

## Обеспечение безопасности терапии алемтузумабом — одна из главных составляющих фармаконадзора

Н.В. ХАЧАНОВА<sup>1\*</sup>, К.З. БАХТИЯРОВА<sup>2</sup>, А.Н. БОЙКО<sup>1</sup>, Я.В. ВЛАСОВ<sup>3</sup>, М.В. ДАВЫДОВСКАЯ<sup>1,4</sup>,  
Е.П. ЕВДОШЕНКО<sup>5,6</sup>, М.Н. ЗАХАРОВА<sup>7</sup>, Н.А. МАЛКОВА<sup>8</sup>, С.А. СИВЕРЦЕВА<sup>9</sup>, Н.Н. СПИРИН<sup>10</sup>,  
И.Д. СТОЛЯРОВ<sup>11</sup>, Т.Е. ШМИДТ<sup>12</sup>, Ф.А. ХАБИРОВ<sup>13</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; <sup>4</sup>ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; <sup>5</sup>Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>7</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; <sup>9</sup>Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия; <sup>10</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; <sup>11</sup>ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН, Санкт-Петербург, Россия; <sup>12</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>13</sup>ФГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия

Современная терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, характеризуется рисками опасных инфекционных осложнений. В последние 5 лет появились сообщения о развитии тяжелой, иногда летальной, листериозной инфекции у пациентов, получавших терапию алемтузумабом. Представлен клинический случай летального листериозного менингоэнцефалита, возникшего через 7 сут после завершения первого цикла терапии алемтузумабом. В январе 2018 г. прошло заседание Экспертного совета, на котором были пересмотрены и обновлены клинические рекомендации, опубликованные в 2017 г.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, листериоз, алемтузумаб.

### Provision of alemtuzumab safety is one of the main components of pharmacovigilance

N.V. KHACHANOVA, K.Z. BAKHTIYAROVA, A.N. BOYKO, YA.V. VLASOV, M.V. DAVYDOVSKAIA, E.P. EVDOSHENKO, M.N. ZAKHAROVA, N.A. MALKOVA, S.A. SIVERTSEVA, N.N. SPIRIN, I.D. STOLYAROV, T.E. SCHMIDT, F.A. KHABIROV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Samara State Medical University, Samara, Russia; Scientific and Practical Center for Clinical Research and Medical Technologies Assessment of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia; City Center of Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases City Clinical Hospital №31, St-Petersburg, Russia; Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; Tyumen Regional Multiple Sclerosis Center, Tyumen, Russia; Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; Bechtereva Institute of Human Brain, St-Petersburg, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Modern multiple sclerosis therapy with disease-modifying drugs is characterized by the risks of dangerous infectious complications. In the last 5 years, there have been several reports of severe, sometimes lethal, listeriosis infection in patients treated with alemtuzumab. This article presents a clinical case of lethal listeriosis meningoencephalitis, which developed within 7 days after the completion of the first cycle of alemtuzumab therapy. In January 2018, a meeting of the expert Council was held, at which the clinical recommendations published in 2017 were revised and updated.

**Keywords:** multiple sclerosis, listeriosis, alemtuzumab.

Современная терапия ремиттирующего рассеянного склероза (РС) включает большое многообразие лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими или иммуносупрессивными свойствами. Выбор лечебного алгоритма так же, как и выбор самого лекарственного средства, продиктован дан-

ными о клинической эффективности и безопасности препарата, особенностями клинической картины и течения заболевания у пациента, а также сведениями о разработанных программах управления рисками проводимой терапии. До настоящего времени широко обсуждаемой проблемой была прогрессирующая мульт-

тифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — вариант оппортунистической инфекции, возникающей у некоторых пациентов на фоне терапии натализумабом, реже — финголимодом и диметилфумаратом. Проведенный дополнительный анализ [1] случаев натализумаб-ассоциированной ПМЛ позволил разработать алгоритм стратификации риска ПМЛ в случае планирования или проведения терапии натализумабом длительностью более 2 лет. Однако современная иммуномодулирующая терапия характеризуется рисками развития и других, не менее опасных инфекционных осложнений. В последние 5 лет появились сообщения [2, 3] о возникновении тяжелой, иногда летальной, листериозной инфекции у пациентов, получавших терапию алемтузумабом.

