мес и 28 пациентов — в течение более 24 мес. Всем пациентам проводилось МРТ головного мозга, результаты которого показали, что отрицательная динамика отмечалась у 8 из 26 пациентов, получавших терапию в режиме СИД, и лишь у 4 из 85 пациентов, получавших терапию в режиме РИД [32].

D. Siosani и соавт. провели оценку клинической и радиологической эффективности по введению НТЗ в режиме РИД во время пострегистрационного применения препарата у пациентов со стабильным течением ремиттирующего РС на фоне не менее 2 лет терапии [33]. Пациенты получали НТЗ с августа 2007 г. по март 2017 г. ($n = 52$ в режиме РИД с 5-недельным интервалом в течение $20,6 \pm 15$ мес; $n = 18$ в режиме РИД с 6-недельным интервалом в течение $18,7 \pm 12$ мес). Пациенты были переведены с режима СИД на режим РИД после стандартного ежемесячного введения препарата в течение 2 лет. Долгосрочные данные по введению НТЗ в режиме РИД продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в среднегодовой частоте обострений, уровню инвалидизации по шкале EDSS, среднему количеству очагов на T2-взвешенных изображениях, подтвердив, что расширенный интервал дозирования НТЗ с интервалами 5 или 6 нед не влияет на клиническую или радиологическую эффективность препарата [33].

R. Vornprezzi и соавт. провели ретроспективный анализ

всех пациентов с РС, получавших НТЗ в двух центрах по лечению РС в США, которым было предложено перейти на режим РИД с введением препарата каждые 6 или 8 нед после завершения 12–24 мес терапии в стандартном режиме дозирования [34]. В общей сложности 361 пациент получал НТЗ в течение 22 ± 13 мес (минимальная продолжительность 6 мес), из которых 96 пациентов получали НТЗ в режиме РИД в течение 20 ± 11 мес (минимальная продолжительность 6 мес). На протяжении всего периода исследования не было зарегистрировано значимых различий в среднегодовой частоте обострений между пациентами, получавшими НТЗ в режиме РИД или СИД [34].

Несколько фармакодинамических и фармакокинетических исследований с РИД НТЗ показали, что при использовании СИД НТЗ его концентрация в сыворотке крови возрастала даже после первых 6 мес лечения, а особенно высокие концентрации чаще наблюдались при его длительном применении. Удлинение интервала между введениями препарата с 31 до 48 дней эффективно снижало концентрацию НТЗ в сыворотке крови и, по-видимому, также уменьшало нарастание концентрации с течением времени, которое наблюдалось при использовании СИД [35, 36].

Поскольку представленные данные были получены в рамках пострегистрационных когортных исследований, то переход с СИД на РИД с введением НТЗ каждые 5–6 нед можно рассматривать как вариант ведения пациентов, завершивших 2-летний курс терапии, но желающих продолжить лечение. Кроме того, переход на РИД может быть использован у серопозитивных пациентов с индексом анти-JCV AT > 1,5, получивших 12 инфузий НТЗ и более. В настоящее время проводится рандомизированное открытое контролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости НТЗ в режиме РИД (NCT03689972; clinicaltrials.gov).

Тактика ведения пациента с ПМЛ и возможности последующей иммунорегуляции

Специфической анти-JCV-терапии для лечения ПМЛ в настоящее время не существует. Летальность от НТЗ-ассоциированной ПМЛ составляет около 24% [37, 38]. Пожилой возраст, высокая инвалидность до развития ПМЛ, большое количество копий JCV в цереброспинальной жидкости, результаты МРТ, согласующиеся с мультифокальным повреждением головного мозга, и худшие баллы по шкале Карнофски на момент диагностики ПМЛ являются предикторами плохого исхода [39].

