

## **Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии Натализумабом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом**

М.В. Давыдовская<sup>1,2</sup>, Н.В. Хачанова<sup>1,2</sup>, Е.П. Евдошенко<sup>2,3</sup>, И.Н. Пронин<sup>4</sup>, А.Н. Бойко<sup>1</sup>, М.Н. Захарова<sup>5</sup>, В.М. Алифирова<sup>6</sup>, Е.А. Турова<sup>7</sup>, Н.А. Малкова<sup>8</sup>, С.А Сиверцева<sup>9</sup>, Л.А. Цукурова<sup>10</sup>, А.А. Скоромец<sup>11</sup>, И.Ю. Солодун<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУ «Центр координации и проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 - Городской Центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний», г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко», Москва

<sup>5</sup>ФГБНУ «Научный Центр Неврологии», г. Москва

<sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск

<sup>7</sup>ГБУЗ СО «СОКБ №1», г. Екатеринбург

<sup>8</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск

<sup>9</sup>ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет», г. Тюмень

<sup>10</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», г. Краснодар

<sup>11</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет им. академика И.П.Павлова», г. Санкт-Петербург

### **Введение**

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, *рассеянный склероз* (РС) в Российской Федерации, как и во всем мире, остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. В первую очередь это обусловлено прогрессирующим течением заболевания с формированием стойкой инвалидизации молодого, трудоспособного населения. В повседневной клинической практике используются различные терапевтические стратегии для достижения максимального контроля над течением заболевания. При этом, как правило, поиск эффективного лекарственного средства и выработка лечебной стратегии основаны на результатах регистрационных испытаний медицинских препаратов, особенностях течения заболевания и клиническом опыте врача. В течение более 15 лет в качестве начальной терапии средствами выбора были препараты интерферона бета (ИФН-β) и глатирамера ацетат (ГА), которые и сейчас являются первой линией препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). К сожалению, примерно 30-50 % пациентов резистентны к данной терапии или ответ на нее субоптимальный. Кроме того, среди пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) есть такие, у которых течение заболевания очень активное агрессивное, что способствует быстрому прогрессированию инвалидизации. Относительно лечения таких пациентов среди специалистов по РС сформировалось единое мнение: необходимо как можно раньше назначать

иммуномодулирующие препараты ПИТРС второй линии, к которым в нашей стране относят натализумаб, финголимод и митоксантрон (в последнее время используется редко). Лечение этими препаратами должны проводить опытные неврологи, специализирующиеся на диагностике и лечении аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний *центральной нервной системы* (ЦНС), только в специализированных центрах.

Предлагаемые рекомендации разработаны с участием членов Секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов, российского комитета по изучению рассеянного склероза (РОКИРС), экспертов Минздрава РФ, руководителей и сотрудников неврологических кафедр различных медицинских университетов страны и заведующих отделениями ведущих федеральных научно-исследовательских институтов. Они являются расширенной и дополненной редакцией ранее опубликованных Рекомендаций, подготовленных экспертами Секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов [2]. Новая редакция Рекомендаций содержит уточненные данные о профиле безопасности и плане управления рисками при использовании одного из препаратов второй линии – натализумаба (Тизабри®), связанными с ограниченным опытом его применения в России. Рекомендации являются не только обобщением принятых в мире подходов к решению проблемы возможных серьезных рисков при проведении терапии натализумабом, но и попыткой адаптации накопленного международного и российского опыта применения препарата к условиям отечественного здравоохранения. Рекомендации предназначены для широкого круга врачей различных специальностей: неврологов, врачей общей практики, инфекционистов, радиологов.

**Натализумаб (Тизабри®)** – новый иммуномодулирующий препарат, был впервые рекомендован в США в ноябре 2004 г., в 2006 г. был зарегистрирован в странах Европейского союза, а в 2010 г. одобрен Минздравом РФ в качестве монотерапии при лечении пациентов с РРС [5]. В настоящее время терапия натализумабом показана пациентам, у которых не удается достичь полного адекватного контроля над заболеванием на фоне терапии ПИТРС первой линии, либо пациентам с быстро прогрессирующим тяжелопротекающим РРС [2;24;58]. Несмотря на большой клинический опыт применения препарата в США и странах Европы и его высокую эффективность, при использовании *натализумаба* имеется повышенный риск развития тяжелых оппортунистических инфекций, в частности прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [44;51]. В связи с этим при терапии натализумабом очень важно четко соблюдать рекомендации по минимизации рисков от использования этого одного из самых эффективных на сегодняшний день препаратов для лечения РРС [1;17;31].

### **Механизм действия**

Препарат «Тизабри®» содержит гуманизированное моноклональное антитело натализумаб — селективный ингибитор молекулы адгезии  $\alpha_4$ -интегрина [74]. При РС натализумаб блокирует молекулярное взаимодействие  $\alpha_4$ -субъединицы человеческого

интегрин, в большом количестве экспрессирующейся на поверхности всех лимфоцитов, за исключением нейтрофилов, и молекулы клеточной адгезии VCAM-1 на сосудистом эндотелии гематоэнцефалического барьера, тем самым препятствуя миграции лимфоцитов через эндотелий в ЦНС. В отсутствие патологии VCAM-1 не экспрессируется в паренхиме головного мозга. Однако в присутствии провоспалительных цитокинов выработка VCAM-1 в клетках эндотелия и, возможно, в глиальных клетках, находящихся вблизи очага воспаления, регулируется по механизму положительной обратной связи [20]. В условиях воспаления в ЦНС при РС взаимодействие  $\alpha_4\beta_1$ -интегрин, VCAM-1, соединительного сегмента-1 и остеопонтина опосредует прочную адгезию и миграцию лейкоцитов в головной мозг и может усиливать воспалительный каскад в тканях мозга [52]. Блокада молекулярных взаимодействий  $\alpha_4\beta_1$ -интегрин и его мишеней приводит к уменьшению выраженности воспаления в паренхиме мозга при РС и подавлению дальнейшего привлечения иммунных клеток в очаги воспаления, тем самым замедляя увеличение объема поражения [1;17]. Кроме того, натализумаб может подавлять пролиферацию лимфоцитов, вызывать апоптоз Т-клеток и тем самым подавлять воспаление в ЦНС [91].

### **Клиническая эффективность**

Высокая эффективность лечения РРС натализумабом продемонстрирована в двух крупных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях III фазы – AFFIRM и SENTINEL [41;68;75].