В октябре 2017 г. Европейским медицинским агентством<sup>1</sup> был представлен отчет по безопасности препарата алемтузумаб, согласно которому исследователями было зарегистрировано 26 серьезных нежелательных явлений, связанных с листериозной инфекцией на фоне терапии алемтузумабом, включая летальные исходы.

Безусловно, в силу иммуносупрессивного действия, при лечении алемтузумабом повышен риск инфекционных заболеваний, в первую очередь верхних дыхательных путей, герпетической инфекции полости рта и опоясывающего герпеса (оппортунистические инфекции). Кроме того, поверхностные грибковые инфекции, особенно кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз, чаще возникали у пациентов, получавших алемтузумаб по сравнению с пациентами, получавшими интерферон-β-1а в рамках клинических исследований [4].

В инструкции к препарату есть указание на случаи развития листериоза/листериозного менингита/менингоэнцефалита, в качестве профилактических мероприятий рекомендовано соблюдение диеты, включающей употребление сырого и термически недостаточно обработанного мяса, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции в течение как минимум одного месяца после лечения алемтузумабом<sup>2</sup>. Однако, по мнению некоторых международных специалистов в области демиелинизирующих заболеваний ЦНС [5], предложенные меры являются недостаточными и нуждаются в расширении.

На территории Российской Федерации препарат был одобрен к применению в августе 2016 г., однако его фактическое применение было начато только в октябре 2017 г. Несмотря на успешный опыт клини-

ческих исследований алемтузумаба российскими учеными (AMMS-223, CARE-MS I, CARE-MS II и TOPAZ, продолжающееся в настоящее время), у одного из пролеченных в октябре 2017 г. пациентов после первого цикла терапии алемтузумабом развился листериозный менингоэнцефалит с летальным исходом.

### Клинический случай

*Пациент* 38 лет, болен РС с 2000 г., когда появились левосторонний оптический неврит и снижение чувствительности на левой половине лица. Диагноз РС был установлен в 2001 г. после второго эпизода в виде монопареза правой ноги. В 2003 г. была начата терапия глатирамера ацетатом. В связи с сохраняющейся активностью заболевания, требовавшей проведения пульс-терапии кортикостероидами, была предпринята попытка смены препарата на интерферон-β-1b, однако на фоне этой терапии отмечалось нарастание спастичности в ногах, в связи с чем пациент продолжил лечение глатирамера ацетатом до 2012 г.

В феврале 2013 г. пациент был переведен на натализумаб, терапия которым проводилась в течение года (12 инфузий), обострений заболевания не отмечалось. Учитывая выявленный положительный титр антител к вирусу JC, натализумаб был отменен и в марте 2014 г. была начата терапия финголимодом. В 2015 г. состояние пациента оставалось стабильным, а в 2016 г. начались обострение с усугублением нижнего парапареза и постепенное прогрессирование заболевания.

В декабре 2016 г. пациент прекратил лечение финголимодом, и по решению врачебного консилиума в январе и феврале 2017 г. ему были проведены 2 инфузии ритуксимаба 1000 мг с интервалом в 14 сут. Введение ритуксимаба сопровождалось подъемом температуры и последующей выраженной общей слабостью в течение 2 нед. В июле 2017 г. у пациента вновь наблюдалось обострение заболевания с появлением активных очагов в грудном отделе спинного мозга по данным МРТ, в связи с чем больной выразил настойчивое желание пройти курсовое лечение алемтузумабом. От продолжения терапии ритуксимабом он отказывался, считая его неэффективным. После проведенного обследования и исключения противопоказаний к лечению препаратом, пациенту в октябре 2017 г., спустя 9 мес после первого курса ритуксимаба, были проведены 5 инфузий алемтузумаба 12 мг/сут. Премедикация проводилась согласно инструкции по медицинскому применению препарата и рекомендациям Экспертного совета Российского комитета исследователей РС (РОКИРС) [3, 4]. Инфузии осуществлялись в условиях дневного стационара. От предложенной госпитализации в круглосуточный стационар пациент отказался по семейным обстоятельствам.

<sup>1</sup>EMA: scientific conclusions and grounds for the variations to the terms of the marketing authorization(s). Доступно на 10.05.18: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/003718/WC500243538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003718/WC500243538.pdf)

<sup>2</sup>Инструкция для медицинского применения лекарственного препарата Лемтрада. Одобрена Министерством здравоохранения РФ 09.06.17.