На сегодняшний день нет единого мнения о том, как бороться с ПМЛ, главным образом, из-за отсутствия проспективных исследований по лечению и недостатка ретроспективных исследований, направленных на изучение роли различных методов терапии ПМЛ [40, 41]. В случае НТЗ-ассоциированной ПМЛ быстрое прерывание лечения считается обязательным для восстановления иммунного надзора, что имеет решающее значение для выживания [40]. Хотя эффективность плазмафереза (ПФ) и оптимальная схема лечения никогда систематически не изучались, стандартной практикой для ускорения клиренса НТЗ, биологическая активность которого в противном случае сохранялась бы до 3 мес после последней инфузии, стало применение именно высокообъемного ПФ [24, 42]. Несмотря на то, что благодаря ПФ происходит быстрое очищение плазмы крови от препарата, ПФ может вызывать чрезмерно быстрое восстановление иммунного надзора в ЦНС, ухудшая

в итоге клиническое течение ПМЛ и воспалительное поражение головного мозга, повышая вероятность развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) [41].

В ретроспективном анализе публикаций о 219 случаях НТЗ-ассоциированной ПМЛ, из которых 184 (84%) пациентам был проведен ПФ (ПФ+), снижение летального риска или вероятности неблагоприятных исходов не отмечено [43]. С другой стороны, в исследуемой когорте было выявлено 13 асимптомных пациентов на момент диагностики ПМЛ, при этом 8 был проведен ПФ (информация по 1 пациенту отсутствовала). Анализ исходов в этой «асимптомной» подгруппе показал, что 5 из пролеченных ПФ пациентов оставались бессимптомными, в то время как состояние 3 пациентов ухудшилось, как и у 4 пациентов, которым ПФ не проводился (ПФ-). Летальных исходов в «асимптомной» подгруппе не было. В работе также отмечено, что у 80% пациентов как в группе ПФ+, так и в группе ПФ-, развился ВСВИ. Интервал между диагностикой ПМЛ и появлением ВСВИ был почти в 2 раза короче у пациентов с ПФ+ (27,5 дня) по сравнению с пациентами ПФ- (45 дней) ($p=0,14$), однако сравнение тяжести ВСВИ в подгруппах не проводилось [43]. Таким образом, несмотря на общий анализ, который не показал положительного влияния ПФ на исходы ПМЛ, исключить гипотезу о преимуществах ПФ в подгруппе пациентов, у которых восстановление иммунитета, индуцированное ПФ, является защитным, а не деструктивным, однозначно нельзя. И наоборот, более медленное восстановление иммунокомпетентности после отмены НТЗ (без проведения ПФ) может быть более перспективной стратегией у пациентов с распространенной инфекцией на момент постановки диагноза ПМЛ, учитывая повышенный риск ВСВИ, связанный с ПФ, и длительный интервал между инфицированием олигодендроцитов и их лизисом [43]. Однако, по мнению K. Tyler с соавт., проведенный анализ не учел, что выбор в пользу ПФ не был рандомизированным, а проводился по усмотрению лечащего врача; пациенты, которым не проводился ПФ, имели меньшее число ДНК-копий JCV в ЦСЖ, и у них был другой паттерн лейкоэнцефалопатии на МРТ по сравнению с теми, кому был проведен ПФ [44]. Кроме того, помимо ПФ, пациенты этой подгруппы получали дополнительно терапию мефлохином или мифтазапином, которые хотя и не обладают доказанным эффектом против ПМЛ, но могут повлиять на ее исход [44].

В другом ретроспективном исследовании итальянской когорты пациентов с ПМЛ, находившихся под наблюдением в течение 12 мес после установления диагноза, проводился анализ влияния ПФ и времени применения стероидов (профилактически или с лечебной целью) на долгосрочное течение ПМЛ и развитие ВСВИ [45]. Результаты показали, что проведение ПФ не ассоциировалось с задержкой развития ПМЛ-ВСВИ ($OR=1,05$; $p=0,92$), но после появления ВСВИ его продолжительность была значительно больше у пациентов, перенесших ПФ (101 у ПФ+ против 54 дней у ПФ- пациентов; $p=0,028$). Профилактическое применение стероидов при сравнении с терапевтическим использованием не ассоциировалось с задержкой развития ВСВИ ($OR=0,67$; $p=0,39$) или его продолжительностью ($p=0,95$). Но у пациентов, получивших стероиды профилактически, наблюдалось более значимое нарастание уровня EDSS во время ПМЛ по сравнению с пациентами, пролеченными стероидами во время развития ВСВИ [45]. Авторы сделали заключение, что полученные данные не свидетельствуют

