

Н.П. Волошина, О.В. Егоркина

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Мировой опыт применения натализумаба при педиатрическом рассеянном склерозе

Педиатрический рассеянный склероз с началом заболевания до 18 лет набирает все большей актуальности во всем мире. Активность заболевания, продолжающаяся, несмотря на применение иммуномодулирующей терапии первой линии, представляет серьезную проблему для врача, поддерживая необходимость изучения других терапевтических возможностей. Целью данного обзора являлся сбор и анализ данных эффективности и безопасности off-label применения препарата второй линии терапии натализумаба у педиатрических больных рассеянным склерозом.

Ключевые слова: педиатрический рассеянный склероз, вторая линия терапии, натализумаб, эффективность, безопасность.

Рассеянный склероз (РС) — наиболее распространенное хроническое воспалительное, демиелинизирующее, нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся острыми эпизодами неврологической дисфункции, периодами частичной или полной ремиссии и клинической стабильности между рецидивами, а также прогрессирующим накоплением неврологическо-когнитивного дефицита, с течением времени приводящего к инвалидности. Пик заболеваемости РС приходится на возраст 20–40 лет.

Украина принадлежит к так называемой зоне высокого риска РС. В 2013 г. зарегистрировано 20 674 больных РС, данный показатель продолжает расти с каждым годом, что связано с улучшением диагностики и возможностей лечения данной патологии и, как следствие, значительно большей продолжительностью жизни пациентов. В то же время распространенность РС составила 55,3 на 100 тыс. человек.

Несмотря на то что РС чаще всего отмечают у лиц среднего возраста, педиатрический рассеянный склероз (пРС), с началом заболевания до 18 лет, набирает все большей актуальности во всем мире, пройдя длинный путь от отрицания, частичного признания РС у детей (1922 г.), первого описания когортного исследования (1958 г.) до современного обсуждения применения у детей иммуномодулирующей терапии (ИМТ) второй линии (Krupp L.B. et al., 2007). Повышение клинической осведомленности преобразовалось в растущий интерес к исследованию пРС в международном сообществе, и число публикаций относительно данного заболевания значительно возросло. Точный показатель распространенности пРС во всем мире неизвестен, но согласно опубликованным данным популяционных исследований серий случаев — контроль в отдельных странах и медицинских центрах РС, уровень распространенности данного заболевания с началом в детском или подростковом возрасте варьирует в диапазо-

не 1,7–10,5% общего числа пациентов с РС (Duquette P. et al., 1987; Sindern E. et al., 1992; Ghezzi A. et al., 1997; Boiko A. et al., 2002; Simone I.L. et al., 2002; Ozakbas S. et al., 2003; Deryck O. et al., 2006; Renoux C. et al., 2007; Etemadifar M. et al., 2007; Ferreira M.L. et al., 2008; Chitnis T. et al., 2009; Hasan Z.N. et al., 2011; Achiron A. et al., 2012; Ekmekci Ö. et al., 2012; Peña J.A. et al., 2012; Cossburn M. et al., 2012; Fragoso Y.D. et al., 2012; Kaya D. et al., 2012; Harding K.E. et al., 2013; Fragoso Y.D. et al., 2013). Однако отметим, что часть исследований включали пациентов в возрасте ≤18 лет, а часть — ≤16 лет. Пациенты с началом заболевания в возрасте ≤10 лет составляют <1% всех случаев РС (Renoux C. et al., 2007; Hasan Z.N. et al., 2011; Achiron A. et al., 2012; Cossburn M. et al., 2012; Kaya D. et al., 2012; Harding K.E. et al., 2013).

Международной исследовательской группой по изучению пРС (International Pediatric MS Study Group — IPMSSG) опубликованы рабочие определения для пРС и связанных с ним заболеваний, составленные на основе консенсусных соглашений и учитывающие достижения в области методов диагностики заболевания (Krupp L.B. et al., 2007; Krupp L.B. et al., 2013).

Исследования стратегий лечения РС сосредоточены на заболевании с началом во взрослом возрасте. Рандомизированные клинические испытания у детей не проводились. ИМТ для лечения детей и подростков с РС в настоящее время используется вне официальных показаний (off-label).

Продолжающаяся у ~30% пациентов активность пРС, несмотря на применение ИМТ первой линии (ИМТ-ПЛ), представляет серьезную проблему для врача, поддерживая необходимость изучения других терапевтических возможностей (Yeh E.A. et al., 2011). Переключение терапии может оказать решающее влияние на дальнейшее течение заболевания, но терапевтические стратегии перехода на препараты второй линии, как правило, связаны с вероятностью развития более тяжелых, чем при лечении препаратами ИМТ-ПЛ, по-

бочных эффектов. Тем не менее, растет число публикаций относительно применения в лечении детей с высокоактивным РС (продолжающиеся рецидивы или нарастание инвалидности, новые или увеличившиеся T2/FLAIR и T1 накапливающие гадолиний (Gd⁺)-очаги при магнитно-резонансной томографии (МРТ), несмотря на комплаентность режима терапии) препарата второй линии терапии — натализумаба (НЗ). Терапевтический потенциал, а также риски долгосрочного применения данного вида терапии в педиатрической популяции вызывают пристальное внимание и интерес специалистов.