В течение всего периода инфузий алемтузумаба у пациента наблюдались субфебрильная температура, выраженная общая слабость. После 5 инфузий сохранялись субфебрильная температура, сыпь на коже туловища, расцененные как реакция на введение препарата. На протяжении следующих 3 сут сохранялась выраженная общая слабость. На 5-е сутки температура поднялась до 38 °С, периодически отмечалась задержка мочи, изменился цвет мочи (коричневый), о чем пациент не стал информировать лечащего врача, расценив эти симптомы как проявления обострения урологической инфекции. В течение суток самостоятельно принимал таривид перорально. На 7-е сутки температура поднялась до 40 °С, появились боли давящего и распирающего характера в околопупочной области, вздутие живота, многократная рвота, головная боль, общая слабость, выраженность неврологической симптоматики, обусловленной РС, в связи с чем пациент был госпитализирован.

При поступлении: состояние тяжелое, в клинической картине ведущими были проявления диспепсии, общеинфекционный синдром. Менингеальные симптомы были выражены слабо. В 1-е сутки наблюдались нарастание выраженности общемозговой и менингеальной симптоматики, что потребовало перевода пациента в нейрореанимационное отделение. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обнаружен плеоцитоз до 1178 с преобладанием нейтрофилов, увеличение белка до 5,07 г/л. После консультации инфекциониста, эмпирически (до получения результатов посева ЦСЖ) была начата терапия меропенемом, ванкомицином и ацикловиром. В дальнейшем, после получения результата бактериологического посева ЦСЖ и выявления *Listeria monocytogenes*, больному была произведена коррекция терапии на ампициллин, гентамицин и триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол). При контрольном анализе ЦСЖ *L. monocytogenes* уже не выявлялась, однако, несмотря на проводимую терапию, состояние пациента ухудшалось за счет нарастания отека головного мозга, развития энцефалита, венрикулита и абсцессов мозга (по данным МРТ головного мозга), полиорганной недостаточности на фоне сепсиса, связанного с *Klebsiella pneumoniae*, с летальным исходом на 36-е сутки после завершения терапии алемтузумабом.

## Обсуждение

Листериоз — инфекционное заболевание с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, поражающее в первую очередь новорожденных, беременных женщин и лиц с нарушениями иммунной системы. Характеризуется множественностью источников возбудителя инфекции, разнообразием путей и факторов его передачи, полиморфизмом клинических проявлений, поражением

различных органов и систем, в том числе ЦНС [5]. Хотя листериоз человека известен уже более 90 лет, тем не менее врачи разных специальностей, в том числе инфекционисты, недостаточно хорошо информированы об этом заболевании, в связи с чем оно редко диагностируется. В России ежегодно регистрируется всего 40—100 случаев, из них в Москве — от 15 до 25, что совершенно не соответствует его истинному распространению [6]. Свое название возбудитель получил в 1940 г. по фамилии английского хирурга D. Lister [7]. Из 6 известных в настоящее время видов листерий (*L. monocytogenes*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. grayi*), только *L. monocytogenes* считается основным патогеном для человека и животных. Эпидемические вспышки листериоза в высокоразвитых странах связаны с употреблением мясных полуфабрикатов, салатов, сыров, что послужило основанием считать листериоз пищевой инфекцией. По количеству выявленных случаев он значительно уступает сальмонеллезам и кампилобактериозам, но превосходит их по тяжести течения и показателю летальности, которая может наблюдаться в 20—40% случаев [8, 9]. В то же время считается, что листерии не являются высокопатогенными бактериями и относятся к оппортунистическим инфекциям.

Важную роль в развитии листериозной инфекции играет состояние иммунной системы. Чаще заболевание поражает людей с врожденными или приобретенными иммунодефицитами (больные с онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, длительно получающие глюкокортикостероиды, иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные, беременные, новорожденные, люди старше 55 лет и т.д.), хотя развитие заболевания у других категорий также не исключено [10]. Кроме основного фекально-орального пути передачи для листериозной инфекции описаны контактно-бытовой, аспирационный, трансплацентарный и интранатальный пути передачи<sup>3</sup>.