в пользу ПФ при диагностике ПМЛ, а профилактическое назначение стероидов с целью предупреждения развития ВСВИ негативно влияет на долгосрочное течение инвалидности. Таким образом, по нашему мнению, решение о проведении ПФ следует принимать в зависимости от тяжести состояния пациента, уровня вирусологической нагрузки в цереброспинальной жидкости, МРТ-картины ПМЛ и времени после последней инфузии НТЗ. Профилактическое назначение стероидов не показано, целесообразно проводить частый МРТ-мониторинг за развитием радиологических признаков ПМЛ и своевременную диагностику начала и течения ВСВИ с целью ранней диагностики появления объемного воздействия (отека) для инициации стероидной терапии. Другие методы терапии ПМЛ продолжают изучаться [46, 47].

Выбор последующей терапии ПИТРС у пациентов с РС, перенесших ПМЛ, является сложной задачей и остается предметом дискуссий. Поскольку НТЗ показан пациентам с высокой активностью РС, то в среднем через 7 мес после диагностики ПМЛ примерно у 50% пациентов возобновляется активность РС [48].

В настоящее время имеются единичные описания клинических случаев подбора ПИТРС у пациентов с перенесенной ПМЛ. E. Maillart и соавт. [49] описали 23 случая НТЗ-ПМЛ, когда пациентам после ПМЛ была назначена терапия ПИТРС. Препаратами первого выбора были глатирамера ацетат ($n=10$), диметилфумарат ($n=3$), интерферон- β -1a ($n=4$), финголимод ($n=3$), интерферон- β -1b ($n=3$). Среднее время инициации терапии ПИТРС составило 7,43 мес после прекращения НТЗ. Клинического ухудшения симптомов ПМЛ, оцениваемого по стабильности EDSS на последнем этапе наблюдения, не наблюдалось (изменение EDSS $-0,2$ балла); во время последующего наблюдения летальных исходов не было. На фоне терапии финголимодом и диметилфумаратом на протяжении периода наблюдения обострения отсутствовали. У 3 пациентов, получавших глатирамера ацетат в качестве первого лечения, наблюдалась стойкая радиологическая активность РС через 18 мес, а у 1 пациента эта активность сохранялась и через 12 мес после перехода на финголимод. Анализ динамики размеров очагов ПМЛ показал, что в 13 случаях отмечалось их уменьшение и в 10 случаях — стабилизация, контрастного усиления не наблюдалось.

Еще два случая назначения финголимода после НТЗ-ПМЛ описаны французскими коллегами [50]. В обоих случаях после ПМЛ-ВСВИ у пациентов развилось обострение РС, послужившее основанием для начала терапии препаратами интерферона- β спустя 4 и 5 мес после диагностики ПМЛ. У обоих пациентов на фоне терапии наблюдалась клиническая активность, в связи с чем через 16 и 9 мес соответственно пациенты были переведены на финголимод. В течение 14 и 19 мес наблюдения у пациентов обострений и ухудшений МРТ-характеристик очагов ПМЛ не было, однако у одного больного отмечалось появление 3 новых T2-очагов [50].

Две другие публикации описывают проведение терапии ритуксимабом у пациентов, перенесших ПМЛ [51, 52]. В обоих случаях после ПМЛ-ВСВИ у пациентов наблюдалось возобновление активности РС с нарастанием неврологического дефицита, приведшее к назначению сначала финголимода, а затем проведения инфузий ритуксимаба. Длительное наблюдение в 1 из случаев на протяжении 26

мес с проведением в общей сложности 8 инфузий ритуксимаба продемонстрировало отсутствие как реактивации ПМЛ, так и проявлений клинической и радиологической активности РС [52].