В настоящее время НЗ является наиболее широко используемым препаратом второй линии терапии в большинстве стран. Данный препарат представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, селективно блокирующее αβ1-интегрин и препятствующее проникновению активированных Т-лимфоцитов в ЦНС, тем самым приводя к значительному уменьшению воспаления (Engelhardt B., Kappos L., 2008). Не вызывает сомнений тот факт, что НЗ высокоэффективен в быстром достижении контроля над РС с тяжелым и быстро прогрессирующим течением, при котором применение ИМТ-ПЛ не дает ожидаемых результатов (Polman C.H. et al., 2006; Coyle P.K., 2010).

К сожалению, длительное применение НЗ (особенно >2 лет) ассоциируется с повышенным риском развития редкого потенциально фатального инфекционного заболевания ЦНС — прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), вызываемого реактивацией JC-вируса (Clifford D.B. et al., 2010; Hellwig K., Gold R., 2011; Bloomgren G. et al., 2012). Также повышению риска развития ПМЛ способствуют предшествующее применение иммуносупрессоров и наличие серонегативного статуса к JC-вирусу, при котором риск оценивается как ≤0,09 случаев на 1000 пациентов, с возрастанием до 11,1 случаев на 1000 пациентов при сочетании всех трех факторов (Kappos L. et al., 2011; Bloomgren G.

et al., 2012; Sørensen P.S. et al., 2012). По состоянию на март 2014 г. по всему миру зарегистрировано 448 случаев ПМЛ, связанных с НЗ, при том, что общее количество применявших данный препарат в период 2004–2013 гг. составляет 123 тыс. пациентов (Barts M Ser PML Risk Guide May 2014).

Данных относительно количества нейтрализующих антител к НЗ (анти-НЗ) и статуса антител к JC-вирусу у пациентов с пРС, получающих данный препарат, не зафиксировано. Частота инфицирования JC-вирусом и развития ПМЛ в педиатрической популяции существенно ниже, чем у взрослых, однако, имеет тенденцию к повышению с возрастом (Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010). Также на сегодня не представляется возможным достоверно подтвердить предположение того, что у детей при применении иммуносупрессивной терапии более низкий риск развития ПМЛ.

В 2011 г. представлен единственный случай развития ПМЛ при применении НЗ у девушки-подростка с чрезвычайно агрессивным течением пРС, не поддающимся стабилизации (Di Iorio M. et al., 2011). Однако в 2013 г. при представлении результатов обсервационного исследования 55 пациентов рядом исследователей подробно рассмотрен данный случай и отмечено, что диагноз ПМЛ не был подтвержден дальнейшими исследованиями (Ghezzi A. et al., 2013). Таким образом, подтверждена необходимость исследований для оценки безопасности НЗ в педиатрической популяции РС и важность определения клинических и радиологических параметров для ранней диагностики ПМЛ.

Вероятность развития онкологического заболевания является еще одним серьезным моментом в терапии НЗ, однако распространенность данной патологии не превышает 1%. Данных относительно выявления злокачественных новообразований у детей с пРС, получавших лечение НЗ, не отмечается. Однако поскольку иммуносупрессия может являться предрасполагающим условием, ведущим к развитию первичной лимфомы ЦНС, необходима бдительность в отношении этого вопроса у детей, получающих данную терапию (Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010).

В настоящее время отсутствуют данные о способности НЗ оказывать негативное влияние на развитие органов и систем, в том числе иммунной системы растущего ребенка, а также отсутствует какая-либо информация относительно этого влияния при долгосрочном применении препарата.

Мощное влияние НЗ на снижение активности пРС, возможно связано с преобладанием воспалительных процессов в общей клинической картине заболевания у детей (Chabas D. et al., 2008; Waubant E. et al., 2009). С другой стороны, результаты исследований указывают на эффективность применения НЗ у пациентов с наиболее тяжелым рецидивирующим течением заболевания (Hutchinson M. et al., 2009). Поэтому не удивительно, что НЗ оказывает сильное воздействие при пРС с очень высокой активностью.

Относительно небольшое число пациентов с пРС, получавших терапию НЗ (~100 пациентов по всему миру), не позволяет достоверно определить профиль безопасности НЗ у детей (Huppke P. et al., 2008; Appleton R.E., Boggild M., 2009; Borriello G. et al., 2009; Ghezzi A. et al., 2010b; Putzki N. et al., 2010; Seitz F. et al., 2010; Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010; Bayas A. et al., 2011; Krajnc N., 2011; Talab R. et al., 2012; Arnal-Garcia C. et al., 2013; Ghezzi A. et al., 2013; Kornek B. et al., 2013).

