



Особенности COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом: основные подходы к ведению пациентов, лечению и вакцинации

В.А. Малько, Г.Н. Бисага, М.П. Топузова, И.К. Терновых, Т.М. Алексеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) важно принимать верные и основанные на доказательствах решения о тактике ведения и лечения пациентов с рассеянным склерозом (РС). Необходима систематизация информации об исследованиях и клинических случаях, рекомендациях по лечению пациентов с РС во время пандемии. В статье представлены особенности течения COVID-19 у пациентов с РС, факторы риска заражения и тяжёлого течения инфекции, описаны методы лечения РС — от терапии обострения до терапии препаратами, изменяющими течение РС, в контексте безопасности их применения и тактики ведения пациентов. Проанализированы последние наблюдательные и сравнительные исследования, клинические случаи вакцинации пациентов с РС и дебюты демиелинизирующих заболеваний после COVID-19 и вакцинации.

Ключевые слова: рассеянный склероз; новая коронавирусная инфекция; демиелинизирующие заболевания

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 197341, Санкт-Петербург, Россия, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: malko_va@almazovcentre.ru. Малько В.А.

Для цитирования: Малько В.А., Бисага Г.Н., Топузова М.П., Терновых И.К., Алексеева Т.М. Особенности COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом: основные подходы к ведению пациентов, лечению и вакцинации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(2):51–60.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.7>

Поступила 05.04.2022 / Принята в печать 20.05.2022 / Опубликовано 25.06.2023

COVID-19 Features in Patients with Multiple Sclerosis: Main Approaches to Their Management, Treatment, and Vaccination

Valeriya A. Malko, Gennady N. Bisaga, Mariya P. Topuzova, Ivan K. Ternovyykh, Tatyana M. Alekseeva

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic calls for correct and evidence-based decisions regarding management and treatment of patients with multiple sclerosis. Information on researches, clinical cases, and recommendations for treatment of such patients during the pandemic should be classified. We report COVID-19 features in patients with multiple sclerosis, risk factors for infection and development of severe disease. We also describe management strategies for multiple sclerosis: from relapse treatment to the selection of disease-modifying therapies focusing on patient's safety. We analyze the latest observational and comparative studies, clinical cases of multiple sclerosis patients vaccination and demyelinating disease onset after COVID-19 or vaccination.

Keywords: multiple sclerosis; COVID-19; demyelinating diseases

Source of funding. The research was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova Str., 2. Almazov National Medical Research Centre. E-mail: malko_va@almazovcentre.ru. Malko V.A.

For citation: Malko V.A., Bisaga G.N., Topuzova M.P., Ternovyykh I.K., Alekseeva T.M. COVID-19 features in patients with multiple sclerosis: main approaches to their management, treatment, and vaccination. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2023;17(2):51–60. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.7>

Received 05.04.2022 / Accepted 20.05.2022 / Published 25.06.2023

Введение

Период с марта 2020 г. по май 2023 г. был объявлен Всемирной организацией здравоохранения пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Центры по контролю и профилактике заболеваний проанализировали данные пациентов, получающих иммунотерапию, и инвалидизированных пациентов в качестве возможных групп высокого риска по COVID-19¹. Пандемия значительно повлияла и на лечение пациентов с рассеянным склерозом (РС), во многом за счёт ограниченного доступа к медицинским и реабилитационным учреждениям. По данным итальянских исследователей P. Colais и соавт., в период с марта по июнь 2020 г. на 91% снизилось количество консультаций у врачей-неврологов, на 82% — реабилитационных мероприятий, на 56% — выполнение нейровизуализационных исследований [1]. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), принимало на 10% меньше пациентов с РС, чем в 2019 г.

За счёт изучения клинических проявлений и патогенеза коронавирусной инфекции появилась возможность разработать рекомендации для пациентов по лечению РС и вакцинации в период пандемии, однако в дальнейшем необходимы более обширные и качественные исследования эффективности и безопасности ПИТРС и вакцинации. Понимание механизмов воздействия на иммунную систему каждого из ПИТРС, связанных с ним инфекционных рисков и их потенциального влияния на эффективность вакцинации является обязательным для безопасного лечения РС во время пандемии COVID-19.

Данная статья представляет собой обзор исследований и национальных международных рекомендаций о факторах риска и тяжести течения COVID-19, влиянии терапии обострения, ПИТРС и аутологичной трансплантации стволовых клеточных клеток на течение COVID-19, а также данных о вакцинации пациентов с РС против вируса SARS-CoV-2.

Риски развития COVID-19

Традиционно считается, что хроническое аутоиммунное заболевание повышает риски заражения инфекционными заболеваниями. Однако, согласно данным наблюдательных когортных исследований пациентов с РС в разных странах, заболеваемость COVID-19 в популяции РС была не выше, чем в общей [2–9]. Например, по результатам когортного исследования в Бразилии, заболеваемость COVID-19 среди пациентов с РС составила 27,7 случая на 10 000 пациентов, а среди населения в целом — 29,2 случая на 10 000 жителей [10]. В последнем (ноябрь 2021 г.) сравнительном исследовании итальянской когорты пациентов РС и общей когорты населения показано, что у пациентов с РС с низким баллом по шкале EDSS (≤ 3) и отсутствием сопутствующих заболеваний риск тяжёлого течения COVID-19 очень близок к рискам для общей когорты населения того же возраста и пола [7].

Симптомы COVID-19

Бессимптомное течение заболевания выявляется в 45% случаев [11], при этом пациенты с РС в 5,3% случаев пере-

носят инфекцию без симптомов [12], однако такой низкий процент может быть обусловлен малым количеством исследований с оценкой анализа на антитела к вирусу SARS-CoV-2. Основными клиническими симптомами COVID-19 среди пациентов с РС были лихорадка, кашель, утомляемость, одышка, головная боль, диспепсия, anosmia и agnosia [12, 13]. Реже у пациентов с РС возникали артралгии и боли в мышцах [6, 14]. Таким образом, среди неврологических симптомов COVID-19 при РС наиболее часто встречались головные боли, anosmia и/или агевзия [3–10, 14–16], менее часто — двигательные и сенсорные нарушения, снижение когнитивных функций [9, 16].

Степень тяжести течения COVID-19 и летальность

Степень тяжести COVID-19 в большинстве исследований делится на 3 группы:

- лёгкое течение заболевания, не требующее госпитализации или искусственной вентиляции лёгких;
- течение средней тяжести, госпитализация или потребность в вентиляции лёгких;
- тяжёлое течение, лечение в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации или смерть.

Наиболее часто COVID-19 у пациентов с РС протекает в лёгкой форме [3–10, 14–16]. Согласно систематическому обзору [12], доля госпитализированных пациентов среди предполагаемых случаев инфекции и подтверждённых случаев составляет 20,7%. По сравнению с сопоставимой по возрасту и полу когортой здорового населения, пациенты с РС чаще госпитализируются в стационар [7].

Показатели летальности среди пациентов с РС неоднородны: от 1,6–1,7% в итальянской и французских когортах [15] до 3,6% в североамериканской [9]. По обобщённым данным обзоров, примерная летальность у пациентов с РС и COVID-19 составляет 3%, а общемировая летальность — 2% по данным ВОЗ на ноябрь 2021 г., однако необходимо учитывать, что показатели не скорректированы с учётом возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний [12]. Анализируя смертельные случаи, авторы приходят к выводу, что пожилой возраст, прогрессирующий тип течения РС и отсутствие приёма ПИТРС являются предикторами тяжёлого течения COVID-19 и летального исхода [7, 14].