Таким образом, использование высокоэффективного препарата НТЗ в лечении высокоактивных и быстропрогрес-

сирующих форм РС обосновано клиническим течением РС, но требует тщательного соблюдения новых требований фармаконадзора, включая клинико-МРТ-мониторинг для снижения риска развития ПМЛ.

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

Список литературы

- Díaz C., Zarco L., Rivera D.M. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 215–224. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039. PMID: 30822617.
- Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397. PMID: 16510744.
- Miller D., Soon D., Fernando K. et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68 (17): 1390–401. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260064.77700.f. PMID: 17452584.
- Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1107829. PMID: 22591293.
- Berger J., Aksamit A., Clifford D. et al. PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430–1438. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1. PMID: 23568998.
- Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2013; 19: 1826–1840. DOI: 10.1177/1352458513510224. PMID: 24192217.
- McGuigan C., Craner M., Guadagno J. et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:117–125. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311100EMA. PMID: 28850992.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-risk-brain-infection-pml-tysabri_en.pdf
- Хачанова Н.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П. Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. *ПМЖ* 2017; 13: 3–7.
- Major E.O., Yousry T.A., Clifford D.B. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol* 2018; 17: 467–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30040-1. PMID: 29656742.
- Meira M., Sievers C., Hoffman F. et al. Natalizumab-induced POU2AF1/SpiB upregulation: a possible route for PML development. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e223. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000223. PMID: 27088119.
- Sørensen P., Bertolotto A., Edan G. et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18: 143–152. DOI: 10.1177/1352458511435105. PMID: 22312009.
- Ayzenberg I., Lukas C., Trampe N. et al. Value of MRI as a surrogate marker for PML in natalizumab long-term therapy. *J Neurol* 2012; 259: 1732–1733. DOI: 10.1007/s00415-012-6426-5. PMID: 22289971.
- Scarpazza C., Signoi A., Cosottini M. et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler* 2019; 1352458519854162. DOI: 10.1177/1352458519854162. PMID: 31144589.
- Lindá H., von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol* 2013; 4: 11. DOI: 10.3389/fneur.2013.00011. PMID: 23423248.
- Scarpazza C., Signori A., Prosperini L. et al. Early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal lesion evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 261–267. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319208. PMID: 30389778.
- Fabis-Pedrini M.J., Xu W., Burton J. et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab therapy with treatment. *J Clin Neurosci* 2016; 25: 145–147. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.027. PMID: 26541323.
- McGovern E.M., Hennessy M.J. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *J Neurol* 2013; 260: 665–667. DOI: 10.1007/s00415-012-6759-0. PMID: 23212753.
- Prosperini L., Kinkel R.P., Miravalle A.A. et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1–17. DOI: 10.1177/1756286419837809. PMID: 30956686.
- Fox R.J., Cree B.A., De Sèze J. et al. MS disease activity in RESTORE: A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82: 1491–1498. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000355. PMID: 24682966.