При приемлемом соотношении польза/риск НЗ может стать препаратом выбора для терапии второй линии у отдельных детей и подростков с активным РС, благодаря хорошей переносимости, простоте схемы введения и эффективности.

В последнее время отмечают данные ряда исследований относительно роста числа детей с пРС, устойчивых к ИМТ-ПЛ. Согласно данным проведенного в США большого ретроспективного исследования пациентов с пРС, у $\approx 1/5$ детей, получающих терапию интерферонами бета (ИБ) и глатирамера ацетатом (glatiramer acetate) (ГА) прекратили применение данных препаратов из-за плохой переносимости или некомплаентности терапии, а у $>1/4$ изменили терапию в связи с повышением активности заболевания (Yeh E.A. et al., 2011).

В связи с тем что опыт применения препаратов второй линии для лечения пациентов с пРС ограничен, конкретные рекомендации по их применению на данный момент отсутствуют (Ghezzi A. et al., 2010a; Chitnis T. et al., 2012). Тем не менее, высокая частота случаев неадекватного терапевтического ответа при применении препаратов ИМТ-ПЛ у детей с РС подчеркивает важность вариантов выбора дальнейшего лечения (Yeh E.A. et al., 2011). Основываясь на опыте применения НЗ у взрослых пациентов и данных публикаций его применения у детей, нами предложена схема применения препарата у детей и подростков с неадекватным ответом на ИМТ-ПЛ или с тяжелым, быстро развивающимся ремиттирующим РС (PPC) (Волошина Н.П. и соавт., 2012).

Несмотря на то что НЗ не одобрен к применению у пациентов с РС в возрасте <18 лет, ограниченные данные свидетельствуют о возможной эффективности препарата относительно активного педиатрического PPC (Huppke P. et al., 2008; Appleton R.E., Boggild M., 2009; Borriello G. et al., 2009; Ghezzi A. et al., 2010b; Putzki N. et al., 2010; Seitz F. et al., 2010; Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010; Bayas A. et al., 2011; Krajnc N., 2011; Talab R. et al., 2012; Arnal-Garcia C. et al., 2013; Ghezzi A. et al., 2013; Kornek B. et al., 2013).

Целью данного обзора являлся сбор и анализ данных эффективности и безопасности off-label применения НЗ у педиатрических больных РС.

Данные, свидетельствующие о несомненной целесообразности применения НЗ при пРС, несмотря на ограниченный период наблюдения и малый объем информации о долгосрочных последствиях такой терапии, представлены в [таблице](#).

Существуют публикации, в которых рассматриваются случаи терапии НЗ при высокоактивном или не поддающемся стабилизации препаратами ИМТ-ПЛ пРС, а также проводится оценка долгосрочных рисков и преимуществ такой терапии в педиатрической популяции (Huppke P. et al., 2008; Appleton R.E., Boggild M., 2009; Borriello G. et al., 2009; Ghezzi A. et al., 2010b; Putzki N. et al., 2010; Seitz F. et al., 2010; Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010; Bayas A. et al., 2011; Krajnc N., 2011; Talab R. et al., 2012; Arnal-Garcia C. et al., 2013; Ghezzi A. et al., 2013; Kornek B. et al., 2013).

Ряд опубликованных данных отдельных или серии клинических случаев применения НЗ свидетельствуют о подавлении активности пРС и отсутствии серьезных неблагоприятных событий за весь период терапии (Huppke P. et al., 2008; Appleton R.E., Boggild M., 2009; Borriello G. et al., 2009; Putzki N. et al., 2010; Seitz F. et al., 2010; Krajnc N., 2011; Talab R. et al., 2012). Кроме того, в исследованиях групп пациентов с пРС отмечена хорошая переносимость и существенное подавление активности заболевания при среднем периоде наблюдения 15,4–23,4 мес, с максимальным числом инфузий НЗ — 52 (Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010; Ghezzi A. et al., 2010b; Bayas A. et al., 2011; Arnal-Garcia C. et al., 2013; Ghezzi A. et al., 2013; Kornek B. et al., 2013).

Возраст пациентов при инициации терапии НЗ составлял 9,8–17,7 года. У большинства больных инициация терапии НЗ происходила по принципу ее эскалации из-за продолжающейся высокой активности РС, несмотря на применение ИМТ-ПЛ и/или иммуносупрессивной терапии. В отдельных случаях терапия НЗ являлась первичным выбором, в связи с тяжелым и активным развитием заболевания без предшествующего применения ИМТ-ПЛ (Ghezzi A. et al., 2010b; Putzki N. et al., 2010; Bayas A. et al., 2011; Talab R. et al., 2012; Arnal-Garcia C. et al., 2013; Ghezzi A. et al., 2013; Kornek B. et al., 2013).