Факторы риска развития и тяжёлого течения COVID-19

Среди факторов высокого риска развития COVID-19 в общей популяции отмечаются такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт, злокачественные новообразования, заболевания почек, высокий уровень холестерина [17]. У пациентов с РС среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречаются артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования [3–10, 14–16].

У пациентов с РС выделяют следующие факторы риска более тяжёлого течения COVID-19:

- возраст 60 лет и старше [3, 5, 14, 16];
- более высокий балл по шкале EDSS [3, 5, 9, 14, 16];
- более длительное течение заболевания [14];
- наличие сопутствующих заболеваний (как минимум 1) [5, 14];
- прогрессирующее течение РС [5, 14];

¹ CDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19).

URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html> (дата обращения: 09.01.2022).

- пульс-терапия преднизолоном в течение последнего месяца [8, 14];
- терапия анти-CD20 моноклональными антителами (ритуксимаб, окрелизумаб) [8, 14];
- негроидная раса [8, 18];
- сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [8];
- ожирение [3, 8];
- отсутствие приёма ПИТРС [3].

Терапия обострения. Приём глюкокортикостероидов

В условиях пандемии COVID-19 пациенты с обострением и при отсутствии признаков вирусной инфекции подлежат госпитализации для проведения пульс-терапии по стандартному протоколу² (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно 3–5 инфузий) [19]. Поэтому желательное проведение теста на коронавирусную инфекцию перед началом терапии³. У пациентов с обострением РС лёгкой степени возможно осуществление сосудистой и метаболической терапии на дому, без использования гормонотерапии [20]. Также возможно заменить метилпреднизолон на плазмаферез или введение внутривенных иммуноглобулинов, однако изолированное применение данных методов оказывает недостаточный терапевтический эффект⁴. Проведение плазмафереза желательно сочетать с последующим введением метилпреднизолона после каждого сеанса с целью более эффективного купирования обострения. Согласно большинству исследований, использование метилпреднизолона в течение 1–2 мес до инфицирования вирусом SARS-CoV-2 повышает в 2 раза риск возникновения COVID-19 [9, 14, 15]. Соответственно, в случае подтверждённого диагноза COVID-19 у пациента с РС назначение гормонотерапии нежелательно, если только польза не превышает риск осложнений.

Приём ПИТРС

По данным систематического обзора, наибольшая частота госпитализаций и смертности наблюдалась у пациентов, не принимавших ПИТРС, — 42,9 и 8,4%; у находящихся на анти-В-клеточной терапии — 29,2 и 2,5%, принимавших терифлуномид — 20,6 и 1,6% соответственно. Однако на данные показатели влияет общая частота приёма конкретных ПИТРС и профиль пациентов, не принимающих ПИТРС (пожилые пациенты в терминальной стадии РС) [12].

При этом есть ряд исследований, в которых не было показано влияния ПИТРС на течение COVID-19 [3, 6, 16].

Бета-интерфероны

Бета-интерфероны (БИ) — это иммуномодулирующие препараты, увеличивающие экспрессию противовоспалительных цитокинов и снижающие экспрессию провоспалительных цитокинов⁵.

² Клинические рекомендации. Рассеянный склероз — 2022–2023–2024 (13.07.2022) (утв. Минздравом РФ).

³ Временные методические рекомендации Ведение пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии COVID-19. Версия 1 (19.04.2020) (утв. Минздравом РФ).

⁴ MS Ireland. COVID-19 and MS. 2020 May. URL: <https://www.ms-society.ie/covid-19-and-ms> (дата обращения 01.01.2022).

⁵ Avonex (interferon beta-1a) [prescribing information]. Cambridge; 2012.

URL: https://www.avonex.com/content/dam/commercial/avonex/pat/en_us/pdf/Avonex_US_Prescribing_Information.pdf (дата обращения 05.01.2022).

Показания к назначению. Рекомендованы всем пациентам с ремиттирующим РС (РРС) с уровнем EDSS ≤ 6,5 балла, не соответствующим критериям быстро прогрессирующего РС. БИ относятся к препаратам 1-й линии: интерферон бета-1a (для подкожного и внутримышечного введения), интерферон бета-1b, пэгинтерферон бета-1a. Интерферон бета-1a (для подкожного введения), интерферон бета-1b возможно использовать при вторично прогрессирующем РС с обострениями с целью предотвращения обострений. Обладает умеренной эффективностью [21–24].

Безопасность. При приёме пациентами БИ снижаются риски более тяжёлого течения COVID-19 по сравнению с другими ПИТРС [14, 25]. Частота случаев госпитализации у пациентов на БИ является одной из самых низких по сравнению с другими ПИТРС — 11% [13]. Приблизительный риск развития COVID-19 на терапии БИ — 0,61% [18]. Однако в североамериканской когорте не выявлено положительное влияние терапии БИ на течение COVID-19 [9]. Показана эффективность БИ в комбинации с противовирусными препаратами в общей популяции [26]. В настоящее время продолжается изучение эффективности БИ при COVID-19⁶ [27].

Тактика. У пациентов с РС и верифицированным диагнозом COVID-19 не следует отменять терапию БИ⁷. Сразу после постановки диагноза РРС препаратами выбора могут быть БИ, которые, несмотря на невысокую эффективность, подходят пациентам с лёгким течением РС [28].

Глатирамера ацетат

Глатирамера ацетат (ГА) представляет собой смесь синтетических полипептидов, которые конкурируют с белком миелином за связывание с молекулами основного комплекса гистосовместимости 2-го типа, что приводит к блокированию Т-клеточного ответа против миелина [29].

Показания к назначению. Входит в 1-ю линию терапии пациентов с РРС при отсутствии соответствия критериям быстро прогрессирующего РС⁸. ГА применяется подкожно ежедневно или 3 раза в неделю (с 18 лет) и обеспечивает умеренное снижение среднегодовой частоты рецидивов [23, 30, 31].

Безопасность. Риск развития у пациентов РС COVID-19 был ниже у пациентов, принимающих ГА, по сравнению с другими ПИТРС, кроме БИ [12, 18, 25, 32]. Приблизительный риск развития COVID-19 на терапии ГА составляет 0,51% [18].

Тактика. У пациентов с РС и верифицированным диагнозом COVID-19 возможно продолжить терапию ГА. Сразу после постановки диагноза РРС препаратом выбора может быть ГА⁹, который, несмотря на умеренную эффективность, подходит пациентам с лёгким течением РС [33].

⁶ National Institutes of Health. NIH clinical trial testing remdesivir plus interferon beta-1a for COVID-19 treatment begins. URL: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-testing-remdesivir-plus-interferon-beta-1a-covid-19-treatment-begins> (дата обращения 09.01.2022).

⁷ ABN Guidance on the use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis in response to the COVID-19 pandemic. URL: <https://www.gov.im/media/1369107/abn-guidance-on-the-use-of-disease-modifying-therapies-in-multiple-sclerosis-covid19.pdf>

⁸ Клинические рекомендации. Рассеянный склероз — 2022–2023–2024 (утв. Минздравом РФ).

⁹ Временные методические рекомендации Ведение пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии COVID-19. Версия 1 (19.04.2020) (утв. Минздравом РФ).

Терифлуноמיד

Препарат является ингибитором митохондриального фермента дигидрооратдегидрогеназы (ДГО-ДГ), который необходим для синтеза пиридина. Таким образом, под действием препарата снижается репликация аутореактивных лимфоцитов [34].