*L. monocytogenes* — небольшая грамположительная неспорообразующая палочка (факультативный анаэроб), которая способна после различного инкубационного периода привести к широкому спектру клинических проявлений: от гастроэнтерита до клинических форм, связанных с поражением нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, абсцессы мозга и др.). При листериозе у взрослых инкубационный период варьирует от 11 до 70 сут [7]. Листерии весьма устойчивы к внешней среде, хорошо сохраняются и размножаются при пониженных температурах, в условиях овощехранилищ, бытовых и промышленных холодильниках при температуре 4—6 °С. Используются для засолки овощей и мясных продуктов

<sup>3</sup>Профилактика листериоза у людей. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2817-10. Утверждены постановлением Главного санитарного врача Российской Федерации от 29.12.10 №186. Доступно на 10.05.18: <http://rospotrebнадзор.ru>

20% раствор поваренной соли, губительный для многих микроорганизмов, способствует размножению листерий [10]. Входными воротами инфекции является слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, в некоторых случаях — миндалины.

Бактериemia ведет к развитию острого лихорадочного состояния, в дальнейшем листерии фиксируются в ретикулоэндотелиальной системе (в печени — до 80—90%, а также в селезенке и лимфатических узлах) и нервной системе [11, 12].

Врожденная иммунная система обеспечивает ранний иммунный ответ и контроль бактериемии в течение первых 6 ч [12]. В этой фазе *L. monocytogenes* также быстро усваивается клетками хозяина, т.е. воспалительными моноцитами, нейтрофилами и гепатоцитами, и может распространяться от клетки к клетке [11, 12]. Из-за внутриклеточного жизненного цикла клиренс бактерий полностью зависит от вторичной активации цитолитических Т-клеток CD8 [13]. Если инфекция не контролируется адекватным иммунным ответом, то может произойти неограниченная пролиферация *L. monocytogenes* в паренхиме печени и селезенки с последующим высвобождением бактерий в кровообращение и распространением в другие органы, в частности ЦНС [12, 14, 15]. Несмотря на то что по основным клиническим признакам листериозный менингит не отличается от других бактериальных менингитов, при листериозной инфекции менее ярко выражены менингеальные симптомы, включая ригидность шейных мышц, ЦСЖ не всегда имеет нейтрофильный плеоцитоз (может наблюдаться лимфоцитарный), характерно высокое содержание белка [16, 17]. Течение листериозной инфекции с поражением нервной системы обычно тяжелое, летальность достигает 40%, в 7% наблюдаются рецидивы заболевания [16].

Алемтузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое вызывает быструю деплецию Т-лимфоцитов (преимущественно CD4+ и CD8+), а также В-лимфоцитов с последующей постепенной репопуляцией обоих клонов клеток, что приводит к восстановлению баланса иммунной системы. Поскольку эффективный клиренс бактерий после инвазии осуществляется, главным образом, Т-лимфоцитами, то можно предположить, что снижение уровня Т-клеток CD8+ ведет к нарушению надзорной функции за листериозной инфекцией, как и за другими оппортунистическими инфекциями.

Учитывая имеющиеся данные о возможном развитии листериозных поражений нервной системы на фоне терапии алемтузумабом и анализ представленного случая, в январе 2018 г. состоялось второе заседание Экспертного совета, в состав которого вошли инфекционист, специалисты в области демиелинизирующих заболеваний на территории РФ, руководители региональных центров рассеянного склероза, представители РОКИРС, Федерального центра рас-

сеянного склероза. В результате анализа всей доступной информации и разбора клинического случая выработанные ранее клинические рекомендации по применению препарата алемтузумаб были пересмотрены и обновлены. Основные изменения коснулись следующих важных разделов:

1. Терапия не рекомендована пациентам с любыми активными инфекционными процессами.

2. При проведении развернутого клинического анализа крови следует обращать внимание не только на уровень тромбоцитов, но и на уровень лимфоцитов и нейтрофилов. В случае выявления снижения абсолютного числа лимфоцитов менее  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$  врач может посчитать целесообразным провести фенотипическое исследование основных субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19) для оценки их количественных показателей. Данные, подтверждающие достоверность этого метода оценки состояния иммунитета у пациентов, страдающих РС, в настоящее время отсутствуют.