В исследовании **AFFIRM**, в котором натализумаб использовали в качестве монотерапии (300 мг внутривенно капельно каждые 4 нед.), отмечено значительное снижение частоты обострений (на 68%) и замедление прогрессирования инвалидизации (на 42–54%) на фоне терапии натализумабом по сравнению с группой плацебо [41]. Также установлено, что терапия натализумабом приводит к значительному подавлению МР-активности при РС: на 83% уменьшается среднее количество новых или увеличивающихся в размере Т2-гиперинтенсивных очагов, на 92% — очагов, в которых накапливается контрастное средство, по сравнению с группой плацебо. При дополнительной оценке эффективности натализумаба у подгруппы пациентов с изначально высокой активностью заболевания (2 обострения и более в год и наличие одного или нескольких очагов, в которых накапливается контраст) показано снижение ежегодной частоты обострений на 81% в лечебной группе по сравнению с группой плацебо (0,28 и 1,46 соответственно;  $p < 0,001$ ) [25]. В этой же подгруппе пациентов отмечено снижение скорости прогрессирования инвалидизации на 64% на фоне терапии натализумабом при сравнении с группой плацебо. В целом, по данным исследования AFFIRM, у 37% пациентов, получавших натализумаб, не выявлено каких-либо клинических и радиологических признаков активности заболевания в течение 2 лет терапии. Эти данные подтвердили высокую эффективность натализумаба при лечении пациентов с РРС.

Подобные результаты были получены в исследовании **SENTINEL**, в котором натализумаб использовали в комбинации с ИФН $\beta$ -1a для внутримышечного введения (один раз в неделю) [75]. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время натализумаб

рекомендуют применять исключительно в качестве монотерапии и его сочетание с ИФН- $\beta$  или ГА категорически запрещено.

Высокая эффективность натализумаба, продемонстрированная в клинических исследованиях, подтверждается опытом постмаркетингового использования препарата в течение более 9 лет (к настоящему времени общая продолжительность воздействия препарата более 350 тыс. пациенто-лет) [25;32;39;59;72;82;86;90].

В независимом датском наблюдательном исследовании, проведенном с целью оценки эффективности натализумаба при лечении 234 пациентов с высокой активностью РС (из них 175 пациентов со средним уровнем EDSS 4.0 балла и средней частотой обострений 2,71 за предыдущий год терапии ПИТРС; 45 пациентов ранее получали митоксантрон, в данной группе средняя частота обострений составила 1,74 за год до терапии натализумабом, средний уровень EDSS 5.0 балла), отмечено снижение частот обострений на фоне терапии натализумабом (не менее 11 месяцев) на 73 % по сравнению с таковой в предыдущем году, лишь у 0,09% пациентов отмечено прогрессирование инвалидизации на 1 балл в течение 1 года терапии [61].

Согласно результатам выполненного в Германии наблюдательного исследования [70], с участием пациентов, у которых был получен субоптимальный ответ на предшествующий курс иммуномодулирующей терапии ПИТРС, на фоне терапии натализумабом в течение 1 года было отмечено значительное снижение частоты обострений (с 2.1 до терапии до 0.2 через год). Количество гадолиний накапливающих очагов уменьшилось на 94%. При анализе наблюдательных постмаркетинговых исследований натализумаба в других странах также установлена его высокая эффективность в подавлении активности РС с агрессивным течением [13;32;59;62;78]. В нашей стране опубликованы результаты постмаркетинговых исследований «Совет» и RUSTIS, которые подтверждают высокую эффективность натализумаба [7; 4].

### **Рекомендации к применению**

Натализумаб рекомендован для монотерапии при лечении следующих двух групп пациентов в возрасте от 18 до 55 лет (до начала терапии), которым установлен диагноз рассеянного склероза (согласно международным критериям МакДональда в редакции 2010 г. [67]), ремиттирующего течения (уровень неврологического дефицита по шкале EDSS от 0 до 5.5 баллов (вне обострения).

**Пациенты, у которых отмечается активное течение заболевания, несмотря на текущую терапию препаратами ИФН- $\beta$  или ГА (или другими ПИТРС первой линии) – «резистентные» пациенты.** Это группа пациентов, которые резистентны к полному и адекватному (в течение не менее 1 года терапии) курсу терапии любым ПИТРС первой линии [44;58]. Под резистентностью к терапии следует понимать любой из предложенных в табл.1 вариантов течения заболевания [6]. Оценку тяжести обострений осуществляют на основании критериев, представленных в табл.2. Окончательный вариант критериев резистентности к терапии ПИТРС первой линии был обсужден на заседании секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов и исполкома

РОКИРС 30 мая 2015 г. (г. Санкт-Петербург) и утвержден на заседании президиума правления Всероссийского общества неврологов 30 июня 2015 г. (г. Москва).

**Таблица 1. Критерии резистентности к терапии ПИТРС первой линии (действие при наличии 3 признаков) [6].**

Вариант	Частота обострений в течение 1 года наблюдения	Прогрессирование неврологического дефицита	Изменения на МРТ <sup>1</sup>
1-й	Одно средней тяжести или тяжелое обострение и более	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1–2 балла за 12 мес.	Один и более новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или два и более новых или увеличенных в размерах очагов и более на T2-ВИ
2-й	Два средней тяжести или тяжелых обострения и более	Нет	Один и более новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или два и более новых или увеличенных в размерах очагов на T2-ВИ
3-й	Два средней тяжести или тяжелых обострения и более	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1–2 балла за 12 мес.	Без динамики

<sup>1</sup> - МРТ проводят на томографе с величиной магнитной индукции не менее 1 Тл с использованием протокола, включающего: T2-ВИ в аксиальной проекции с толщиной среза 3-5 мм, T2-FLAIR-ВИ в аксиальной и сагиттальной проекциях с толщиной среза 3-5 мм, T1-ВИ в аксиальной проекции с толщиной среза 3-5 мм, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) в аксиальной проекции с толщиной среза 5 мм, а также после внутривенного введения контрастного вещества с применением T1-ВИ в трех проекциях (аксиальной, сагиттальной и фронтальной) с толщиной среза 3-5 мм или 3D T1-ВИ с изотропным вокселем и толщиной среза 1 мм. Повторное МРТ целесообразно проводить на том же приборе, на котором было выполнено предыдущее исследование, или на приборе с магнитным полем той же напряженности с использованием идентичной методологии.