Показания к назначению. Входит в 1-ю линию терапии пациентов с РРС при отсутствии соответствия критериям быстро прогрессирующего РС. В некоторых странах терифлуноמיד рекомендован пациентам с клинически изолированным синдромом [35]. Терифлуноמיד принимается ежедневно перорально, обладает умеренной эффективностью [36, 37].

Безопасность. Терифлуноמיד и другие ингибиторы ДГО-ДГ могут препятствовать репликации SARS-CoV-2 в культуре клеток [38]. Новый высокоэффективный ингибитор ДГО-ДГ в настоящее время изучается для лечения инфекции COVID-19¹⁰. Приблизительный риск развития COVID-19 на терапии терифлуноמידом составляет 0,90% [18]. Согласно систематическому обзору [39], все пациенты, принимающие данный препарат, переносили COVID-19 в лёгкой или средней форме, за исключением 1,6% пациентов со смертельным исходом. Однако у умерших пациентов были сопутствующие факторы риска тяжёлого течения инфекции, не связанные с приёмом терифлуномида [2, 3, 5, 8–10, 14, 18, 40–42]. Примерная частота госпитализации пациентов — 20,6%, однако пациентов на терифлуномиде в когорте было зарегистрировано сравнительно немного [18]. Для тех немногих пациентов, которые нуждались в госпитализации и которым необходимо было отменить терифлуноמיד, терапия была начата вскоре после выписки из больницы без осложнений [39].

Тактика. Препаратами, вызывающими лейкопению и лимфопению, к которым относится терифлуноמיד, нежелательно начинать терапию в период пандемии COVID-19. У пациентов с РС и лёгким течением COVID-19 не следует прекращать приём терифлуномида, при тяжёлом течении необходимо отложить пероральный приём, возобновив лечение в течение 8 нед с целью предотвращения рецидива РС¹¹.

Диметилфумарат

Диметилфумарат активирует Nrf2-зависимые антиоксидантные гены, снижает образование провоспалительных цитокинов, повышает продукцию противовоспалительных цитокинов¹².

Показания к назначению. Диметилфумарат входит в 1-ю линию терапии пациентов с РРС при отсутствии соответствия критериям быстро прогрессирующего РС. Принимает

¹⁰ National Institutes of Health. Study to evaluate the efficacy and safety of oral RP7214, a DHODH inhibitor, in patients with symptomatic mild COVID-19 infection. 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05007236?cond=DHODH&draw=2&rank=2> (дата обращения: 10.01.2022).

¹¹ ABN Guidance on the use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis in response to the COVID-19 pandemic. URL: <https://www.gov.im/media/1369107/abn-guidance-on-the-use-of-disease-modifying-therapies-in-multiple-sclerosis-covid19.pdf>

¹² Instructions for use of the medicinal product are published on the website of the State Register of Medicinal Products. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2477ec05-c31d-44f2-a3c1-ee8318243639&t (дата обращения: 10.01.2022).

ется перорально, рекомендуется пациентам с РРС с 18 лет. Используется также в качестве альтернативного препарата при индивидуальной непереносимости препаратов из группы БИ или ГА или при их недостаточной терапевтической эффективности [37, 43].

Безопасность. Приблизительный риск развития COVID-19 на терапии диметилфумаратом — 1,01% [18]. У большинства пациентов COVID-19 протекал в лёгкой и средне-тяжёлой форме, у всех пациентов проводился контроль лимфопении [3, 6, 9, 44, 45]. Общая частота случаев госпитализации составила 13,9% [12].

Тактика. При приёме диметилфумарата необходим контроль количества лимфоцитов каждые 3–6 мес во время терапии. Продолжать лечение у пациентов с лёгкими формами COVID-19, вероятно, безопасно при отсутствии лимфопении или с лимфопенией лёгкой степени (не ниже $0,8 \times 10^9/\text{л}$). При тяжёлом течении инфекции и лимфопении необходимо отложить пероральный приём, возобновив лечение в течение 8 нед [46]. Препаратами, вызывающими лимфопению, к которым относится диметилфумарат, нежелательно начинать терапию в период пандемии COVID-19 [25].

Модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата (финголимод и сипонимод)

Действуя в качестве антагонистов рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P), модуляторы предотвращают выход лимфоцитов из лимфатических узлов, тем самым подавляя аутоиммунные реакции [29].

Показания к назначению. Финголимод входит во 2-ю линию терапии у пациентов с быстро прогрессирующим РРС или высокоактивным РС при уровне EDSS $\leq 6,5$ балла [47]. Рекомендуется пероральный приём (в некоторых странах с 10 лет) [47, 48]. Сипонимод (зарегистрирован в России 19.01.2021) одобрен для лечения пациентов старше 18 лет с вторично прогрессирующим РС, независимо от активности заболевания, перорально [49]. При приёме препаратов необходим контроль количества лимфоцитов каждые 3–6 мес во время терапии [49].

Безопасность. Приблизительный риск развития COVID-19 на терапии финголимодом — 1,07% [18]. Общая частота случаев госпитализации пациентов при приёме финголимодом — 14,7% [12]. Оценить риски при приёме сипонимодом не представляется возможным из-за малого числа описанных случаев. У большинства пациентов на терапии модуляторами S1P рецепторов наблюдалось относительно доброкачественное течение COVID-19, несмотря на лимфопению [39].

Иммунный ответ на терапии финголимодом. У пациентов, которые получают иммуносупрессивные ПИТРС (к ним относится и финголимод), чаще регистрируются отрицательные тесты на антитела к SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами на иммуномодулирующих ПИТРС или без них [5, 13, 50–52]. С учётом механизма действия препаратов, иммунный ответ у пациентов может быть снижен [53].

Тактика. Относительно безопасно начинать или продолжать лечение финголимодом и сипонимодом, в том числе

во время периода острой фазы инфекции SARS-CoV-2, с необходимостью отмены терапии в случае снижения уровня лимфоцитов ниже $0,2 \times 10^9/\text{л}$ [39]. Риск агрессивного восстановления активности РС после отмены финголимода [54, 55], вероятно, перевешивает риски COVID-19. При тяжёлом течении инфекции рекомендуется отменить приём препаратов и возобновить его в течение 8 нед. Согласно российским рекомендациям, препаратами, вызывающими лимфопению, нежелательно начинать терапию в период пандемии COVID-19. При лечении финголимодом необходимо также учитывать его влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы.

Натализумаб

Натализумаб является антагонистом альфа-4-интегрина. Блокируя взаимодействие данных рецепторов на поверхности лимфоцитов с молекулами адгезии, он предотвращает миграцию лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер.

Показания к назначению. Натализумаб рекомендуется пациентам (с 18 лет) с быстро прогрессирующим РРС или с высокоактивным РРС внутривенно 1 раз в 28 дней, относится к препаратам 2-й линии. Необходим мониторинг статуса антител к вирусу Джона Каннингема каждые 6 мес, анализы крови — каждые 3 мес.

Безопасность. Лечение натализумабом у пациентов с РС в случае развития COVID-19 снижает риски госпитализации в отделение интенсивной терапии [9]. По обобщённым данным, 4,3% пациентов, заболевших COVID-19, умерли, однако они имели сопутствующие заболевания [6, 7, 9, 39, 56]. Приблизительный риск развития COVID-19 на терапии составляет 1,35% [18]. Натализумаб имеет, возможно, самый низкий риск тяжёлого заболевания COVID-19 среди высокоэффективных методов лечения.