References

- Díaz C., Zarco L., Rivera D.M. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 215–224. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039. PMID: 30822617.
- Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397. PMID: 16510744.
- Miller D., Soon D., Fernando K. et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68 (17): 1390–401. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260064.77700.f. PMID: 17452584.
- Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1107829. PMID: 22591293.
- Berger J., Aksamit A., Clifford D. et al. PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430–1438. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1. PMID: 23568998.
- Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2013; 19: 1826–1840. DOI: 10.1177/1352458513510224. PMID: 24192217.
- McGuigan C., Craner M., Guadagno J. et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:117–125. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311100EMA. PMID: 28850992.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-risk-brain-infection-pml-tysabri_en.pdf
- Khachanova N.V., Davydovskaya M.V., Evdoshenko E.P. Updated risk stratification and risk management plan for Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *RMJ* 2017; 13: 3–7. (In Russ.)
- Major E.O., Yousry T.A., Clifford D.B. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol* 2018; 17: 467–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30040-1. PMID: 29656742.
- Meira M., Sievers C., Hoffman F. et al. Natalizumab-induced POU2AF1/SpiB upregulation: a possible route for PML development. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e223. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000223. PMID: 27088119.
- Sørensen P., Bertolotto A., Edan G. et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18: 143–152. DOI: 10.1177/1352458511435105. PMID: 22312009.
- Ayzenberg I., Lukas C., Trampe N. et al. Value of MRI as a surrogate marker for PML in natalizumab long-term therapy. *J Neurol* 2012; 259: 1732–1733. DOI: 10.1007/s00415-012-6426-5. PMID: 22289971.
- Scarpazza C., Signoi A., Cosottini M. et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler* 2019; 1352458519854162. DOI: 10.1177/1352458519854162. PMID: 31144589.
- Lindá H., von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol* 2013; 4: 11. DOI: 10.3389/fneur.2013.00011. PMID: 23423248.
- Scarpazza C., Signori A., Prosperini L. et al. Early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal lesion evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 261–267. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319208. PMID: 30389778.
- Fabis-Pedrini M.J., Xu W., Burton J. et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab therapy with treatment. *J Clin Neurosci* 2016; 25: 145–147. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.027. PMID: 26541323.
- McGovern E.M., Hennessy M.J. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *J Neurol* 2013; 260: 665–667. DOI: 10.1007/s00415-012-6759-0. PMID: 23212753.
- Prosperini L., Kinkel R.P., Miravalle A.A. et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1–17. DOI: 10.1177/1756286419837809. PMID: 30956686.
- Fox R.J., Cree B.A., De Sèze J. et al. MS disease activity in RESTORE: A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82: 1491–1498. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000355. PMID: 24682966.