Gd – гадолиний, ВИ – взвешенные изображения

**Таблица 2. Характеристика тяжести обострений [5;6]**

Обострение	Нарушение функций по функциональным системам (ФС)	Стероидная терапия	Ежедневная активность	Восстановление функции
Легкое	Одна ФС	Не проводили	Минимально ограничена	Полное
Средней тяжести	Одна ФС и более	Проводили амбулаторно	Ограничена	Неполное в течение 3 мес.
Тяжелое	Две ФС и более	Проводили в условиях стационара	Значительно ограничена	Неполное в течение 6 мес.

**Пациенты с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом - «наивные» (ранее не леченные ПИТРС).** В эту группу могут быть отнесены пациенты, перенесшие 2 и более тяжелых обострения заболевания, в течение года, которые привели к нарастанию неврологического дефицита на 1 и более балл по шкале EDSS и сопровождались появлением 1 и более T1-очагов, в которых накапливается контраст, либо 2 и более новых T2-очагов или увеличением размеров старых очагов на T2-ВИ (табл. 3).

**Таблица 3. Критерии быстро прогрессирующего ремиттирующего рассеянного склероза [2]**

Вариант	Обострения	Изменения на МРТ
1	Два и более тяжелых обострений заболевания, приведшие к нарастанию неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале EDSS	Один и более Gd+ очагов на T1-ВИ
2	Два и более тяжелых обострений заболевания, приведшие к нарастанию неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале EDSS	Два новых очага и более или увеличение размеров старых очагов на T2-ВИ

**Терапия натализумабом не рекомендована в следующих случаях:**

- иммуносупрессивная или противоопухолевая терапия, осуществляемая в настоящее время или в прошлом;
- одновременная терапия ИФН- $\beta$  или ГА;
- вторично- и первично-прогрессирующее течение РС;
- атипичное течение РС (с выраженными когнитивными нарушениями, психическими расстройствами, нарушениями полей зрения в виде гемианопсии и т.д.);
- положительный титр антител к аквапорино-4 в сыворотке крови;

- повышенный риск развития оппортунистических инфекций:
  - любые оппортунистические инфекции в анамнезе,
  - врожденный или приобретенный иммунодефицит (СПИД или ВИЧ – инфицирование, трансплантация органов, лучевая терапия).

Данный перечень неполный, для каждого пациента врач индивидуально оценивает риск развития оппортунистических инфекций, в том числе с учетом результатов лабораторной диагностики.

- текущие злокачественные заболевания;
- хронические инфекции: сифилис, туберкулез, гепатит В и С;
- беременность и лактация;
- зарегистрированная реакция гиперчувствительности на предыдущие инфузии тизабри;
- наличие противопоказаний к проведению МРТ

### **Способ применения**

Терапию натализумабом должны назначать и проводить под постоянным контролем врачи, специализирующиеся на диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний нервной системы, а также при условии возможности проведения МРТ в срочном порядке при подозрении на развитие ПМЛ. Инфузии необходимо выполнять в условиях стационара, можно дневного, под контролем специально обученного медицинского персонала лечебного учреждения. В дневных стационарах должно быть все необходимое на случай развития реакций гиперчувствительности на введение этого белкового препарата.

В отсутствие нарушений, связанных с лечением, например нейтропении, больных, получавших ИФН- $\beta$  и ГА, можно сразу перевести на натализумаб. При наличии отклонений, учитывая высокий риск развития ПМЛ у таких пациентов, терапию натализумабом можно начинать только после нормализации показателей [37].

Инфузия должна быть выполнена в течение 1 часа после разведения препарата, пациенты должны находиться под наблюдением в течение всей инфузии и 1 часа после ее окончания в связи с возможным развитием реакции гиперчувствительности. Фиксированная доза препарата – 300 мг один раз в 4 нед. Для инфузий рекомендуют использовать инфузоматы. Скорость введения готового раствора препарата 2 мл/мин. Болюсное введение натализумаба не допускается. После окончания введения препарата рекомендовано введение 100 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 1 ч. В том случае, если в анамнезе пациента есть указание на аллергические реакции, можно рекомендовать назначение антигистаминного препарата непосредственно перед первыми тремя инфузиями натализумаба.

### **Отмена терапии препаратом натализумабом:**

- при развитии ПМЛ или других оппортунистических инфекций;
- при наступлении беременности, во время лактации;
- при выявлении титра антител к натализумабу 2 раза в течение 6 нед.;

- при однократном повышении титра печеночных ферментов в 5 раз и более выше верхней границы нормы;
- при повторном повышении титра печеночных ферментов в 3 раза и более выше верхней границы нормы;

Кроме того, существуют относительные противопоказания к началу или продолжению терапии натализумабом, которые были сформулированы на основании клинического опыта применения препарата [24;25;36;37;44]:

- выявление у пациента активного вирусного гепатита;
- желтуха неясного генеза;
- текущая активная инфекция любой локализации;
- лихорадка неясного генеза;
- наличие в предшествующие 6 мес. грибковых инфекций, вызванных *Candida* и *Aspergillus*, за исключением молочницы, кандидозного стоматита или других поверхностных грибковых инфекций;
- герпес-вирусные инфекции или реактивация герпеса любой локализации в течение 3 последних месяцев;
- уровень нейтрофилов менее 1500 клеток в 1 мл;
- уровень лимфоцитов менее 1000 клеток в 1 мл;
- уровень CD4+ менее 500 клеток в 1 мл, уровень CD8+ менее 250 клеток в 1 мл;
- уровень печеночных трансаминаз в 3 раза превышает верхнюю границу нормы;
- уровень кретинина в 2 раза и более превышает верхнюю границу нормы;
- уровень мочевины в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы;
- уровень общего билирубина в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы.

В случае выявления отклонений описанных выше лабораторных показателей рекомендован их мониторинг данных изменений каждые 2–4 недели до нормализации показателей.

### **Программа управления рисками при терапии натализумабом**

Натализумаб является одним из препаратов для лечения РС, при назначении которого лечащий врач должен оценивать соотношение пользы данной терапии и возможного риска для каждого пациента. При терапии пациентов с РС препаратом натализумаб лечащий врач должен соблюдать Программу управления рисками (План минимизации рисков при терапии натализумабом) [1;2; 5; 17;31].

План минимизации рисков – специально разработанная программа, основными задачами которой являются:

- оценка риска (вероятности) возникновения ПМЛ, связанной с препаратом натализумаб;
- минимизация риска развития ПМЛ;
- минимизация смертельных случаев и инвалидности (как следствия ПМЛ);
- принятие врачом решения о лечении препаратом натализумаб на основании соотношения риск–польза.