Тактика. При подтверждённом контакте с инфицированными SARS-CoV-2 лицами пациентам с быстро прогрессирующим РРС, планирующим начинать терапию натализумабом внутривенно 1 раз в 28 дней, рекомендовано отложить назначение натализумаба на 1 мес¹³. Пациентам с РС, уже получающим препарат, рекомендовано увеличить интервал между инфузиями до 6 нед после 6 мес терапии с интервалом 4 нед между инфузиями. То же рекомендуется при COVID-19, протекающем в лёгкой форме.

Анти-CD20 и анти-CD52 моноклональные антитела (ритуксимаб, окрелизумаб, алемтузумаб)

Моноклональные антитела против В-клеток, экспрессирующих CD20-антиген, способствуют длительной В-клеточной лимфопении и снижению общего количества лимфоцитов на 25%¹⁴. Алемтузумаб как гуманизированное IgG1 каппа-моноклональное антитело, связывается с CD52 антигеном В- и Т-лимфоцитов. В результате развивается

иммуномодулирующий эффект после истощения популяции лимфоцитов и их последующей репопуляции¹⁵.

Показания к назначению. Все данные препараты относятся к препаратам 2-й линии. Ритуксимаб не зарегистрирован в России для лечения РС. Окрелизумаб применяется в дозировке 600 мг внутривенно 1 раз в 6 мес и рекомендуется пациентам с вторично прогрессирующим РС с обострениями, первично прогрессирующим РС, быстро прогрессирующим РРС или с высокоактивным РРС, а также при уровне EDSS $\leq 6,5$ балла (с 18 лет) [28, 57–59]. Алемтузумаб используется внутривенно 2 курсами терапии (5 инфузий в 1-й год и 3 инфузии во 2-й год) и рекомендуется пациентам (с 18 лет) с быстро прогрессирующим РРС или с высокоактивным РРС [52]. Пациентам, получающим терапию окрелизумабом, необходим контроль анализов крови каждые 6 мес, натализумабом — каждый месяц в течение 4 лет терапии [60, 61].

Безопасность. Приблизительный риск развития COVID-19 на анти-CD20 терапии — 3,45% [18]. В большом количестве когортных исследований анти-CD20 терапия (окрелизумаб или ритуксимаб) была значимо связана с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19, даже с поправкой на возраст, пол и прогрессирующий РС [14, 15, 62]. Пациенты, принимавшие окрелизумаб, имели большую вероятность госпитализации (40,3%) и летального исхода (22,9%) [9]. По данным обзоров, частота госпитализаций на анти-CD20-терапии составила 29,2%, уровень смертности — 2,5%, что вдвое больше, чем на других ПИТРС. Однако есть данные многоцентрового исследования, в котором не было выявлено повышенного риска госпитализации при приёме окрелизумаба [16]. В ретроспективном российском отчёте о применении алемтузумаба большинство заболевших COVID-19 переносили инфекцию в лёгкой форме [56]. Необходимо дальнейшее изучение показателей в данной группе пациентов [12].

Иммунный ответ на анти-CD20-терапии. По данным крупного многоцентрового исследования, только у 25% переболевших COVID-19 пациентов и получавших анти-CD20-терапию, вырабатывались антитела к вирусу [16]. По данным небольших исследований [5, 13, 51] и отчётов [52, 64–68], пациенты, получающие анти-CD20-терапию, могут иметь низкий гуморальный ответ на инфекцию COVID-19. По сравнению с другими ПИТРС, у пациентов, принимающих анти-В-клеточную терапию, чаще обнаруживается отрицательный титр антител к вирусу SARS-CoV-2 [50].

Тактика. Необходимо наблюдение пациентов с РС в период наибольшей уязвимости к инфекции, т.е. в течение 4 нед после инфузии алемтузумаба и 2 нед — окрелизумаба. Пациентам с первично прогрессирующим РС, имеющим контакт с пациентами с подтверждённым COVID-19, рекомендуется отложить инфузию окрелизумаба на 1 мес, при лечении алемтузумабом — увеличить интервал между 1-м и 2-м лечебными циклами до 18 мес, а при запланированном 3-м или 4-м лечебных курсах — отложить терапию до 6 мес. При высоком риске инфицирования, согласно британским рекомендациям, введение окрелизумаба желатель-

¹³ Global COVID-19 Advice for People with MS Advice for People with MS. URL: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2021/06/June-2021-MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS-FINAL> (дата обращения: 10.01.2022).

¹⁴ Instructions for use of the medicinal product are published on the website of the State Register of Medicinal Products. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=21510cf0-f8b6-4f91-aaf5-0dbf66ec239e&t (дата обращения: 10.01.2022).

¹⁵ Instructions for use of the medicinal product are published on the website of the State Register of Medicinal Products. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f5299788-391b-4d07-8088-cebdb76cb877&t (дата обращения: 10.01.2022).

но отложить до тех пор, пока CD19⁺- или CD19⁺CD27⁺-лимфоциты не восстановятся до более чем 1% от общей популяции лимфоцитов, либо перейти на альтернативную терапию. У пациентов с РС и COVID-19 лечение окрелизумабом и алемтузумабом следует отложить до исчезновения симптомов [63].

Кладрибин

Кладрибин является хлорсодержащим пуриновым производным и подавляет аутоиммунные воспалительные процессы за счёт избирательного угнетения активности лимфоцитов.

Показания к назначению. Кладрибин в таблетках 10 мг (3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год общей продолжительностью не более 10 дней каждый из 2 курсов, без приёма препарата в следующие 2 года) рекомендуется пациентам старше 18 лет с быстро прогрессирующим РС или с высокоактивным РС. Относится к препаратам 2-й линии. На терапии необходим периодический контроль анализа крови на наличие лимфопении [79].

Безопасность. Во время фазы истощения (обычно в первые 6 мес) пациент наиболее подвержен инфекционным заболеваниям. В когортном исследовании приём кладрибина не увеличивал риски тяжёлого течения COVID-19 [14]. По данным обзора, 15% пациентов переносят инфекцию в тяжёлой форме. Из-за малого количества данных исследователями рекомендуется отложить лечение кладрибином до выздоровления от COVID-19 [70].

Иммунный ответ на терапии кладрибином. Данные немногочисленных клинических случаев неоднозначны, обнаруживаются как положительные титры антител, несмотря на лимфопению [71, 72], так и отрицательные [70, 73].

Тактика. Необходимо наблюдение пациентов с РС в период наибольшей уязвимости к инфекции, т.е. в течение первых 2–3 мес после каждого курса кладрибина. Начинать терапию кладрибином не рекомендуется при высоких рисках инфицирования. При подтверждённой инфекции COVID-19 необходимо отсрочить приём препарата.

Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеточных клеток (ВИСТ+АТГСК)

Поскольку процедура выполняется в рамках исследований, то на время пандемии COVID-19 было рекомендовано приостановить процедуру, за исключением случаев, при которых данная терапия является жизненно необходимой. После проведения ВИСТ+АТГСК пациенты подвержены наибольшему риску заражения инфекциями в течение 12 мес после процедуры. Заболеваемость COVID-19 в когортах гематологических пациентов варьировалась от 0,4% до 8,3%, показатели смертности — от 14,8 до 28,4%. Была показана связь между более тяжёлой степенью иммуносупрессии, смертности от COVID-19 и пациентами более пожилого возраста, перенёвшими трансплантацию в недавнем времени до заражения COVID-19 [79, 80]. Таким образом, данных о пациентах с РС и АТГСК недостаточно для выводов о безопасности и особенностях терапии во время пандемии.