Осуществлялся различный подход к дозированию НЗ. В основном в исследовании применяли стандартную фиксированную дозу 300 мг внутривенно каждые 4 нед, в соответствии со стандартным протоколом лечения взрослых пациентов. Всего в 8 случаях была применена скорригированная в соответствии с массой тела более низкая доза (Huppke P. et al., 2008; Putzki N. et al., 2010; Arnal-Garcia C. et al., 2013). Некоторые авторы считают, что существует ряд аргументов относительно целесообразности применения дозы 3 мг/кг массы тела, основанных на фармакодинамических результатах исследований применения НЗ при болезни Крона в педиатрической популяции (Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010).

Учитывая ограниченное количество пациентов с пРС, принимавших НЗ, трудно сделать окончательные выводы относительно эффективности препарата. Тем не менее, результаты обнадеживающие. Данные о стабилизации и подавлении клинической и МРТ-активности в течение периода наблюдения отмечены во всех про-

Случай из практики и исследования применения ИЗ при ПРС

Таблица

Автор	Число пациентов	Возраст начала заболевания, лет	Предшествующая ИМТ и/или иммуносупрессивная терапия	Длительность заболевания до начала терапии ИЗ	Возраст на начало терапии, лет	Доза	Длительность терапии	Эффективность	Побочные эффекты	Категория исследования
Huprke P. et al., 2008	3	7–13	ИБ-1а, ГА, АЗ	15,0±2,6 (12–17) [†]	12	3–5 мг/кг каждые 4 нед	18,3±4,9 (15–24) мес	Подавление клинической и МРТ-активности заболевания	1: при дозе 300 мг (5 мг/кг каждые 4 нед) – вирусоподобные симптомы, лабиальный герпес, инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей; после снижения дозы до 3 мг/кг побочные эффекты прекратились	СЛП
Borriello G. et al., 2009	1		ИБ-1а	10,5 мес	12	300 мг каждые 28 дней	11 мес	Подавление клинической и МРТ-активности заболевания	Анти-ИЗ не выявлены	СЛП
Appleton R.E., Bogdán M., 2009	1	7	ГА	6 лет	13	300 мг каждые 28 дней	15 мес	Подавление клинической и МРТ-активности заболевания	Анти-ИЗ не выявлены	СЛП
Ghezzi A. et al., 2010a	19	12,4±2,6	14: ГА, ИБ, МК	27,7±19,7 мес	14,6±2,2	300 мг каждые 28 дней	15,4±5,6 (6–26) инфузий	Подавление клинической и МРТ-активности заболевания: снижение EDSS с 2,6±1,0 (1,0–5,0) до 1,9±1,0 (0–3,5) балла; отсутствие Gd ⁺ -очагов за время наблюдения; после 12 мес – отсутствие новых T2WM-очагов	1: во время и сразу после первой инфузии – временное ухудшение существующих симптомов со спонтанным восстановлением; 8: преходящие умеренные побочные эффекты, не потребовавшие лекарственной терапии; 3: несколько повысился уровень лейкоцитов 4: прекращение терапии из-за плохой переносимости и/или реакции гиперчувствительности, связанной с анти-ИЗ	ОБИ IV класса
Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010	24		75%: ≥3 ИМТ-ПЛ	14,6±2,3	12	300 мг каждые 28 дней	В среднем 1,5 года	83%: стабильны в отношении МРТ- и клинических параметров	4: прекращение терапии из-за плохой переносимости и/или реакции гиперчувствительности, связанной с анти-ИЗ	РТИ
Putzki N. et al., 2010	1	12	Нет	4 мес	12	3,7 мг/кг каждые 4 нед	15 мес	Без рецидивов	Хорошая переносимость	СЛП
Seitz F. et al., 2010	1	12	ИБ-1b	17		200 мг каждые 28 дней	5 мес	Без рецидивов		СЛП
Bayas A. et al., 2011	8	14,9±1,1 (13–17)	6: ИБ	16,4±0,7 (15–17)	17	20,5±14,5 (7–42) мес	20,5±14,5 (7–42) мес	Заблевание стабилизировалось. Снижение уровня рецидивов с 2,8±1,3 (1–5) до 0,2±0,4 (0–0,9)	В целом – хорошая переносимость (1: отек гортани после 42 мес лечения и спустя 2 нед после последней инфузии)	РТИ
Krajnc N., 2011	1	13	ИБ, МТ	16,5		Без рецидивов	13 мес	Без рецидивов, улучшение EDSS	Без побочных эффектов	СЛП
Talab R. et al., 2012	5	9–16	3: АЗ, ИБ-1а, ГА	15,8±1,6 (13–17)	16,5	300 мг каждые 4 нед	16,2±10,3 (6–30) мес	Без клинических рецидивов и МРТ-активности, снижение EDSS на 0,5–2,0 балла	Хорошая переносимость без побочных эффектов, антитела к JC-вирусу не выявлены	СЛП
Кортек В. et al., 2013	20*	15,2±1,3	19: ≥1 ИМТ-ПЛ (ИБ, ГА)	18±10 мес	16,7±1,1	300 мг каждые 4 нед	1,8±1 (0,4–3,5) года	Сокращение уровня рецидивов (с 3,7 до 0,4), снижение среднего балла EDSS (с 2,0 до 1,0); 46%: без клинической и МРТ-активности; 70,0%: без рецидивов в течение 20±13 мес терапии; 53,8% (7/13): – отмечается МРТ-активность	анализах; 2: высокий титр анти-ИЗ – терапия прекращена; 5: серопозитивны на антитела к JC-вирусу, 2 – прекратили терапию	РТИ
Amal-García C. et al., 2013	9	13 (9–16)	8: ≥1 ИМТ-ПЛ	4 (2–7) года	15 лет 4 мес (9,8–17,7)	8: 300 мг каждые 4 нед 1 (масса тела ≈40 кг); 3,75 мг/кг (150 мг)	В среднем – 17 инфузий (2–31); 8 пациентов: >12 инфузий	4: без активности заболевания после 1 года терапии; 8: снижение уровня рецидивов, без ухудшения EDSS, после 12 мес – отсутствие Gd ⁺ -очагов	Хорошая переносимость 4: побочные реакции; 1: терапия прекращена из-за реакции гиперчувствительности, анти-ИЗ не выявлены	РТИ
Ghezzi A. et al., 2013	55**	12,5±2,6	42: ≥1 препарат: ИБ, ГА, МК, ЦФ, АЗ	25,5±19,2 мес	14,4±2,6	300 мг каждые 4 нед	23,5±12,7 (5–52) инфузий	Снижение уровня рецидивов с 2,4±1,6 до 0,1±0,2 и снижение EDSS с 2,7±1,2 (1–6,5) до 1,9±1,2 (0–0,5) балла (3 пациента – увеличение >0,5); 91: 83; 78% пациентов и 88; 74; 66% – без клинической, рентгенологической, клинико-рентгенологической активности заболевания в конце 1-го и 2-го года лечения соответственно; 1: без рецидивов, но отмечено прогрессирующее ухудшение когнитивных функций	20/55: незначительные и преходящие клинические побочные явления (за исключением 2 пациентов: киста сахарного отдела позвоночника и киста яичников); 7/55: умеренные гематологические нарушения, анти-ИЗ не выявлены; 20/51: выявлены антитела к JC-вирусу, 4 – прекратили терапию	ОБИ IV класса