Терапию натализумабом должны назначать и контролировать квалифицированные лечащие врачи, имеющие опыт в диагностике и лечении неврологических заболеваний, в центрах, где есть условия для выполнения внутривенных инфузий и возможность проведения МРТ[60].

### **Обследование пациента перед назначением терапии натализумабом**

Перед назначением натализумаба рекомендуют:

- выполнить клиническое обследование пациента, включающее сбор подробного анамнеза заболевания и предшествующей терапии; особое внимание должно быть уделено сбору информации о предшествующей иммуносупрессивной терапии;
- провести полный неврологический осмотр с определением степени неврологического дефицита по шкале EDSS;
- информировать пациента о характере предстоящей терапии, возможных побочных реакциях, обучить пациента и его родственников тактике поведения при возникновении новых неврологических симптомов на фоне терапии, ознакомить их с инструкцией по медицинскому применению препарата;
- провести расширенное лабораторное обследование, включающее общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (включая определение активности печеночных ферментов, уровня билирубина, креатинина, мочевины), исследование Т-клеточного иммунитета для исключения иммунодефицита (CD4<sup>+</sup>;CD8<sup>+</sup>); тесты на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис; рентгенографию грудной клетки и диаскин-тест для исключения туберкулеза. При необходимости лечащий врач назначает дополнительные исследования, позволяющие исключить наличие острых или хронических инфекций. Все исследования должны быть выполнены не позднее, чем за 30 дней до начала терапии;
- выполнить тест на беременность и обсудить вопрос о контрацепции на время терапии с пациенткой детородного возраста;
- выполнить МРТ головного мозга с обязательным контрастным усилением не более чем за 3 мес. до начала терапии (оно будет использовано в качестве референсного в случае возникновения подозрения на развитие ПМЛ);
- определить наличие антител к JC-вирусу (JCV) с обязательным установлением их индекса до назначения лечения, а также у пациентов, уже получающих терапию натализумабом, с неизвестным статусом антител к JCV для стратификации риска развития ПМЛ [18;38;66]. Определение антител к JCV не следует проводить во время и в течение 2 нед. после процедуры плазмафереза. Определение наличия антител и индекса антител должно быть выполнено в специальной сертифицированной лаборатории (в настоящее время осуществляют в ФГУ ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

После получения данной информации еще раз анализируют наличие показаний к терапии препаратом натализумабом у данного пациента, отсутствие противопоказаний к ее началу,

оценивают соотношение риск–польза для конкретного пациента. В случае принятия врачом положительного решения пациент подписывает форму информированного согласия на данный вид терапии.

#### **Ведение пациента на фоне терапии натализумабом.**

После начала терапии лечащий врач должен проводить тщательный мониторинг состояния пациента с целью наиболее раннего выявления возможных побочных реакций терапии. Мониторинг должен включать:

- клинический и неврологический осмотры со сбором данных обо всех побочных реакциях ежемесячно перед каждой инфузией натализумаба;
- клинический и биохимический анализы крови 1 раз в 3 мес.;
- МРТ головного мозга 1 раз в первый год терапии, 1 раз в 6 мес. во второй и 1 раз в 3 мес. в последующие годы терапии у серопозитивных к JCV пациентов с низким индексом антител.
- анализ на антитела к JCV проводят каждые 6 мес. у серонегативных пациентов для исключения сероконверсии (табл. 4).

**Таблица 4. Мониторинг состояния пациента в процессе терапии натализумабом [32;38;80;93]**

<b>JCV-статус пациента</b>	<b>Тестирование антител и их индекса</b>	<b>МРТ головного мозга</b>	<b>Клинический и неврологический осмотр</b>	<b>Анализы для оценки безопасности</b>	<b>Длительность терапии</b>
Серонегативный	Каждые 6 мес.	1 раз в 12 мес. в первые 2 года и далее каждые 6 мес.	Ежемесячно	1 раз в 3 мес.	Не ограничена
Серопозитивный с низким индексом антител ( $\leq 1,5$ )	1 раз в 12 мес. на первом году и далее каждые 6 месяцев	1 раз в 12 месяцев в первый год, затем каждые 6 мес. во второй, каждые 3 мес. в последующие годы терапии	Ежемесячно	1 раз в 3 мес.	До 72 мес.
Серопозитивный с высоким индексом антител ( $> 1,5$ )	Не проводят	1 раз в первый год и каждые 6 мес. во второй год	Ежемесячно	1 раз в 3 мес.	До 24 мес.

### **Мониторинг побочных реакций на терапию натализумабом.**

При использовании натализумаба зарегистрированы несколько основных групп побочных реакций: реакции гиперчувствительности на введение препарата, его нежелательное влияние на функцию печени и развитие оппортунистических инфекций. Программы по минимизации рисков от терапии, действующие в Северной Америке (TOUCH) и Европе в рамках наблюдательных исследований (TYGRIS, TOP), в первую очередь, направлены на снижение риска развития этих нежелательных реакций [44;59], однако проведение всех рекомендуемых мероприятий не гарантирует, что у данного пациента отсутствует риск развития оппортунистических инфекций, прежде всего ПМЛ.

**Реакция гиперчувствительности.** В базовом клиническом исследовании реакция гиперчувствительности развилась у 25 (4%) пациентов, получавших натализумаб (всего в исследовании было зарегистрировано 27 случаев) [68]. У большинства больных она возникла на вторую либо третью инфузию (в случае значительного перерыва между введениями препарата), у 17 из 25 пациентов выявлены персистирующие антитела к натализумабу. У 7 (1,1 %) пациентов, получавших натализумаб, развились реакции гиперчувствительности, которые достигли степени значительно выраженной побочной реакции: у 5 (0,8%) – анафилактическая\анафилактоидная реакция, у 2 (0,3%) – реакция гиперчувствительности (не изученная исследователями более детально). Крапивница наблюдалась у одного больного в группе плацебо. У 5 пациентов из группы натализумаба выявлены нарушения дыхания, однако, ни у одного из них не отмечено выраженной дыхательной недостаточности. В исследовании также не зарегистрировано ни одного случая развития сердечно-сосудистых осложнений после инфузии натализумаба. У всех пациентов эти реакции были купированы без последствий, реакции гиперчувствительности обычно возникали во время инфузии или в течение часа после ее окончания. Риск развития реакции гиперчувствительности был наибольшим при выполнении первых инфузий и у пациентов, вновь получавших натализумаб после первоначальной короткой терапии (одна – две инфузии) и продолжительного периода прерывания терапии (3 мес. и более). Однако необходимо помнить о риске возникновения реакций гиперчувствительности при проведении каждой инфузии.