Вакцинация пациентов с РС

На данный момент проведено небольшое количество исследований применения вакцины. По результатам одного из них, через 1 мес после вакцинации (препараты мРНК-1273 Moderna и BNT162b2 Pfizer) антитела вырабатывались у пациентов, принимающих кладрибин и терифлунамид. Сниженный иммунный ответ наблюдался у пациентов на анти-CD20-терапии и принимавших модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата. Отсрочка введения анти-CD20-терапии на 3–6 мес до вакцинации может увеличить выработку антител у пациентов [76].

По данным израильского исследования вакцины BNT162b2, у пациентов с РС не было зарегистрировано тяжёлых осложнений и аллергических реакций. Гриппоподобные реакции были зафиксированы у 2% и 4,8% пациентов после первой и второй доз вакцины соответственно. Между двумя дозами 3 (0,5%) пациента были инфицированы SARS-CoV-2, инфекция протекала бессимптомно или в лёгкой форме. Иммунный ответ на вакцинацию в 100% случаев был зарегистрирован у пациентов без терапии и у пациентов, которых лечили кладрибином, диметилфумаратом, натализумабом и терифлунамидом. Ответ был снижен у пациентов, получавших финголимод (9,5%), окрелизумаб (22,8%) и алемтузумаб (86,4%) [68, 77]. В описанных случаях вакцинации пациентов с РС на фоне приёма окрелизумаба [78–81] сообщается о низком иммунном ответе.

Преимущества вакцинации явно перевешивают любой потенциальный риск, связанный с введением вакцины в группе пациентов с РС. В настоящее время в России зарегистрированы 3 вакцины против COVID-19, они не являются живыми или аттенуированными: «Гам-КОВИД-Вак», «ЭпиВакКорона» и «КовиВак» [82]. В случае проведения терапии обострения метилпреднизолоном вакцинацию против COVID-19 следует отложить как минимум на 4 нед¹⁶. При проведении ВИСТ+АТГСК необходимо учитывать иммуносупрессивный эффект процедуры и запланировать вакцинацию до её проведения. Согласно рекомендациям, для БИ, ГА, диметилфумарата, терифлуномида, финголимода, сипонимода, натализумаба отмена препарата как средства повышения эффективности вакцинации не рекомендуется. В случае начала терапии этими препаратами необходимо завершить вакцинацию против COVID-19 как минимум за 4 нед до начала терапии [82]. Тем, кто уже принимает анти-CD20-терапию с 6-месячными интервалами, вакцинацию следует отложить до конца цикла, по крайней мере, до 12 нед после последней дозы препарата [82]. При терапии кладрибином вакцинацию можно проводить через 4 нед после последнего приёма препарата без снижения её эффективности и безопасности [78, 82].

Первичные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы после COVID-19 и вакцинации

Согласно описаниям клинических случаев, инфекция SARS-CoV-2 может вызвать активную воспалительную реакцию, которая может способствовать началу РС или его рецидиву [83–86], возникновению острого рассеянного энцефаломиелита [87–95] и заболеваниям спектра нейрооптикомиелита [96–98].

¹⁶ Societa Italiana di Neurologia. Raccomandazioni globali sul COVID-19 per le persone con SM. URL: <http://www.neuro.it/web/lib/> (дата обращения 10.01.2022).

После вакцинации возможен дебют РС [99], но немногочисленные данные показывают, что РС у пациентов, вероятно, протекает в клинической латентной форме ещё до вакцинации [100–102]. Вывод был сделан на основе МРТ головного мозга пациентов, у которых на снимках выявлялись старые и новые очаги демиелинизации. Описаны клинические случаи реактивации РС после введения векторной вакцины [100, 103]; заболеваний спектра нейрооптикомиелита и острого рассеянного энцефаломиелита после использования векторных [104–106], инактивированных [107–109] и матричных вакцин [110–112]. Отсутствие контрольных групп в данных случаях затрудняет установление причинно-следственной связи и временной взаимосвязи между введениями вакцины и развитием демиелинизирующих заболеваний.

В обширном исследовании английской когорты пациентов выявлено повышение риска госпитализации больных с острыми демиелинизирующими заболеваниями ЦНС после перенесённой инфекции COVID-19, в течение 2 нед после положительного теста. Однако не выявлено связи между вакцинацией препаратами ChAdOx1nCoV-19 (AstraZeneca) или BNT162b2 и госпитализацией с острым демиелинизирующим заболеванием ЦНС в течение 28 дней после вакцинации [113].

Заключение

Заболеваемость COVID-19 в популяции РС не выше, чем в общей популяции. Симптомы инфекции включают лихорадку, кашель, утомляемость, одышку, головную боль, anosмию, агевзию и не отличаются от симптомов у пациентов без РС. Среди факторов риска развития COVID-19 и более тяжёлого течения заболевания можно выделить пожилой возраст, высокий балл по шкале EDSS, наличие сопутствующих заболеваний. Среди факторов риска,

связанных с лечением РС, показано, что пульс-терапия преднизолоном в течение последнего месяца и приём анти-CD20 моноклональных антител ухудшают течение COVID-19. В случае заражения пациента вирусом SARS-CoV-2 считается безопасной терапия БИ и ГА, относительно безопасен при лёгком течении инфекции приём терифлуномада, диметилфумарата, финголимода. Использование других ПИТРС при инфекции требует временной отмены, изменения схемы приёма или перехода на другой препарат.

Случаи дебюта демиелинизирующих заболеваний после COVID-19 и вакцинации требуют тщательной оценки, осторожности медицинского персонала и показывают важность продолжения исследований в этой области. Нельзя утверждать, что вакцинация является пусковым механизмом развития РС, т.к. нет сравнительных исследований с контрольными группами пациентов, а случаи дебюта РС остаются относительно редкими. Степень долгосрочности иммунного ответа на вакцины против COVID-19 неизвестна, а эффективность введения вакцин в настоящее время оценивается. Среди ПИТРС в наибольшей степени препятствует развитию адекватного иммунного ответа на вакцинацию анти-CD20-терапия. В то же время общие преимущества вакцинации против COVID-19 нельзя недооценивать.

Наблюдательных исследований, оценивающих течение COVID-19 у пациентов с РС, опубликовано много, но значительная часть из них имеет существенные недостатки: малый объём выборки и неоднородность пациентов, сбор данных, основанных на самоотчётах пациентов, отсутствие лабораторного тестирования пациентов. Однако за короткое время выполнено большое количество клинических исследований, и их необходимо продолжить для получения более точных данных.