3. Пациентам с заболеваниями щитовидной железы терапия алемтузумабом должна проводиться только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает предполагаемый риск. У участников исследований препарата алемтузумаб отмечались как гипертиреоз, так и гипотиреоз. В большинстве случаев эти нарушения были легкой или умеренной степени тяжести. Серьезные осложнения наблюдались менее чем у 1% пациентов и включали тяжелые случаи диффузного токсического зоба, гипертиреоза и гипотиреоза. Для лечения заболеваний щитовидной железы применялась стандартная медикаментозная терапия, однако некоторым пациентам потребовалось хирургическое вмешательство. В клинических исследованиях пациентам, у которых развивались заболевания щитовидной железы, допускалось проведение повторного курса лечения препаратом алемтузумаб. Имеются ограниченные данные [4], что у пациентов, получавших повторный курс препарата, обычно не наблюдалось ухудшения течения заболевания щитовидной железы. Вопрос о продолжении лечения алемтузумабом следует рассматривать индивидуально, учитывая при этом клиническое состояние пациента. Пациентам, имеющим заболевания щитовидной железы в анамнезе, необходима консультация врача-эндокринолога до начала терапии алемтузумабом с целью оценки потенциальных рисков и принятия совместного решения о начале терапии.

4. Пациент и врач должны быть информированы о случаях развития листериоза/листериозного менингита/менингоэнцефалита у пациентов, получавших лечение алемтузумабом. По данным пострегистрационных наблюдений, частота листериозного менингита составляет 0,25% [5]. Эти инфекции развивались обычно в течение 1 мес после инфузии препарата алемтузумаб. Поскольку у пациентов могут развиваться инфузионные реакции в виде повыше-

ния температуры тела в течение 24 ч после инфузии препарата алемтузумаб, то в случае сохранения температуры выше субфебрильных цифр (выше 37,1 °С) необходимо направить пациента на консультацию к терапевту/инфекционисту для исключения развития инфекционного заболевания и при необходимости своевременного назначения антибактериальной терапии. Активное мониторингирование и особая осторожность в отношении риска развития инфекционных осложнений должны сохраняться, по крайней мере, в течение 1-го месяца после каждого курсового введения алемтузумаба.

5. Для снижения риска развития листериоза/листериозного менингита/менингоэнцефалита, пациенты, получающие алемтузумаб, должны избегать употребления в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции в течение как минимум 2 нед до лечения препаратом алемтузумаб и 1 мес — после. Также у пациентов с повышенным риском развития листериозной инфекции врач может посчитать целесообразным профилактическое назначение одной из следующих схем антибиотикотерапии [5]:

- прием ко-тримоксазола 960 мг 3 раза в неделю в течение 1 мес после каждого курса алемтузумаба;

- для пациентов, которые будут соблюдать рекомендуемую диету, альтернативой является прием амоксициллина 1000 мг/сут или ко-тримоксазола 960 мг/сут для устранения эндогенной контаминации листерией (общая продолжительность курса составляет 8 сут). Антибактериальную терапию в таком случае следует начинать за 4 сут до первой инфузии алемтузумаба и продолжать в течение еще 4 сут на фоне его введения. После чего пациенту следует соблюдать строгую диету в течение 1 мес;

- если лечение препаратом алемтузумаб возможно запланировать за несколько месяцев, то пациентам, готовым строго соблюдать диету, можно предложить начать придерживаться данной диеты за 90 сут до начала терапии и в течение 1 мес после каждого курса алемтузумаба.

6. При переходе с терапии финголимодом или натализумабом на алемтузумаб рекомендовано придерживаться одной из 3 стратегий в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента [18]:

- вариант 1: немедленное переключение терапии является потенциально наиболее рискованным, поскольку существует риск дальнейшего развития асимптомной ПМЛ, возникшей на фоне терапии натализумабом или финголимодом, с клинической манифестацией на терапии алемтузумабом. В силу иммуносупрессивного действия алемтузумаба пациент не сможет противостоять JC-вирусной инфекции. Поэтому такой вариант, вероятно, следует рассматривать только в случае, если есть возможность вы-

полнить ПЦР-диагностику ДНК JC-вируса в ЦСЖ до начала терапии алемтузумабом и уровне лимфоцитов не менее  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ;