В том случае, если реакция гиперчувствительности (например, крапивница, сопровождаемая системными проявлениями или без них, анафилаксия) развивается во время инфузии натализумаба, введение препарата необходимо немедленно прекратить. Рекомендовано внутрисосудистое введение препаратов первой помощи и жидкостей согласно стандартному протоколу оказания неотложной помощи. Пациентам, перенесшим реакцию гиперчувствительности, навсегда запрещается проводить терапию натализумабом.

**Реакция на инфузию.** Кроме реакций гиперчувствительности, во время инфузии тизабри возможно развитие «реакций на инфузию»: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, озноб [68]. В исследовании AFFIRM под реакцией на инфузию понимали любое событие, возникавшее в течение первых 2 ч. от ее начала. Эти реакции наблюдались у 23,1% пациентов, леченных натализумабом, и у 18,7%, получивших плацебо. Наиболее частые реакции на инфузии – головная боль, головокружение,

тошнота, озноб, крапивница, которые обычно были слабовыраженными и разрешались к моменту окончания инфузий, поэтому прекращение терапии не требовалось. Реакции на введение препарата также чаще возникали у пациентов, которые получали препарат повторно, после продолжительного перерыва (3 мес. и больше). В случае развития подобной реакции на инфузию рекомендуется уменьшить скорость введения препарата (со 115 до 70 мл/ч).

**Иммуногенность натализумаба.** Натализумаб является гуманизированным антителом, поэтому возможно образование *нейтрализующих антител* (НАТ) к нему. Во время контролируемых клинических исследований антитела к натализумабу обнаруживали у 4–10% больных РС. Циркулирующие антитела уменьшают эффективность натализумаба и повышают частоту возникновения реакций гиперчувствительности. Прочие реакции на инфузию, обусловленные циркулирующими антителами, – озноб, тошнота, рвота и «приливы» крови. Появление персистирующих НАТ к натализумабу приводит к снижению эффективности терапии и повышает риск развития обострения [8].

Тестирование на наличие НАТ к натализумабу необходимо проводить при наличии одного из перечисленных ниже критериев [1;17;32]:

- появление новых T2-очагов и/или очагов, в которых накапливается контрастное вещество на МРТ, выполненной не ранее чем через 6 мес. от начала терапии натализумабом;
- сохранение прежней частоты обострений на фоне терапии натализумабом при сравнении с таковой за год, предшествовавший началу терапии натализумабом;
- прогрессирование инвалидизации после полугодового курса терапии натализумабом;
- появление выраженных реакций на инфузию, в связи с чем требуется снижение скорости введения.

В случае положительного результата необходимо через 6 нед. провести повторный тест. Если тест положительный дважды, то лечение следует прекратить, поскольку наличие НАТ значительно снижает эффективность натализумаба и повышает частоту возникновения реакций гиперчувствительности.

Пациентов, получавших натализумаб в течение 1–2 мес., после чего был длительный перерыв в лечении, относят к группе повышенного риска развития аллергических реакций в случае возобновления терапии натализумабом. В связи с этим при повторном назначении препарата до начала лечения следует провести анализ на НАТ к натализумабу и в случае получения положительного результата (повторный тест через 6 нед. также позитивный) лечение возобновлять не следует.

Согласно плану управления рисками, предложенному компанией-производителем, анализ на наличие НАТ к натализумабу выполняют в ФГУ ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

**Нарушения функции печени.** При постмаркетинговом применении натализумаба отмечены спонтанные случаи развития поражений печени, повышения уровня печёночных ферментов и гипербилирубинемии. Эти симптомы могут возникнуть в любое время на фоне терапии, даже после введения первой дозы препарата[87]. Необходимо проводить

регулярное обследование пациентов с целью выявления нарушений функции печени. Важно разъяснить пациентам необходимость обращения к лечащему врачу при появлении симптомов, свидетельствующих о поражении печени, таких как желтуха и рвота. В случаях выраженного поражения печени терапия натализумабом должна быть отменена.

Согласно результатам клинических исследований, в которых печёночная функция оценивалась в начале терапии и каждые 12 нед., частота повышения уровня трансаминаз (АЛАТ/АСАТ) в 1–3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) и более чем в 3 раза выше ВГН была сопоставима у пациентов, получавших натализумаб и плацебо. Все эпизоды повышения уровня ферментов на фоне терапии натализумабом были преходящими. В используемые в настоящее время регламентирующие руководства не включены какие-либо специфические обязательные тесты, поэтому лечащий врач должен провести клиническую оценку и определить, у кого из пациентов и с какой частотой необходимо контролировать функцию печени [37;44]. При ведении пациентов необходимо выяснить, существовали ли у них до терапии натализумабом факторы риска нарушения функции печени (предшествующая дисфункция печени, вызванная приёмом лекарственных препаратов или вирусной инфекцией, одновременный приём потенциально гепатотоксичных препаратов, употребление алкоголя и др.). Исходная оценка (или результаты недавно выполненных тестов) проведенная до начала терапии натализумабом, может помочь в идентификации пациентов с активными поражениями печени, обусловленными терапией. У пациентов, у которых выявлены факторы риска или признаки поражения печени, в течение первых 6 мес. терапии может потребоваться более частое проведение функциональных тестов печени.

При наличии у пациентов симптомов дисфункции печени или асимптомного повышения уровня печёночных трансаминаз в 5 раз выше ВГН на фоне терапии натализумабом рекомендуется отменить следующую запланированную инфузию препарата. Необходимо провести обследование для определения причины повышения уровня трансаминаз. Если уровень печёночных ферментов менее чем в 5 раз превышает ВГН и симптоматика отсутствует, то терапию натализумабом можно продолжить. Поскольку инфузии натализумаба производят ежемесячно, через 1–2 нед. целесообразно повторно провести функциональные тесты печени, чтобы подтвердить точность первых патологических результатов и определить, наблюдается улучшение, стабилизация или ухудшение симптоматики.

**Оппортунистические инфекции, включая прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию.** В клинических исследованиях и при постмаркетинговом использовании натализумаба были зарегистрированы случаи развития оппортунистических инфекций. Под оппортунистической инфекцией понимают инфекции, вызванные микроорганизмами, которые в обычных условиях не приводят к развитию заболеваний или вызывают только легко протекающие либо разрешающиеся без лечения заболевания у людей с нормально функционирующей иммунной системой, но вызывающие более тяжелые заболевания у людей с ослабленным иммунитетом.