*Среднее значение±стандартное отклонение (диапазон); †число или процентная доля пациентов; **включает пациентов исследования A. Ghezzi и соавторов (2010a); АЗ – азатиоприн (azathioprim); ЦФ – циклофосфамид (cyclophosphamide); МК – микофенолат (mycophenolate); ИБ – интерферон (interferon); МТ – метотрексат (methotrexate); ИМТ – индекс массы тела (body mass index); ИБ-1а – интерферон бета-1а; ИБ-1b – интерферон бета-1b; ИБ-1с – интерферон бета-1с; ГА – глатирамер (glatiramer); МК – микофенолат; АЗ – азатиоприн; ЦФ – циклофосфамид; EDSS – Expanded Disability Status Scale.

анализированных случаях применения НЗ (Huppke P. et al., 2008; Appleton R.E., Boggild M., 2009; Borriello G. et al., 2009; Putzki N. et al., 2010; Seitz F. et al., 2010; Krajnc N., 2011; Talab R. et al., 2012). Существует еще ряд исследований, в которых отмечается снижение активности заболевания во всех случаях, за весь период наблюдения, с резким снижением частоты рецидивов и большой долей пациентов со значительным и устойчивым ответом на терапию НЗ (Ghezzi A. et al., 2010b; Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010; Bayas A. et al., 2011; Ghezzi A. et al., 2013; Arnal-García C. et al., 2013; Kornek V. et al., 2013).

Анализируя отдельные случаи из практики, авторы исследований отмечают хорошую переносимость терапии НЗ пациентами с РС, и только в одном случае имеется информация о наличии побочных эффектов, прекратившихся после снижения дозы (Huppke P. et al., 2008). Согласно данным ретроспективных и обсервационных исследований, наблюдается различный уровень побочных явлений: от преходящих умеренных побочных эффектов, не требовавших лечения, до прекращения терапии из-за плохой переносимости и/или реакции гиперчувствительности, тяжелой астении (Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010; Ghezzi A. et al., 2010b; Arnal-García C. et al., 2013; Ghezzi A. et al., 2013; Kornek V. et al., 2013). Вопрос относительно причинно-следственной связи отмечавшихся инфекций дыхательных и мочевыводящих путей с терапией НЗ остается открытым (Kornek V. et al., 2013). В нескольких исследованиях фиксировались умеренные отклонения в лабораторных показателях (Ghezzi A. et al., 2010b; Ghezzi A. et al., 2013; Kornek V. et al., 2013).