- вариант 2: период ожидания после прекращения терапии натализумабом или финголимодом до начала лечения алемтузумабом может составлять от 2 до 6 мес. Такой период позволяет клинически манифестировать асимптомной ПМЛ до начала терапии алемтузумабом. Поэтому после прекращения терапии натализумабом необходимо оценить степень риска развития ПМЛ: 1) при низком риске возможно проведение терапии алемтузумабом через 3 мес с предварительным обследованием пациента, включающим МРТ головного мозга и все необходимые анализы (желательна ПЦР-диагностика для определения ДНК JC-вируса в ЦСЖ в случае подозрений на асимптомную ПМЛ); 2) в случаях высокого риска развития ПМЛ интервал ожидания увеличивается до 6 мес, также с необходимостью проведения предварительного обследования для исключения противопоказаний. После прекращения терапии финголимодом необходимо убедиться в отсутствии лимфоцитоза менее  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Безусловно, длительное ожидание безопасных сроков начала терапии алемтузумабом может сопровождаться реактивацией болезни с развитием тяжелого обострения;

- вариант 3: переключение с натализумаба или финголимодом происходит с применением на протяжении 6—12 мес одного из пероральных препаратов 1-й линии, таких как терифлуномид или диметилфумарат. Использование «бриджингового» метода, возможно, позволит избежать возобновления активности РС и даст время для выявления асимптомной ПМЛ. Важным в подобной ситуации является тот факт, что в случае развития ПМЛ пероральная терапия может быть приостановлена для реконституции иммунного надзора в борьбе с JC-вирусом.

Сложность приведенного клинического случая обусловлена недостатком информации о долгосрочной реконструкции иммунной системы при моноклональной терапии. Наиболее тяжелыми, с точки зрения обеспечения долгосрочной безопасности, являются случаи последовательной смены 2—3 курсов иммуносупрессивной терапии. Для исключения и оценки рисков выбора очередного курса терапии необходимо привлечение инфекционистов, клинических иммунологов и врачей других смежных специальностей.

Согласно определению ВОЗ, «фармаконадзор — это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с применением лекарственного препарата» [19]. На момент регистрации лекарственного препарата информация по его безопасности является неполной в сравнении с тем объемом информации, который может быть накоплен в процессе его

применения в клинической практике. В связи с увеличением числа пациентов, нуждающихся в нескольких курсах различной терапии препаратами, изменяющимися течением РС, на уровне экспертного сообщества целесообразно собирать и анализировать подобные случаи для раннего выявления побочных эффектов терапии, контроля соотношения польза/риск, разработки плана управления рисками, информирования