По данным двухлетнего контролируемого клинического исследования с участием больных РС, частота развития инфекций была приблизительно 1,5 на пациенто-год как в

группе натализумаба, так и в группе плацебо [68]. Природа инфекций в обеих группах была примерно одинаковой. В клинических исследованиях, проведенных с целью оценки эффективности натализумаба при РС, была зарегистрирована диарея, вызванная криптоспоридиями [78]. При болезни Крона (БК) в клинических исследованиях зарегистрированы случаи возникновения других оппортунистических инфекций, некоторые из которых привели к летальному исходу. В этих исследованиях широко применяли сопутствующие препараты, включая иммуносупрессанты. Редкие сообщения о других оппортунистических инфекциях были зарегистрированы при постмаркетинговом использовании натализумаба.

В клинических исследованиях герпетические инфекции (опоясывающий и простой герпес) чаще наблюдали у пациентов, получавших натализумаб, по сравнению с принимавшими плацебо (8 и 7% соответственно). При постмаркетинговом использовании натализумаба были зарегистрированы случаи развития тяжелых герпетических инфекций (герпетический энцефалит, менингит, эзофагит, мультидермальный опоясывающий герпес), в одном из которых инфекция привела к смерти пациента (от герпетического энцефалита). Частота встречаемости герпетических инфекций не возрастает с увеличением длительности терапии. В случае возникновения тяжелой герпес-вирусной инфекции (герпетический энцефалит, менингит, эзофагит, мультидермальный опоясывающий герпес) терапия натализумабом должна быть отменена, при легкой герпес-вирусной инфекции, например лабиальном герпесе, не требуется прекращения терапии натализумабом.

**Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.** Наиболее опасной из оппортунистических инфекций является ПМЛ, которая в настоящий момент остается потенциально летальным заболеванием в связи с отсутствием специфической терапии. Первые три подтвержденных случая развития ПМЛ были зарегистрированы в клинических исследованиях как обусловленные терапией натализумабом: у 2 пациентов с РС и одного пациента с БК. Оба пациента с РС получали натализумаб в течение 2 лет в дополнение к терапии ИНФβ-1а [47]. Пациенту с БК ввели 8 доз натализумаба в течение 18 мес. В связи с длительным применением азатиоприна у него отмечался иммунодефицит, манифестировавший в виде персистирующей лимфопении [88]. В двух случаях отмечен летальный исход заболевания – у пациента с БК и одного из пациентов с РС.

После сообщений об эпизодах развития ПМЛ в ходе клинических исследований была проведена тщательная оценка безопасности натализумаба для установления риска возникновения ПМЛ у других пациентов, получающих этот препарат [97]. В процессе всестороннего анализа других случаев развития ПМЛ среди почти 3000 обследованных пациентов не выявлено. В данном анализе были учтены практически все пациенты, получавшие натализумаб в недавно проведенных исследованиях. Это позволяло утверждать, что маловероятно, чтобы какие-либо случаи развития ПМЛ не были учтены при анализе. Показатели заболеваемости ПМЛ ограничивались тремя случаями: у 2 пациентов с РС и у одного – с БК, как и было сообщено изначально, поэтому частота встречаемости ПМЛ у пациентов с РС и БК, получавших натализумаб в клинических

исследованиях, была оценена как 1/1000 при 95% доверительном интервале, варьируя от 0,2 до 2,8/1000.

На 31 марта 2015 г. в повседневной практике препарат получили 134 800 пациентов. Зарегистрировано 566 случаев развития ПМЛ (3 при БК, остальные при РС). Таким образом, риск развития ПМЛ в среднем в настоящее время составляет 3.96 случая на 1000 пациентов (95% CI 3.64–4.3 на 1000 пациентов) [43].

Определены три независимых фактора, при наличии которых повышается риск развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом [81].

Первый фактор – **наличие или отсутствие антител к JCV**. На 06.08.2014 г. из 234 пациентов с известным статусом антител до развития ПМЛ 232 (99%) были серопозитивными [17]. При этом необходимо помнить о том, что даже у серонегативного на момент исследования статуса пациента имеется риск развития ПМЛ из-за возможной сероконверсии (1–2% в год), флюктуирующего характера выявления антител или ложноотрицательного результата диагностики. В связи с этим у всех пациентов с первоначальным негативным статусом необходимо тестировать уровень антител каждые 6 мес. терапии натализумабом (см. табл. 4).

Несмотря на то, что наличие антител к JCV является основным фактором, определяющим риск развития ПМЛ, это не является поводом для прекращения терапии натализумабом.

Второй важный фактор, способствующий увеличению риска развития ПМЛ, – **длительность терапии**. В настоящий момент длительность терапии натализумабом у пациентов, которым был установлен достоверный диагноз ПМЛ, составляет от 8 до 92 инфузий. Важно отметить, что на 29.08.14 у 62 (13%) пациентов начало проявления ПМЛ было отмечено через 1 месяц и более после окончания терапии натализумабом (в среднем через 2 мес. с разбросом от 1,02 до 5,52 мес.). Учитывая эти данные, необходимо продолжать мониторинг состояния пациента в течение не менее 6 мес. после окончания терапии натализумабом [17].

Третий независимый фактор, повышающий риск развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом, – **предшествующая иммуносупрессивная терапия (ИСТ)**. Так, согласно данным на декабрь 2011 г., у 38% пациентов получавших натализумаб, у которых развилась ПМЛ, в анамнезе имелись указания на предшествующую ИСТ, при этом длительность ИСТ составляла в среднем 30,6 мес., время от введения последней дозы иммуносупрессора до начала терапии натализумабом – в среднем 24,7 мес. [81]. До терапии натализумабом пациенты получали, в частности, митоксантрон, азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, микофенолат, кладрибин, ритуксимаб, некоторые пациенты – несколько препаратов ИСТ. Проведенный анализ показал, что при проведении предшествующей ИСТ риск развития ПМЛ повышается в 4 раза. По данным наблюдательного исследования TYGRIS 20% пациентов, получающих терапию натализумабом, ранее была проведена ИСТ.