Список источников / References

- Colais P., Cascini S., Balducci M. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on access to healthcare services amongst patients with multiple sclerosis in the Lazio region, Italy. *Eur. J. Neurol.* 2021;28(10):3403–3410. doi: 10.1111/ene.14879
- Safavi F., Nourbakhsh B., Azimi A.R. B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;43:102195. doi: 10.1016/j.msard.2020.102195
- Louapre C., Collongues N., Stankoff B. et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with Coronavirus Disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1079–1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2581
- Chaudhry F., Bulka H., Rathnam A.S. et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients and risk factors for severe infection. *J. Neurol. Sci.* 2020;418:117147. doi: 10.1016/j.jns.2020.117147
- Zabalza A., Cárdenas-Robledo S., Tagliani P. et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severity risk factors and serological response. *Eur. J. Neurol.* 2021;28(10):3384–3395. doi: 10.1111/ene.14690
- Parrotta E., Kister I., Charvet L. et al. COVID-19 outcomes in MS: observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7(5):e835. doi: 10.1212/NXI.0000000000000835
- Sormani M.P., Schiavetti I., Carmisciano L. et al. COVID-19 severity in multiple sclerosis: putting data into context. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021;9(1):e1105. doi:10.1212/NXI.0000000000001105
- Evangelou N., Garjani A., dasNair R. et al. Self-diagnosed COVID-19 in people with multiple sclerosis: a community-based cohort of the UK MS Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020;92(1):107–109. doi: 10.1136/jnnp-2020-324449
- Salter A., Fox R.J., Newsome S.D. et al. Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American registry of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):699–708. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0688

- REDONE.br — Neuroimmunology Brazilian Study Group Focused on COVID-19 and MS. Incidence and clinical outcome of Coronavirus disease 2019 in a cohort of 11,560 Brazilian patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2021;1352458520978354. doi: 10.1177/1352458520978354
- Oran D.P., Topol E.J. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2021;174(5):655–662. doi: 10.7326/M20-6976
- Barzegar M., Mirmosayyeb O., Gajarzadeh M. et al. COVID-19 among patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1001. doi: 10.1212/NXI.0000000000001001
- van Kempen Z.L.E., Strijbis E.M.M., Al M.M.C.T. et al. SARS-CoV-2 antibodies in adult patients with multiple sclerosis in the Amsterdam MS Cohort. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):880–882. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1364
- Sormani M.P., De Rossi N., Schiavetti I. et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2021;89(4):780–789. doi: 10.1002/ana.26028
- Sormani M.P., Salvetti M., Labauge P. et al. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021;8(8):1738–1744. doi: 10.1002/acn3.51408
- Klineova S., Harel A., Straus Farber R. et al. Outcomes of COVID-19 infection in multiple sclerosis and related conditions: one-year pandemic experience of the multicenter New York COVID-19 Neuroimmunology Consortium (NYCNIC). *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;55:103153. doi: 10.1016/j.msard.2021.103153
- Zaki N., Alashwal H., Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: a systematic review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(5):1133–1142. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.005
- Reider A.T., Centonze D., Naylor M.L. et al. COVID-19 in patients with multiple sclerosis: associations with disease-modifying therapies. *CNS Drugs.* 2021;35(3):317–330. doi: 10.1007/s40263-021-00804-1

19. Citterio A., La Mantia L., Ciucci G. et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;2000(4). doi: 10.1002/14651858.CD001331
20. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Чайковская А.Д. и др. Особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(4):447–461. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Чайковская А.Д. et al. The management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic. *Arterial hypertension.* 2020;26(4):447–461. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-447-461
21. Kieseier B.C. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2011;25(6):491–502. doi: 10.2165/11591110-000000000-00000
22. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann. Neurol.* 1996;39(3):285–294. doi: 10.1002/ana.410390304
23. La Mantia L., Di Pietrantonj C., Rovaris M. et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;2016(11):CD009333. doi: 10.1002/14651858.CD009333.pub3
24. Newsome S.D., Kieseier B.C., Arnold D.L. et al. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2016;263(9):1778–1787. doi: 10.1007/s00415-016-8182-4
25. Berger J.R., Brandstadter R., Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7(4):e761. doi: 10.1212/NXI.0000000000000761
26. Hung I.F., Lung K.C., Tso E.Y. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695–1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
27. Ader F., Discovery French Trial Management Team. Protocol for the DisCoVeRY trial: multicentre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults. *BMJ Open.* 2020;10(9):e041437. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041437
28. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277
29. Cross A.H., Naismith R.T. Established and novel disease modifying treatments in multiple sclerosis. *J. Intern. Med.* 2014;275(4):350–363. doi: 10.1111/joim.12203
30. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging – measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann. Neurol.* 2001;49(3):290–297.
31. Khan O., Rieckmann P., Boyko A. et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2013;73(6):705–713. doi: 10.1002/ana.23938
32. Giovannoni G., Hawkes C., Lechner-Scott J. et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;39:102073. doi: 10.1016/j.msard.2020.102073
33. Fox R.J., Miller D.H., Phillips J.T. et al. Placebo controlled, phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1087–1097. doi: 10.1056/NEJMoa1206328
34. Magne D., Mézin F., Palmer G., Guerne P.A. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, increases proliferation of human synovial fibroblasts in presence of IL-1beta and TNF-alpha. *Inflamm. Res.* 2006;55(11):469–475. doi: 10.1007/s00011-006-5196-x
35. Paolicelli D., Manni A., Iafaldano A., Trojano M. Efficacy and safety of oral therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2020;34(1):65–92. doi: 10.1007/s40263-019-00691-7
36. Vermersch P., Czlonkowska A., Grimaldi L.M. et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult. Scler. J.* 2014;20(6):705–716. doi: 10.1177/1352458513507821
37. Gold R., Kappos L., Arnold D.L. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(12):1098–1107. doi: 10.1056/NEJMoa1114287
38. Xiong R., Zhang L., Li S. et al. Novel and potent inhibitors targeting DHODH are broad-spectrum antivirals against RNA viruses including newly-emerged coronavirus SARS-CoV-2. *Protein Cell.* 2020;11(10):723–739. doi: 10.1007/s13238-020-00768-w
39. Cabreira V., Abreu P., Soares-Dos-Reis R. et al. Multiple sclerosis, disease-modifying therapies and COVID-19: a systematic review on immune response and vaccination recommendations. *Vaccines (Basel).* 2021;9(7):773. doi: 10.3390/vaccines9070773
40. Bowen J.D., Brink J., Brown T.R. et al. COVID-19 in MS: initial observations from the Pacific Northwest. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7(5):e783. doi: 10.1212/NXI.0000000000000783
41. Ciampi E., Uribe-San-Martin R., Cárcamo C. COVID-19 pandemic: the experience of a multiple sclerosis centre in Chile. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;42:102204. doi: 10.1016/j.msard.2020.102204
42. Maghzi A.H., Houtchens M.K., Preziosa P. et al. COVID-19 in teriflunomide-treated patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2020;267(10):2790–2796. doi: 10.1007/s00415-020-09944-8
43. Xu Z., Zhang F., Sun F. et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(4). doi: 10.1002/14651858.CD011076.pub2
44. Capone F., Ferraro E., Motolese F., Di Lazzaro V. COVID-19 in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *J. Neurol.* 2021; 268(9):3132–3134. doi: 10.1007/s00415-021-10446-4
45. Mantero V., Abate L., Basilio P. et al. COVID-19 in dimethyl fumarate-treated patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2020;268:2023–2025. doi: 10.1007/s00415-020-10015-1
46. Zheng C., Kar I., Chen C.K. et al. Multiple sclerosis disease-modifying therapy and the COVID-19 pandemic: implications on the risk of infection and future vaccination. *CNS Drugs.* 2020;34(9):879–896. doi: 10.1007/s40263-020-00756-y
47. Calabresi P.A., Radue E.W., Goodin D. et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545–556. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3
48. La Mantia L., Tramacere L., Firwana B. et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;2016(4):CD009371. doi: 10.1002/14651858.CD009371.pub2
49. Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Бахтиярова К.З. и др. Рекомендации экспертного совещания «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):172–175.
- Khachanova N.V., Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z. et al. Recommendations from the Expert Meeting «Secondary progressive multiple sclerosis: unresolved issues and prospects». *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2019;11(4):172–175. (In Russ.)
50. Habek M., Jakob Brecl G., Bašič Kes V. et al. Humoral immune response in convalescent COVID-19 people with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies: A multicenter, case-control study. *J. Neuroimmunol.* 2021;359:577696. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577696
51. Bsteh G., Dürauer S., Assar H. et al. Humoral immune response after COVID-19 in multiple sclerosis: a nation-wide Austrian study. *Mult. Scler.* 2021;27(14):2209–2218. doi: 10.1177/13524585211049391
52. Conte W.L. Attenuation of antibody response to SARS-CoV-2 in a patient on ocrelizumab with hypogammaglobulinemia. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;44:102315. doi: 10.1016/j.msard.2020.102315
53. Bollo L., Guerra T., Bavaro D.F. et al. Seroconversion and indolent course of COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod and teriflunomide. *J. Neurol. Sci.* 2020;416:117011. doi: 10.1016/j.jns.2020.117011
54. Foerch C., Friedauer L., Bauer B. et al. Severe COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;42:102180. doi: 10.1016/j.msard.2020.102180
55. Valencia-Sanchez C., Wingerchuk D.M. A fine balance: immunosuppression and immunotherapy in a patient with multiple sclerosis and COVID-19. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;42:102182. doi: 10.1016/j.msard.2020.102182
56. Rimmer K., Farber R., Thakur K. et al. Fatal COVID-19 in an MS patient on natalizumab: a case report. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2020;6(3):2055217320942931. doi: 10.1177/2055217320942931
57. Menge T., Dubey D., Warnke C. et al. Ocrelizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Exp. Rev. Neurother.* 2016;16(10):1131–1139. doi: 10.1080/14737175.2016.1227242
58. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L. et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468
59. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1
60. Rommer P.S., Zettl U.K., Kieseier B. et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin. Exp. Immunol.* 2014;175(3):397–407. doi: 10.1111/cei.12206
61. Касаткин Д.С., Смирин Н.Н., Бойко А.Н., Власов Я.В. Унификация оценки побочных эффектов терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(2-2):78–82.
- Kasatkin D., Spirin N., Boyko A., Vlasov Ya. Unification of the assessment of side effects of therapy with drugs that change the course of multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2014;(2):78–82.
62. Sahraian M.A., Azimi A., Navardi S. et al. Evaluation of the rate of COVID-19 infection, hospitalization and death among Iranian patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;46:102472. doi: 10.1016/j.msard.2020.102472
63. Попова Е.В. Клинический случай COVID-19 у пациента на терапии препаратом алектумзаб. *Медицинский совет.* 2021;(19):148–152. Porova E.V. Clinical case of COVID-19 in a patient treated with alemtuzumab. *Medical advice.* 2021;19:148–152. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-148-152