Следует также отметить зависимость эффективности терапии от статуса титра анти-НЗ. В частности, положительный титр анти-НЗ связан с увеличением прогрессирования инвалидности, частоты рецидивов и количеством МРТ-очагов (Polman S.H. et al., 2006; Calabresi P.A. et al., 2007). По результатам исследования, проведенного американскими центрами передового опыта РС, сообщается об одном случае прекращения терапии из-за реакции гиперчувствительности, связанной с развитием анти-НЗ (Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., 2010). Согласно данным исследований, проведенных 11 центрами неврологии и педиатрической неврологии Германии и Австрии, у 2 из 16 пациентов зафиксировано наличие анти-НЗ. В обоих случаях последовало прекращение терапии по причине серьезного рецидива в одном случае и развития анафилаксии — в другом (Kornek V. et al., 2013). В исследовании, охватившем 7 центров РС в Испании, отмечено, что ни у 1 из 5 пациентов, сообщивших о хотя бы одной побочной реакции, анти-НЗ не выявлено (Arnal-García C. et al., 2013). В рамках исследования, проведенного медицинскими центрами РС Италии, тестирование на наличие анти-НЗ у 33 пациентов с возникшими аллергическими реакциями, клиническими

рецидивами или свидетельствами активности заболевания показало во всех случаях отрицательный результат (Ghezzi A. et al., 2013).

«Stratify JCV Antibody ELISA» — недавно сертифицированный тест на наличие антител к JC-вирусу, который позволяет определить подверженность пациентов к формированию ПМЛ при терапии НЗ. Данный тест позволил установить тот факт, что все пациенты в серии из 5 клинических случаев являлись серонегативными (Talab R. et al., 2012). В проведенном ретроспективном исследовании, 2 из 5 серопозитивных пациентов прекратили терапию НЗ (Kornek V. et al., 2013). По результатам обсервационного исследования, из 20 пациентов с положительными результатами теста на наличие антител к JC-вирусу, 4 прекратили лечение НЗ (Ghezzi A. et al., 2013).

По результатам ряда исследований у взрослой категории пациентов с РС установлено, что клиническая и МРТ-активность имеет тенденцию к повторному развитию после прекращения терапии НЗ (Killestein J. et al., 2010; Kaufman M.D. et al., 2011; O'Connor P.W. et al., 2011). Аналогичная картина наблюдалась и у пациентов с РС — в течение 3–6 мес после прекращения терапии НЗ, несмотря на иницирование других иммуномодулирующих препаратов, происходило развитие рецидивов или на МРТ выявлены Gd⁺-очаги (Putzki N. et al., 2010; Bayas A. et al., 2011; Ghezzi A. et al., 2013; Kornek V. et al., 2013).

Вопрос дозирования и продолжительности терапии НЗ остается открытым и будет зависеть от определения долгосрочной безопасности и эффективности, а также новых стратегий лечения. Возможно, у клинически и рентгенологически стабильных в течение определенного периода пациентов дальнейшие схемы лечения должны включать сниженные дозы НЗ или возврат к ИМТ-ПЛ, пока нет других доступных альтернативных вариантов лечения.

Принятый в сентябре 2012 г. испанский согласительный консенсус, утвердивший общие рекомендации по использованию НЗ, рассматривает продолжение лечения после 24 мес у взрослых пациентов (Fernández O. et al., 2012). Возможно и в случаях РС целесообразно следовать данным рекомендациям.

Выводы

В рассмотренных выше публикациях НЗ представлен достаточно эффективным препаратом в качестве второй линии терапии РС. Тем не менее, для окончательных выводов относительно эффективности и безопасности его применения в этой возрастной категории необходимо больше данных клинического применения препарата, поскольку представленные исследования включали небольшое число пациентов, а также клиническую, лабораторную и радиологическую оценку за неоднородный промежуток времени. Поскольку на момент начала терапии НЗ

большинство пациентов составляли возрастную категорию ≥ 12 лет, вопрос эффективности и безопасности применения данного препарата у лиц в возрасте < 12 лет остается на рассмотрении.

Помимо своевременного, как можно более раннего начала лечения РС, индивидуально для каждого пациента следует выбрать наиболее эффективный способ терапевтического воздействия, даже если такое лечение не соответствует возрастным ограничениям назначения препарата. Такой подход соответствует требованиям индивидуализированной терапии.

Имеющиеся на сегодняшний день данные эффективности и отсутствия серьезных негативных последствий применения НЗ позволяют с уверенностью говорить о перспективности данной терапии не только для взрослых, но и для детей с РС. Особую настороженность вызывает то, что начало заболевания приходится на возраст, имеющий решающее значение для физического, психологического и социального развития ребенка или подростка. Для предотвращения необратимых последствий для пациентов с рецидивами или агрессивным течением РС, несмотря на проведение ИМТ-ПЛ, необходимы альтернативные препараты, одним из которых и является НЗ, несмотря на ограниченный опыт применения.