В зависимости от сочетания этих факторов пациенты могут быть разделены на следующие группы [32] (табл. 5):

1-я — *пациенты*, у которых факторы риска отсутствуют: серонегативный статус, риск развития ПМЛ  $\leq 1/10\,000$  пациентов;

2-я — *пациенты*, у которых выявлен один фактор риска: серопозитивный статус, риск развития ПМЛ – составляет 1/1428. Эти пациенты могут быть отнесены к пациентам с низким риском развития ПМЛ;

3-я — *пациенты*, у которых установлены два фактора риска: серопозитивный, ИСТ в анамнезе, а риск развития ПМЛ 1/555;

4-я — *пациенты*, у которых выявлены два фактора риска: серопозитивный статус, длительность терапии Тизабри более 2 лет, риск развития ПМЛ составляет 1/188;

Пациенты 3-й и 4-й групп могут быть отнесены к пациентам со средним риском развития ПМЛ.

5-я — *пациенты*, у которых установлены три фактора риска: серопозитивный статус, ИСТ в анамнезе, длительность терапии натализумабом более 2 лет, риск развития ПМЛ 1/89. У пациентов этой группы высокий риск развития ПМЛ, поэтому, учитывая отсутствие этиологической терапии ПМЛ, дальнейшее проведение им терапии натализумабом нецелесообразно.

**Таблица 5. Стратификация риска развития ПМЛ**

Длительность терапии, мес.	Риск развития ПМЛ		
	статус антител к JCV отрицательный	серопозитивные пациенты без ИСТ в анамнезе	серопозитивные пациенты с ИСТ в анамнезе
1–24	0,1/1000	1/1000	2/1000
25–48	0,1/1000	5/1000	11/1000
49–72	0,1/1000	6/1000	9/1000

Дополнительная информация стала доступна после стратификации риска развития ПМЛ в зависимости от индекса антител к JCV для пациентов, ранее не получавших терапию иммуносупрессорами (табл. 6) [66].

**Таблица 6. Стратификация риска развития ПМЛ с учетом индекса антител к JCV**

Длительность терапии, мес.	Риск развития ПМЛ при индексе антител к JCV				
	$\leq 0,9$	$\leq 1,1$	$\leq 1,3$	$\leq 1,5$	$> 1,5$
1–24	0,1/1000	0,1/1000	0,1	0,1	1,0
25–48	0,3/1000	0,7/1000	1,0	1,2	8,1
49–72	0,4/1000	0,7/1000	1,2	1,3	8,5



Из данных, приведенных в табл. 6, видно, что у пациентов с низким индексом антител ( $\leq 1,5$ ) риск развития ПМЛ низкий и они могут получать терапию в течение более 24 мес. Обследование пациентов, серопозитивных к JCV пациентов, и наблюдение за ними следует проводить в соответствии с данными, представленными в табл. 4.

Под ПМЛ понимают подострое прогрессирующее заболевание ЦНС, обусловленное поражением вещества головного мозга JCV [15;76]. Его описывают с 30-х гг. прошлого столетия, а термин «прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия» был впервые использован Astrom и его коллегами в 1958 г. [12]. Вначале ПМЛ описывали как редко возникающее осложнение лимфопролиферативных заболеваний у пациентов среднего и старшего возраста. Также сообщалось о развитии ПМЛ после проведения ИСТ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и реципиентов трансплантированных паренхиматозных органов [27;79].

Частота встречаемости ПМЛ возросла в связи с пандемией ВИЧ-инфекции [16;30]. Распространенность ПМЛ среди пациентов со СПИДом достигает 5% [11;16;69]. При заболевании поражается в основном субкортикальное белое вещество головного мозга, связанное с реактивацией JCV - полиомавируса человека. JCV был впервые выделен из ткани мозга пациента, умершего от ПМЛ, в 1971 г. [65]. Распространенность этого вируса в человеческой популяции высока: по некоторым данным, у 65% подростков выявляют антитела к JCV, а к 50 годам уже более чем у 80% населения имеются антитела к этому вирусу [63]. Анализ результатов двухшагового теста на антитела к JCV более чем у 6000 пациентов с РС показал, что носительство антител к JCV составляет приблизительно 55% [18]. В популяции больных РС носительство антител к JCV увеличивается с возрастом и ниже среди женщин. Полученные данные сопоставимы с результатами тестирования здоровых взрослых добровольцев с использованием подобной методики [28;45;48].

JCV обычно выявляют в латентном состоянии в мочеполовых органах, костном мозге, миндалинах, не исключено наличие его в ткани мозга [55]. Триггеры репликации JCV неизвестны, однако активация вируса может быть результатом сочетания нескольких факторов риска, одним из которых является поражение клеточной иммунной системы [50]. Установлено, что ИСТ может существенно изменить свойства вируса, модифицировав его в патогенный штамм («сумасшедший» вирус или «mad-virus») [54;71].

Основная патоморфологическая характеристика ПМЛ - демиелинизация, которую выявляют как при макроскопическом, так и при микроскопическом исследовании. Демиелинизация в редких случаях бывает очаговой, а в типичных случаях имеет мультифокальный характер, что объясняют распространением вируса с током крови [15]. Очаги демиелинизации образуются на различных участках белого вещества головного мозга и достигают размеров от 1 мм до нескольких сантиметров. Потеря миелина характеризуется выраженной протяженностью в веществе мозга и приводит к атрофии поврежденных структур.

Кроме мультифокальной демиелинизации, для патоморфологической картины при ПМЛ характерны увеличение ядер в олигодендроцитах, изменение размеров и формы астроцитов, которые становятся крупными, причудливой формы с гиперхроматическими ядрами. Эти изменения получили название «классическая гистопатологическая триада».

При электронно-микроскопическом или иммуно-гистохимическом исследовании в олигодендроцитах обнаруживают JCV. Кроме того, для верификации вируса может быть использована тканевая ПЦР-диагностика. Прижизненно диагноз ПМЛ устанавливают на основании типичной клинической картины, характерного паттерна поражения, выявляемого при МРТ, и идентификации ДНК JCV в *цереброспинальной жидкости* (ЦСЖ).

В соответствии с рекомендациями секции нейроинфекционных заболеваний Американской академии неврологии (2013) для патоморфологической постановки достоверного диагноза ПМЛ необходимо выполнение определенных условий (табл. 7) [15].

**Таблица.7. Патоморфологические критерии постановки достоверного диагноза ПМЛ**

Диагноз ПМЛ	Классическая гистопатологическая триада	Результаты иммуногистохимического или электронно-микроскопического исследования	Тканевая ПЦР-диагностика JCV
Достоверный	+	+	+
Достоверный	+	-/не проведено	+
Достоверный	+	+	-/не проведена
Вероятный*	+	-	-/не проведена
Возможный	-	+	-/не проведена
Нет ПМЛ	-	-	-

\* при наличии типичных клинической картины и МРТ-признаков ПМЛ в этих случаях может быть поставлен достоверный диагноз ПМЛ.