21. Wipfler P., Harrer A., Pilz G. et al. Natalizumab saturation: Biomarker for individual treatment holiday after natalizumab withdrawal? *Acta Neurol Scand* 2014; 129: e12–e15. DOI: 10.1111/ane.12182. PMID: 24032536.
22. Rudick R.A., Sandrock A. Natalizumab: α 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 571–580. DOI: 10.1586/14737175.4.4.571. PMID: 15853576.
23. O'Connor P. Natalizumab and the role of alpha 4-integrin antagonism in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 123–136. DOI: 10.1517/14712598.7.1.123. PMID: 17150024.
24. Khatri B.O., Man S., Giovannoni G. et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72: 402–409. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341766.59028.9d. PMID: 19188571.
25. Rispens T., Vennegoor A., Wolbink G.J. et al. Natalizumab remains detectable in patients with multiple sclerosis long after treatment is stopped. *Mult Scler* 2012; 18: 899–901. DOI: 10.1177/1352458511431073. PMID: 22183929.
26. van Kempen Z.L., Leurs C.E., Witte B.I. et al. The majority of natalizumab-treated MS patients have high natalizumab concentrations at time of re-dosing. *Mult Scler*. 2018; 24: 805–810. DOI: 10.1177/1352458517708464. PMID: 28485678.
27. Vennegoor A., Rispens T., Strijbis E.M. et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 593–600. DOI: 10.1177/1352458512460604. PMID: 22992450.
28. Zhovtis Ryerson L., Frohman T.C., Foley J. et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 885–889. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312940. PMID: 26917698.
29. Clerico M., De Mercanti S.F., Signori A. et al. Extending the interval of Natalizumab dosing: is efficacy preserved? *Neurotherapeutics* 2019. DOI: 10.1007/s13311-019-00776-7. PMID: 31452081.
30. Yamout B.I., Sahraian M.A., Ayoubi N.E. et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 24: 113–116. DOI: 10.1016/j.msard.2018.06.015. PMID: 29982107.
31. Zhovtis Ryerson L., Foley J., Chang I. et al. Natalizumab extended interval dosing is associated with a reduction in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) risk in the TOUCH® Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: No 6. Abstract A071.
32. Alderazi Y., Campagnolo D., Bompreszi R. Extended interval dosing of Natalizumab: a single center experience. Presented at: 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); Apr 9, 2011; Honolulu, HI; USA. Poster P 07200.
33. Ciocanu D., Derache N., Berro M. et al. Long term extended interval dosing of Natalizumab does not change its clinico-radiological efficacy nor saturation capacity of CD49d: A real life study in a French MS center. Abstract P1201. Presented at: 2017 Congress of the European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Held Jointly With The 2017 Annual Meeting of the Americas Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ACTRIMS); October 25–28, 2017, Paris, France.
34. Bompreszi R., Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7: 227–231. DOI: 10.1177/1756285614540224. PMID: 25342976.
35. Richman S., Kappos L., Foley J. et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: survival and functional status of postmarketing cases. Presented at: 20th World Congress of Neurology (WCN); Nov 12, 2011; Marrakesh; Morocco. Poster 1432.
36. Foley J.F., Goelz S., Hoyt T. et al. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 31: 65–71. DOI: 10.1016/j.msard.2019.03.017. PMID: 30939392.
37. Pavlovic D., Patera A.C., Nyberg F. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 255–273. DOI: 10.1177/1756285615602832. PMID: 26600871.
38. Chalkley J.J., Berger J.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 408. DOI: 10.1007/s11910-013-0408-6. PMID: 24136456.
39. Dong-Si T., Gheuens S., Gangadharan A. et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2015; 21: 637–644. DOI: 10.1007/s13365-015-0316-4. PMID: 25771865.
40. Clifford D.B. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol* 2015; 21: 632–636. DOI: 10.1007/s13365-014-0289-8. PMID: 25227934.
41. Tan I.L., McArthur J.C., Clifford D.B. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061–1067. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e55e7. PMID: 21832229.
42. Miller D.H., Khan O.A., Sheremata W.A. et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23. DOI: 10.1056/NEJMoa020696. PMID: 12510038.
43. Landi D., Rossi N.D., Zagaglia S. et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88:1144–1152. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003740. PMID: 28228569.
44. Tyler K.L., Vollmer T.L. To PLEX or not to PLEX in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88: 1–2. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003747. PMID: 28228561.
21. Wipfler P., Harrer A., Pilz G. et al. Natalizumab saturation: Biomarker for individual treatment holiday after natalizumab withdrawal? *Acta Neurol Scand* 2014; 129: e12–e15. DOI: 10.1111/ane.12182. PMID: 24032536.
22. Rudick R.A., Sandrock A. Natalizumab: α 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 571–580. DOI: 10.1586/14737175.4.4.571. PMID: 15853576.
23. O'Connor P. Natalizumab and the role of alpha 4-integrin antagonism in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 123–136. DOI: 10.1517/14712598.7.1.123. PMID: 17150024.
24. Khatri B.O., Man S., Giovannoni G. et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72: 402–409. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341766.59028.9d. PMID: 19188571.
25. Rispens T., Vennegoor A., Wolbink G.J. et al. Natalizumab remains detectable in patients with multiple sclerosis long after treatment is stopped. *Mult Scler* 2012; 18: 899–901. DOI: 10.1177/1352458511431073. PMID: 22183929.
26. van Kempen Z.L., Leurs C.E., Witte B.I. et al. The majority of natalizumab-treated MS patients have high natalizumab concentrations at time of re-dosing. *Mult Scler*. 2018; 24: 805–810. DOI: 10.1177/1352458517708464. PMID: 28485678.
27. Vennegoor A., Rispens T., Strijbis E.M. et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 593–600. DOI: 10.1177/1352458512460604. PMID: 22992450.
28. Zhovtis Ryerson L., Frohman T.C., Foley J. et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 885–889. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312940. PMID: 26917698.
29. Clerico M., De Mercanti S.F., Signori A. et al. Extending the interval of Natalizumab dosing: is efficacy preserved? *Neurotherapeutics* 2019. DOI: 10.1007/s13311-019-00776-7. PMID: 31452081.
30. Yamout B.I., Sahraian M.A., Ayoubi N.E. et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 24: 113–116. DOI: 10.1016/j.msard.2018.06.015. PMID: 29982107.
31. Zhovtis Ryerson L., Foley J., Chang I. et al. Natalizumab extended interval dosing is associated with a reduction in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) risk in the TOUCH® Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: No 6. Abstract A071.
32. Alderazi Y., Campagnolo D., Bompreszi R. Extended interval dosing of Natalizumab: a single center experience. Presented at: 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); Apr 9, 2011; Honolulu, HI; USA. Poster P 07200.
33. Ciocanu D., Derache N., Berro M. et al. Long term extended interval dosing of Natalizumab does not change its clinico-radiological efficacy nor saturation capacity of CD49d: A real life study in a French MS center. Abstract P1201. Presented at: 2017 Congress of the European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Held Jointly With The 2017 Annual Meeting of the Americas Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ACTRIMS); October 25–28, 2017, Paris, France.
34. Bompreszi R., Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7: 227–231. DOI: 10.1177/1756285614540224. PMID: 25342976.
35. Richman S., Kappos L., Foley J. et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: survival and functional status of postmarketing cases. Presented at: 20th World Congress of Neurology (WCN); Nov 12, 2011; Marrakesh; Morocco. Poster 1432.
36. Foley J.F., Goelz S., Hoyt T. et al. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 31: 65–71. DOI: 10.1016/j.msard.2019.03.017. PMID: 30939392.
37. Pavlovic D., Patera A.C., Nyberg F. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 255–273. DOI: 10.1177/1756285615602832. PMID: 26600871.
38. Chalkley J.J., Berger J.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 408. DOI: 10.1007/s11910-013-0408-6. PMID: 24136456.
39. Dong-Si T., Gheuens S., Gangadharan A. et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2015; 21: 637–644. DOI: 10.1007/s13365-015-0316-4. PMID: 25771865.
40. Clifford D.B. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol* 2015; 21: 632–636. DOI: 10.1007/s13365-014-0289-8. PMID: 25227934.
41. Tan I.L., McArthur J.C., Clifford D.B. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061–1067. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e55e7. PMID: 21832229.
42. Miller D.H., Khan O.A., Sheremata W.A. et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23. DOI: 10.1056/NEJMoa020696. PMID: 12510038.
43. Landi D., Rossi N.D., Zagaglia S. et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88:1144–1152. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003740. PMID: 28228569.
44. Tyler K.L., Vollmer T.L. To PLEX or not to PLEX in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88: 1–2. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003747. PMID: 28228561.