Список использованной литературы

- Волюшина Н.П., Егоркина О.В., Евтушенко С.К., Москаленко М.А. (2012) Проект протокола лечения педиатрического рассеянного склероза. *Межд. неврол. журн.*, 8(54): 143–158.
- Achiron A., Garty B.Z., Menascu S. et al. (2012) multiple sclerosis in Israeli children: incidence, and clinical, cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging findings. *Isr. Med. Assoc. J.*, 14(4): 234–239.
- Appleton R.E., Boggild M. (2009) Natalizumab in paediatric multiple sclerosis and service implication. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 51(9): 758–759.
- Arnal-García C., García-Montero M.R., Málaga I. et al. (2013) Natalizumab use in pediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 17(1): 50–54.
- Barts M Ser PML Risk Guide (2014) http://www.slideshare.net/slideshow/embed_code/29684779
- Bayas A., Pitarokoli K., Zenzen J. et al. (2011) Long-term escalation therapy with natalizumab in paediatric and adolescent multiple sclerosis. In: Presented at the 5th Joint Triennial Congress: 27th Congress of theECTRIMS and 16th Annual Meeting of the ACTRIMS. October 19–22, Amsterdam, Netherlands.
- Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. (2012) Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.*, 366(20): 1870–1880.
- Boiko A., Vorobeychik G., Paty D. et al. (2002) Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 59(7): 1006–1010.
- Borriello G., Prosperini L., Luchetti A., Pozzilli C. (2009) Natalizumab treatment in pediatric multiple sclerosis: a case report. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 13(1): 67–71.
- Calabresi P.A., Giovannoni G., Confavreux C. et al. (2007) The incidence and significance of antinatalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurol.*, 69(14): 1391–1403.
- Chabas D., Castello-Trivino T., Mowry E.M. et al. (2008) Vanishing MS T₂-bright lesions before

puberty: a distinct MRI phenotype. *Neurology*, 71(14): 1090–1093.

Chitnis T., Glanz B., Jaffin S., Healy B. (2009) Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult. Scler.*, 15(5): 627–631.

Chitnis T., Tenenbaum S., Banwell B. et al. (2012) Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 18(1): 116–127.

Clifford D.B., De Luca A., Simpson D.M., Arendt G. et al. (2010) Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.*, 9(4): 438–446.

Cosburn M., Ingram G., Hirst C. et al. (2012) Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 18(1): 45–54.

Coyle P.K. (2010) The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am. J. Manag. Care.* 16(6): 164–170.

Deryck O., Ketelaer P., Dubois B. (2006) Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 253(6): 720–723.

Di Iola M., Farina D., De Luca G. et al. (2011) Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab in paediatric multiple sclerosis. In: Presented at the 5th Joint Triennial Congress: 27th Congress of theECTRIMS and 16th Annual Meeting of the ACTRIMS. October 19–22, Amsterdam, Netherlands (http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=138378&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=150&XNMASKEN_ID=900).

Duquette P., Murray T.J., Pleines J. et al. (1987) Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J. Pediatr.*, 111(3): 359–363.

Ekmekci Ö., Yüceyar N., Sağduyu A.K. (2012) Clinical features and course in pediatric onset multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 29(4): 804–809.

Engelhardt B., Kappos L. (2008) Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis.*, 5(1): 16–22.

Etemadifar M., Nasr-Esfahani A.H., Khodabandehlou R., Maghzi A.H. (2007) Childhood-onset multiple sclerosis: report of 82 patients from Isfahan, Iran. *Arch. Iran. Med.*, 10(2): 152–156.

Fernández O., García-Merino J.A., Arroyo R. et al. (2012) Spanish consensus on the use of natalizumab (Tysabri®) — 2011. *Neurologia*, 27(7): 432–441.

Ferreira M.L., Machado M.I., Dantas M.J. et al. (2008) Pediatric multiple sclerosis: analysis of clinical and epidemiological aspects according to National MS Society Consensus 2007. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 66(3B): 665–670.

Fragoso Y.D., Brooks J.B.B., Leal T.M.S. (2012) Descriptive profile of multiple sclerosis starting until the age of 16 in the reference center of the state of São Paulo. *Rev. Paul. Pediatr.*, 30(4): 617–620.

Fragoso Y.D., Ferreira M.L., Morales N. de M.O. et al. (2013) Multiple sclerosis starting before the age of 18 years: the Brazilian experience. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 71(10): 783–787.

Ghezzi A., Banwell B., Boyko A. et al. (2010a) The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult. Scler.*, 16(10): 1258–1267.

Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. et al. (1997) Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult. Scler.*, 3(1): 43–46.

Ghezzi A., Pozzilli C., Grimaldi L.M.E. et al. (2010b) Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology*, 75(10): 912–917.

Ghezzi A., Pozzilli C., Grimaldi L.M.E. et al. (2013) Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult. Scler.*, 19(8): 1106–1112.

Harding K.E., Liang K., Cosburn M.D. et al. (2013) Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 84(2): 141–147.

Hasan Z.N., Hasan H.A., Sabah A.S. (2011) Clinical and radiological study of Iraqi multiple sclerosis patients with childhood onset. *Neurosciences (Riyadh)*, 16(3): 229–232.