64. Iannetta M., Cesta N., Stingone C. et al. Mild clinical manifestations of SARS-CoV-2 related pneumonia in two patients with multiple sclerosis under treatment with ocrelizumab. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;45:102442. doi: 10.1016/j.msard.2020.102442
65. Wurm H., Attfield K., Iversen A.K. et al. Recovery from COVID-19 in a B-cell-depleted multiple sclerosis patient. *Mult. Scler.* 2020;26(10):1261–1264. doi: 10.1177/1352458520943791
66. Woo M.S., Steins D., Häußler V. et al. Control of SARS-CoV-2 infection in rituximab-treated neuroimmunological patients. *J. Neurol.* 2021;268(1):5–7. doi: 10.1007/s00415-020-10046-8
67. Maillart E., Papeix C., Lubetzki C. et al. Beyond COVID-19: DO MS/NMO-SD patients treated with anti-CD20 therapies develop SARS-CoV2 antibodies? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;46:102482. doi: 10.1016/j.msard.2020.102482
68. Thornton J.R., Harel A. Negative SARS-CoV-2 antibody testing following COVID-19 infection in two MS patients treated with ocrelizumab. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;44:102341. doi: 10.1016/j.msard.2020.102341
69. Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):874–887. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4
70. Gelibter S., Orrico M., Filippi M., Moina L. COVID-19 with no antibody response in a multiple sclerosis patient treated with cladribine: implication for vaccination program? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;49:102775. doi: 10.1016/j.msard.2021.102775
71. De Angelis M., Petracca M., Lanzillo R. et al. Mild or no COVID-19 symptoms in cladribine-treated multiple sclerosis: Two cases and implications for clinical practice. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;45:102452. doi: 10.1016/j.msard.2020.102452
72. Celius E.G. Normal antibody response after COVID-19 during treatment with cladribine. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;46:102476. doi: 10.1016/j.msard.2020.102476
73. Preziosa P., Rocca M.A., Nozzolillo A. et al. COVID-19 in cladribine-treated relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a monocentric experience. *J. Neurol.* 2021;268(8):2697–2699. doi: 10.1007/s00415-020-10309-4
74. Lafarge A., Mabrouki A., Yvin E. et al. Coronavirus disease 2019 in immunocompromised patients: a comprehensive review of coronavirus disease 2019 in hematopoietic stem cell recipients. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2022;28(1):83–89. doi: 10.1097/MCC.0000000000000907
75. Fernández-Ruiz M., Aguado J.M. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the stem cell transplant recipient — clinical spectrum and outcome. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2021;34(6):654–662. doi: 10.1097/QCO.0000000000000790
76. Disanto G., Sacco R., Bernasconi E. et al. Association of disease-modifying treatment and anti-CD20 infusion timing with humoral response to 2 SARS-CoV-2 vaccines in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(12):1529–1531. doi: 10.1001/jamaneuro.2021.3609
77. Achiron A., Mandel M., Dreyer-Alster S. et al. Humoral immune response in multiple sclerosis patients following Pfizer/BNT162b2 COVID-19 vaccination: up to 6 months cross-sectional study. *J. Neuroimmunol.* 2021;361:577746. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577746
78. Buttari F., Bruno A., Dolcetti E. et al. COVID-19 vaccines in multiple sclerosis treated with cladribine or ocrelizumab. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;52:102983. doi: 10.1016/j.msard.2021.102983
79. Khayat-Khoei M., Conway S., Rubinson D.A. et al. Negative anti-SARS-CoV-2 S antibody response following Pfizer SARS-CoV-2 vaccination in a patient on ocrelizumab. *J. Neurol.* 2021;268(10):3592–3594. doi: 10.1007/s00415-021-10463-3
80. Chilimuri S., Mantri N., Gongati S. et al. COVID-19 vaccine failure in a patient with multiple sclerosis on ocrelizumab. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):219. doi: 10.3390/vaccines9030219
81. Tillett R.L., Sevinsky J.R., Hartley P.D. et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21(1):52–58. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30764-7
82. Хачанова НВ, Тоголян НА, Власов ЯВ и др. Рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):157–161.
83. Khachanova N.V., Totolyan N.A., Vlasov Ya.V. et al. COVID-19 vaccination guidelines for patients with multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):157–161. DOI: 10.14412/20742711-2021-2-157-161
84. Pignolo A., Aprile M., Gagliardo C. et al. Clinical onset and multiple sclerosis relapse after SARS-CoV-2 infection. *Neural. Int.* 2021;13(4):695–700. doi: 10.3390/neurolint13040066
85. Moore L., Ghannam M., Manousakis G. A first presentation of multiple sclerosis with concurrent COVID-19 infection. *eNeurologicalSci.* 2021;22:100299. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100299
86. Palao M., Fernández-Díaz E., Gracia-Gil J. et al. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;45:102377. doi: 10.1016/j.msard.2020.102377
87. Yavari F., Raji S., Moradi F., Saedi M. Demyelinating changes alike to multiple sclerosis: a case report of rare manifestations of COVID-19. *Case Rep. Neurol. Med.* 2020;2020:6682251. doi: 10.1155/2020/6682251
88. Berrichi S., Bouayed Z., Berrajaa S. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a rare form of COVID-19's neuropathism. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2021;71:102940. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102940
89. Ozgen Kenangil G., Ari B.C., Guler C., Demir M.K. Acute disseminated encephalomyelitis-like presentation after an inactivated coronavirus vaccine. *Acta Neurol. Belg.* 2021;121(4):1089–1091. doi: 10.1007/s13760-021-01699-x
90. Cao L., Ren L. Acute disseminated encephalomyelitis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: a case report. *Acta Neurol. Belg.* 2022;122(3):793–795. doi: 10.1007/s13760-021-01608-2
91. Wong P.F., Craik S., Newman P. et al. Lessons of the month I: a case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19. *Clin. Med.* 2020;20:293–299. doi: 10.7861/clinmed.2020-0182
92. Utukuri P.S., Bautista A., Lignelli A., Moonis G. Possible acute disseminated encephalomyelitis related to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Am. J. Neuroradiol.* 2020;41:E82–E83. doi: 10.3174/ajnr.A6714
93. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143:3104–3120. doi: 10.1093/brain/awaa240
94. Novi G., Rossi T., Pedemonte E. et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7:e797. doi: 10.1212/NXI.0000000000000797
95. Otluoğlu G.D., Yener U., Demir M.K., Yılmaz B. Encephalomyelitis associated with COVID-19 infection: case report. *Br. J. Neurosurg.* 2020:1–3. doi: 10.1080/02688697.2020.1787342
96. McCuddy M., Kelkar P., Zhao Y., Wicklund D. Acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 infection: a case series. *Neurol. India.* 2020;68(5):1192–1195. doi: 10.4103/0028-3886.299174
97. de Ruijter N.S., Kramer G., Gons R.A.R., Hengstman G.J.D. Neuromyelitis optica spectrum disorder after presumed COVID-19 infection: a case report. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;46:102474. doi: 10.1016/j.msard.2020.102474
98. Ghosh R., De K., Roy D. et al. A case of area postrema variant of neuromyelitis optica spectrum disorder following SARS-CoV-2 infection. *J. Neuroimmunol.* 2020;350:577439. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577439
99. Batum M., Kisabay Ak A., Mavioglu H. COVID-19 infection-induced neuromyelitis optica: a case report. *Int. J. Neurosci.* 2022;132(10):999–1004. doi: 10.1080/00207454.2020.1860036
100. Toljan K., Amin M., Kunchok A., Ontaneda D. New diagnosis of multiple sclerosis in the setting of mRNA COVID-19 vaccine exposure. *J. Neuroimmunol.* 2022;362:577785. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577785
101. Khayat-Khoei M., Bhattacharyya S., Katz J. et al. COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series. *J. Neurol.* 2022;269(3):1093–1106. doi: 10.1007/s00415-021-10780-7
102. Havla J., Schultz Y., Zimmermann H. et al. First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J. Neurol.* 2022;269(1):55–58. doi: 10.1007/s00415-021-10648-w
103. Fujimori J., Miyazawa K., Nakashima I. Initial clinical manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J. Neuroimmunol.* 2021;361:577755. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577755
104. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):98–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
105. Badrawi N., Kumar N., Albastaki U. Post COVID-19 vaccination neuromyelitis optica spectrum disorder: Case report & MRI findings. *Radiol. Case Rep.* 2021;16(12):3864–3867. doi: 10.1016/j.radcr.2021.09.033
106. Permezel F., Borojevic B., Lau S., de Boer H.H. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2022;18(1):74–79. doi: 10.1007/s12024-021-00440-7
107. Rinaldi V., Bellucci G., Romano A. et al. ADEM after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: a case report. *Mult. Scler.* 2022;28(7):1151–1154. doi: 10.1177/13524585211040222
108. Chen S., Fan X.R., He S. et al. Watch out for neuromyelitis optica spectrum disorder after inactivated virus vaccination for COVID-19. *Neurol. Sci.* 2021;42(9):3537–3539. doi: 10.1007/s10072-021-05427-4
109. Cao L., Ren L. Acute disseminated encephalomyelitis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: a case report. *Acta Neurol. Belg.* 2022;122(3):793–795. doi: 10.1007/s13760-021-01608-2
110. Ozgen Kenangil G., Ari B.C., Guler C., Demir M.K. Acute disseminated encephalomyelitis-like presentation after an inactivated coronavirus vaccine. *Acta Neurol. Belg.* 2021;121(4):1089–1091. doi: 10.1007/s13760-021-01699-x
111. Fujikawa P., Shah F.A., Braford M. et al. Neuromyelitis optica in a healthy female after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 mRNA-1273 vaccine. *Cureus.* 2021;13(9):e17961. doi: 10.7759/cureus.17961
112. Shimizu M., Ogaki K., Nakamura R. et al. An 88-year-old woman with acute disseminated encephalomyelitis following messenger ribonucleic acid-based COVID-19 vaccination. *eNeurologicalSci.* 2021;25:100381. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100381
113. Kania K., Ambrosius W., Tokarz Kupczyk E., Kozubski W. Acute disseminated encephalomyelitis in a patient vaccinated against SARS-CoV-2. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021;8(10):2000–2003. doi: 10.1002/acn3.51447
114. Patone M., Handunnetthi L., Saati D. et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2021;27(12):2144–2153. doi: 10.1038/s41591-021-01556-7