45. Scarpazza C., Proserperi L., De Rossi N. et al. To do or not to do? Plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2017; 82: 697–705. DOI: 10.1002/ana.25070. PMID: 29023856.
46. Stefoski D., Balabanov R., Waheed R. et al. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 923–931. DOI: 10.1002/acn3.776. PMID: 31139690.
47. Cortese I., Muranski P., Enose-Akahata Y. et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 1597–1605. DOI: 10.1056/NEJMoa1815039. PMID: 30969503.
48. Dahlhaus S., Hoepner R., Chan A. et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1068–1074. DOI: 10.1136/jnnp-2013-304897. PMID: 23606731.
49. Maillart E., Vidal J.S., Brassat D. et al. Natalizumab-PML survivors with subsequent MS treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4: e346; DOI: 10.1212/NXI.000000000000346. PMID: 28616447.
50. Maillart E., Louapre C., Lubetzki C., Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler* 2014; 20: 505–509. DOI: 10.1177/1352458513516530. PMID: 24367037.
51. Hoepner R., Faissner S., Ellrichmann G. et al. Rituximab postprogressive multifocal leukoencephalopathy: a feasible therapeutic option in selected cases. *Ther Adv Neurol Disord* 2014, 7: 289–291. DOI: 10.1177/1756285614556287. PMID: 25371711.
52. Mancinelli C.R., Scarpazza C., Santuccio G. et al. Dealing with highly active multiple sclerosis after natalizumab-associated PML: could rituximab be of help? *Neurol Sci* 2018; 39: 965–966. DOI: 10.1007/s10072-017-3228-7. PMID: 29302813.