Hellwig K., Gold R. (2011) Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J. Neurol.*, 258(11): 1920–1928.

Huppke P., Stark W., Zürcher C. et al. (2008) Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 65(12): 1655–1658.

Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P.A. et al. (2009) The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analysis of AFFIRM and SENTINEL. *J. Neurol.*, 256(3): 405–415.

Kappos L., Bates D., Edan G. et al. (2011) Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.*, 10(8): 745–758.

Kaufman M.D., Lee R., Norton H.J. (2011) Course of relapsing-remitting multiple sclerosis before, during and after natalizumab. *Mult. Scler.*, 17(4): 490–494.

Kaya D., Idiman E., Ozakbas S. (2012) Inflammatory demyelinating central nervous system diseases in childhood: clinical and paraclinical profiles in 133 patients. *Autoimmune Dis.*, 6 p.

Killestein J., Vennegeer A., Strijbis E.M. et al. (2010) Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann. Neurol.*, 68(3): 392–395.

Kornek B., Aboul-Enein F., Rostasy K. et al. (2013) Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol.*, 70(4): 469–475.

Krajnc N. (2011) Pediatric case of a multiple sclerosis treated with natalizumab. In: Presented at the 9th Biennial Congress of the European Pediatric Neurology Society (EPNS). May 11–14, Cavtat (Dubrovnik), Croatia, 19 p.

Krupp L.B., Banwell B., Tenenbaum S. (2007) Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurol.*, 68(16): 7–12.

Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al. (2013) International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult. Scler.*, 19(10): 1261–1267.

O'Connor P.W., Goodman A., Kappos L. et al. (2011) Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurol.*, 76(22): 1858–1865.

Ozakbas S., Idiman E., Baklan B., Yulug B. (2003) Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev.*, 25(4): 233–236.

Pefia J.A., Ravelo M.E., Rubio E. et al. (2012) Pediatric multiple sclerosis in Venezuela. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 70(4): 267–270.

Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 354(9): 899–910.

Putzki N., Stich O., Gartzon K. et al. (2010) Natalizumab treatment in paediatric multiple sclerosis: a case of induction, de-escalation and escalation. *Eur. J. Neurol.*, 17(11): 105.

Renoux C., Vukusic S., Mikaeloff Y. et al. (2007) Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N. Engl. J. Med.*, 356(25): 2603–2613.

Seitz F., Eienbroeker C., Tackenberg B. (2010) Stabilisation of a highly active relapsing-remitting MS in a young adult after introduction of natalizumab. *Nervenheilkunde*, 29(9): 12–14.

Simone I.L., Carrara D., Tortorella C. et al. (2002) Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurol.*, 59(12): 1922–1928.

Sindern E., Haas J., Stark E., Wurster U. (1992) Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol. Scand.*, 86(3): 280–284.

Sorensen P.S., Bertolotto A., Edan G. et al. (2012) Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult. Scler.*, 18(2): 143–152.

Talab R., Talabova M., Kizo L. (2012) Natalizumab in the treatment of pediatric multiple sclerosis. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 33(6): 579–589.

Waubant E., Chabas D., Okuda D.T. et al. (2009) Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch. Neurol.*, 66(8): 967–971.

Yeh E.A., Waubant E., Krupp L.B. et al. (2011) Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 68(4): 437–444.

Yeh E.A., Weinstock-Guttman B. (2010) Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 3(5): 293–299.

Світовий досвід застосування наталізумабу при педіатричному розсіяному склерозі

Н.П. Волошина, О.В. Егоркіна

Резюме. Педіатричний розсіяний склероз з початком захворювання до 18 років набуває все більшої актуальності в усьому світі. Активність захворювання, яка триває, незважаючи на імуномодулюючу терапію першої лінії, становить серйозну проблему для лікаря, підтримуючи необхідність вивчення інших терапевтичних можливостей. Метою даного огляду був збір і аналіз даних ефективності та безпеки off-label застосування препарату другої лінії терапії наталізумабу у педіатричних хворих на розсіяний склероз.

Ключові слова: педіатричний розсіяний склероз, друга лінія терапії, наталізумаб, ефективність, безпека.

World experience of application of natalizumab at pediatric multiple sclerosis

N.P. Voloshina, O.V. Egorkina

Summary. Pediatric multiple sclerosis with onset before 18 years is increasingly recognized worldwide. Disease activity, that continuing despite the immunomodulatory therapy first line is a serious problem for the physician, supporting the need to explore other therapeutic options. The aim of this review was collection and analysis of data on the efficacy and safety of off-label use of second-line therapy natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients.

Key words: pediatric multiple sclerosis, a second line therapy, natalizumab, efficiency, safety.

Адрес для переписки:

Егоркіна Ольга Викторовна
Харьков, 61068, ул. Академика Павлова, 46
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»,
отдел нейроинфекций
и рассеянного склероза,
отделение электронейромиографии
E-mail: oegorkina@ukr.net

Получено 03.07.2014