работников здравоохранения о потенциально опасных нежелательных реакциях и способах их предотвращения, что позволит оградить пациентов от избыточных рисков и получить максимальный положительный эффект от проводимой терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хачанова Н.В., Давыдовская М.В., Евдощенко Е.П. Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. *Русский медицинский журнал*. 2017;13:3-7. [Khachanova NV, Davydovskaya MV, Evdoshenko EP. Updated risk stratification and risk management plan for Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *RMJ*. 2017;13:3-7. (In Russ.)].
2. Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Tumani H, Bayas A. Listeria meningitis complicating alemtuzumab treatment in multiple sclerosis — report of two cases. *Int J Mol Sci*. 2015;16:14669-14676. <https://doi.org/10.3390/ijms160714669>
3. Holmoy T, von der Lippe H, Leegaard TM. Listeria monocytogenes infection associated with alemtuzumab — a case for better preventive strategies. *BMC Neurol*. 2017;17:65-68. <https://doi.org/10.1155/2014/358051>
4. Алифирова В.М., Бисага Г.Н., Бойко А.Н., Брюхов В.В., Давыдовская М.В., Захарова М.Н., Захарова Е.В., Малкова Н.А., Попова Е.В., Салогуб Г.Н., Сиверцева С.А., Трошина Е.А., Хачанова Н.В., Шмидт Т.Е. Клинические рекомендации по применению препарата алектузумаб (Лемтрада). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117:2(2):115-126. [Alifirova VM, Bisaga GN, Boyko AN, Bryukhov VV, Davydovskaya MV, Zakharova MN, Zakharova EV, Malkova NA, Popova EV, Sologub GN, Sivertseva SA, Troshina EA, Khachanova NV, Schmidt TE. Clinical recommendations for the use of alemtuzumab (Lemtrada). *J of Neurology and Psychiatry*. 2017;117:2(2):115-126. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711722115-126>
5. Coles A, Robertson N, Al-Araji A, Waller B, Brenner B, Mclean B, Gran B, Giovannoni G, Price S, Rashid W. *Guidance on prevention of Listeria infection after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis*. Доступно на 10.05.18: <https://www.theabn.org/media/Guidance%20on%20the%20prevention%20of%20Listeria%20infection%20after%20alemtuzumab%20treatment%20of%20multiple%20sclerosis.pdf>
6. Юшук Н.Д., Кареткина Г.Н., Климова Е.А., Бойцов П.В., Келли Е.И., Малышев Н.А., Манджиев Г.Д., Ревазян Н.Р., Серобян А.Г., Соловьева Л.Я., Шеберстова Н.Б. *Листерииоз беременных: роль инфекциониста в диагностике и лечении. Актуальные вопросы инфекционной патологии. 6-й Съезд инфекционистов Республики Беларусь. 29—30 мая 2014 г., Витебск, Республика Беларусь.* [Yushchuk ND, Karetkina GN, Klimov EA, Boytsov PV, Kelly EI, Malyshev NA, Mandzhiyev GD, Revazyan NR, Serobyan AG, Solovyeva LJ, Sheberstov NB. *Listeriosis of pregnancy: the role of infectious disease in the diagnosis and treatment. Topical issues of infectious pathology. 6th Congress of infectious diseases of the Republic of Belarus. 29—30 May 2014, Vitebsk, Republic of Belarus.* (In Russ.)].
7. Тартаковский И.С. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия*. 2000;2(2):20-30. [Tartakovsky IS. Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics. *Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2000;2(2):20-30. (In Russ.)].
8. Hernandez-Milian A, Payeras-Cifre A. What is new in listeriosis? *Biomed Res Int*. 2014;358051. <https://doi.org/10.1155/2014/358051>
9. Maertens De NC, Devleeschauwer B., Angulo F.J. et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;11:1073-1082. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70870-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70870-9)
10. Лучшев В.И., Никифоров В.В., Бутова С.В., Томили Ю.Н., Новикова Л.В., Павлова А.Ю. Листерииоз. *Лечебное дело*. 2005;2:71-76. [Luchshchov VI, Nikiforov VV, Burova SV, Tomilin YuN, Novikova LV, Pavlova AYU. Listeriosis. *Medical case*. 2005;2:71-76. (In Russ.)].
11. Nikolich-Zugich J, Li G, Uhrhlab JL, Renkema KR, Smithey MJ. Age-related changes in CD8 T cell homeostasis and immunity to infection. *Semin Immunol*. 2012;24:356-364. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.009>
12. Vazquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, Chakraborty T, Domínguez-Bernal G, Goebel W, González-Zorn B, Wehland J, Kreft J. Listeria pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:584-640. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.584-640.2001>
13. Zenewicz LA, Shen H. Innate and adaptive immune responses to Listeria monocytogenes: A short overview. *Microbes Infect Inst Pasteur*. 2007;9:1208-1215. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.05.008>
14. Disson O, Lecuit M. Targeting of the central nervous system by Listeria monocytogenes. *Virulence*. 2012;3:213-221. <https://doi.org/10.4161/viru.19586>
15. Drevets DA, Bronze MS. Listeria monocytogenes: Epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol. Med Microbiol*. 2008;53:151-165. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00404.x>
16. Кареткина Г.Н. Листерииоз. *Лечащий врач*. 2008;9:31-35. [Karetkina GN. Listeriosis. *Attending physician*. 2008;9:31-35. (In Russ.)].
17. Деконенко Е.П., Куприянова Л.В., Головатенко-Абрамов К.В. Листерииозный менингит и его осложнения. *Неврологический журнал*. 2001;2:23-26. [Dekonenko EP, Kupriyanova LV, Golovatenco-Abramov KV. Listeriosis meningitis and its complications. *Neurological journal*. 2001;2:23-26. (In Russ.)].
18. Giovannoni G, Marta M, Davis A, Turner B, Gnanapavan S, Schmiere K. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol*. 2016;16:389-393. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001355>
19. WHO (2014) Essential Medicines and Health Products: Pharmacovigilance. World Health Organization. Доступно на 10.05.2018: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/)