Поступила 10.09.2019

Принята в печать 11.10.2019

45. Scarpazza C., Proserperi L., De Rossi N. et al. To do or not to do? Plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2017; 82: 697–705. DOI: 10.1002/ana.25070. PMID: 29023856.
46. Stefoski D., Balabanov R., Waheed R. et al. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 923–931. DOI: 10.1002/acn3.776. PMID: 31139690.
47. Cortese I., Muranski P., Enose-Akahata Y. et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 1597–1605. DOI: 10.1056/NEJMoa1815039. PMID: 30969503.
48. Dahlhaus S., Hoepner R., Chan A. et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1068–1074. DOI: 10.1136/jnnp-2013-304897. PMID: 23606731.
49. Maillart E., Vidal J.S., Brassat D. et al. Natalizumab-PML survivors with subsequent MS treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4: e346; DOI: 10.1212/NXI.000000000000346. PMID: 28616447.
50. Maillart E., Louapre C., Lubetzki C., Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler* 2014; 20: 505–509. DOI: 10.1177/1352458513516530. PMID: 24367037.
51. Hoepner R., Faissner S., Ellrichmann G. et al. Rituximab postprogressive multifocal leukoencephalopathy: a feasible therapeutic option in selected cases. *Ther Adv Neurol Disord* 2014, 7: 289–291. DOI: 10.1177/1756285614556287. PMID: 25371711.
52. Mancinelli C.R., Scarpazza C., Santuccio G. et al. Dealing with highly active multiple sclerosis after natalizumab-associated PML: could rituximab be of help? *Neurol Sci* 2018; 39: 965–966. DOI: 10.1007/s10072-017-3228-7. PMID: 29302813.

Received 10.09.2019

Accepted 11.10.2019

Информация об авторах: Хачанова Наталья Валерьевна — к.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; Бойко Алексей Николаевич — д.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; зав. отделом нейроиммунологии, ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта», Москва, Россия; Шумилина Мария Васильевна — к.м.н., зав. поликлиническим отд., ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31, Городской центр рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний», Санкт-Петербург, Россия; Смагина Инна Вадимовна — д.м.н., и.о. зав. каф. психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «АГМУ», Барнаул, Россия; Малкова Надежда Алексеевна — д.м.н., проф. каф. клинической неврологии и нейрогерiatrics ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «НГМУ», Новосибирск, Россия; руководитель Областного центра рассеянного склероза, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия; Сиверцева Стелла Анатольевна — д.м.н., рук. Тюменского областного центра рассеянного склероза, АО «Медико-санитарная часть „Нефтяник“, Тюмень, Россия; Попова Екатерина Валерьевна — к.м.н., ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; зав. Межочковым отделением рассеянного склероза, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24», Москва, Россия; Хайбуллин Тимур Ильдусович — к.м.н., врач-невролог, ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань, Россия.

Information about the authors: Natalia V. Khachanova, PhD (Med.), Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Alexey N. Boyko, D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Head, Department of neuroimmunology, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia; Maria V. Shumilina, PhD (Med.), Head, Outpatient department, City Clinical Hospital No. 31, City Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Diseases, St. Petersburg, Russia; Inna V. Smagina, D. Sci. (Med.), Acting Head, Department of medical psychology and neurology with a course of continuing professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Nadezhda A. Malkova, D. Sci. (Med.), Prof., Department of clinical neurology and neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; Head, Regional Center for Multiple Sclerosis, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; Stella A. Sivertseva, D. Sci. (Med.), Head, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Health Unit «Neftyanik», Tyumen, Russia; Ekaterina V. Popova, PhD (Med.), assistant, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Head, Interdistrict department of multiple sclerosis, City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia; Timur I. Khaibullin, PhD (Med.), neurologist, Republican Clinical Neurological Center, Kazan, Russia.