Информация об авторах

Малько Валерия Алексеевна — аспирант каф. неврологии и психиатрии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия,

<https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Бисага Геннадий Николаевич — д.м.н., профессор каф. неврологии и психиатрии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>

Топузова Мария Петровна — к.м.н., доцент каф. неврологии и психиатрии с клиникой ИМО, с.н.с. НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Терновых Иван Константинович — ассистент каф. неврологии и психиатрии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-0074-4021>

Алексеева Татьяна Михайловна — д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Вклад авторов. *Малько В.А.* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; *Бисага Г.Н., Топузова М.П., Алексеева Т.М.* — концепция и дизайн исследования, редактирование; *Терновых И.К.* — сбор и обработка материала, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Valeriya A. Malko — postgraduate student, Department of neurology and psychiatry with the clinic, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Gennady N. Bisaga — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology and psychiatry with the clinic, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>

Mariya P. Topuzova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology and psychiatry with the clinic, Medical Education Institute, senior researcher, Research laboratory of new Coronavirus infection and postcovid syndrome of the world-class scientific center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Ivan K. Ternovykh — assistant, Department of neurology and psychiatry with the clinic, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0074-4021>

Tatyana M. Alekseeva — D. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology and psychiatry with the clinic, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Author contribution. *Malko V.A.* — conceive and design of the study, collection and processing of material, writing a text of article; *Bisaga G.N., Topuzova M.P., Alekseeva T.M.* — conceive and design of the study, editing; *Ternovykh I.K.* — collection and processing of material, writing a text of article. All authors made a final approval of the version to be published.