Типичная картина ПМЛ включает клинические проявления мультифокального поражения головного мозга, характеризующегося подострым прогрессивным нарастанием неврологических симптомов [15]. При этом описана определенная вариабельность частоты выявления того или иного симптома в зависимости от причины развития ПМЛ (табл. 8).

**Таблица 8. Вариабельность частоты (в %) выявления симптомов в зависимости от причины развития ПМЛ.**

Причины ПМЛ	Число пациентов	Когнитивные и поведенческие нарушения	Двигательные нарушения	Нарушения координации	Сенсорные нарушения	Нарушения речи	Нарушения зрения	Головная боль	Судороги
ПМЛ в доСПИДовую эру	230	36	33	13		17	34	7	5
СПИД-ассоциированная ПМЛ	154	36	42	35	19	40	19	32	9
Натализу	42	54	45	—	7	24	41	—	14

маб-ассоциированная ПМЛ									
-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Как видно из данных приведенных в табл. 8, для натализумаб-ассоциированной ПМЛ характерны когнитивные и поведенческие нарушения (у 54% пациентов), двигательные нарушения (у 45%), нарушения речи (у 24%) и зрения (у 41%), чаще в виде выпадения полей зрения, реже наблюдаются судороги (у 14%) и нарушения чувствительности (у 7%), не описаны мозжечковые нарушения и головная боль. Для всех вариантов ПМЛ нехарактерно развитие оптических невритов, поражений спинного мозга и периферической нервной системы. Наличие этих неврологических симптомов, а также их прогрессирование в течение нескольких недель помогают провести дифференциальную диагностику дебюта ПМЛ и типичных симптомов обострения РС, однако возможно и некоторое совпадение клинических проявлений этих заболеваний [85].

Таким образом, важно помнить о том, что при появлении новых или увеличении выраженности существующих неврологических симптомов у пациентов необходимо немедленно провести клиническую оценку и дифференциальную диагностику ПМЛ и обострения РС (табл. 9) [89].

**Таблица 9. Дифференциальная диагностика ПМЛ и обострения РС**

Показатель	Признаки, характерные для обострения РС	Признаки, свидетельствующие о развитии ПМЛ
Появление симптомов	Острое	Подострое
Динамика нарастания выраженности симптомов	Обычно в течение 1 нед., стабилизируется	В течение нескольких недель или месяцев, прогрессирует
Наиболее характерные симптомы	Неврит зрительного нерва Гемипарез Парапарез Глазодвигательные нарушения	Афазия Поведенческие и нейропсихологические изменения Нарушения зрения при ретрохиазмальном поражении Гемипарез Судороги

Проведение дифференциальной диагностики ПМЛ и обострения РС на основании только клинической картины часто затруднено, так как многие симптомы могут наблюдаться как при обострении РС, так и при ПМЛ. Во всех сомнительных случаях необходимо проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением (табл. 10).

МРТ–высокочувствительный метод выявления потенциальной ПМЛ, позволяющий подтвердить клинический диагноз [95;96]. Важно помнить о том, что для проведения дифференциальной диагностики ПМЛ и другими неврологическими состояниями, например обострением РС на фоне терапии натализумабом, необходимо выполнить МРТ (референсная МРТ) до начала терапии.

В случае развития ПМЛ при МРТ выявляют гиперинтенсивные очаги на T2-ВИ и в режиме T2-FLAIR-ВИ в лобных (48%), височных (10%), теменных (12%), затылочных (20%) долях; значительно реже поражается белое вещество ствола головного мозга и мозжечка (<10%), очень редко-галамус и спинной мозг. В 40% случаев при натализумаб ассоциированной ПМЛ в очагах поражения может гетерогенно накапливаться контрастное вещество, масс-эффект отсутствует [22]. Характерно вовлечение в процесс субкортикального (юкстакортикального) белого вещества больших полушарий головного мозга. При МРТ возможно выявление монолобарного (одна доля), мультилобарного (смежные доли) и распространенного (оба полушария с вовлечением мозолистого тела) поражения. В случае прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении с использованием МРТ часто отличают переход от монолобарного поражения к распространенному (в течение 2–3 мес.).

Ретроспективный и проспективный анализ паттерна поражения на МРТ при бессимптомном течении ПМЛ (18 пациентов) на фоне терапии натализумабом свидетельствовал о том, что МРТ–высококчувствительный метод раннего выявления ПМЛ, позволяющий за несколько месяцев до развития клинической картины зарегистрировать патологию [92]. В последних работах (2012–2014 гг.) [92;93] показано, что для натализумаб ассоциированной ПМЛ характерно поражение не только субкортикального белого вещества, но и вовлечение коркового (у 50% пациентов на ранних стадиях и у 71% при ПМЛ в стадии *воспалительного синдрома восстановления иммунитета* (ВСВИ) и глубокого (у 28% больных на ранних стадиях, у 57%-при развернутых, у 71%-на стадиях ПМЛ-ВСВИ) серого вещества. Поражение коркового серого вещества зафиксировано у 50% пациентов с ПМЛ в бессимптомной стадии.

**Таблица 10. Стандартный протокол МРТ головного мозга при подозрении на ПМЛ**

**Общие требования для всех изображений**

1. Напряженность магнитного поля МР-сканера  $\geq 1,5$  Тл.
2. Толщина среза  $\leq 5$  мм, промежутки между срезами менее 1 мм.
3. Сканирование всего головного мозга.
4. Ориентация плоскости аксиального сканирования по линии, проведенной между двумя нижними точками мозолистого тела на срединном сагиттальном срезе-локализере (целесообразно использовать трёхплоскостной локализер для точности позиционирования всех срезов сканирования).
5. Все аксиальные срезы следует проводить в идентичной плоскости с использованием идентичных параметров сканирования по толщине среза и промежуткам между срезами
6. Использование внутривенного контрастного усиления (МР-контрастные препараты на основе гадолиния в стандартной дозировке в расчете на 1 кг. массы тела пациента).
7. Возможна замена 2D T1-ВИ на импульсную последовательность 3D T1-ВИ с обязательным использованием толщины среза 1-1,2 мм или протокола с изотропным вокселем (матрица 256x256, поле обзора (FOV)-25 см. при

толщине среза 1 мм), что позволяет уменьшить продолжительность проведения постконтрастной части МРТ

#### **Протокол МР-сканирования**

1. Трехплоскостной локализер.
2. T2-ВИ в аксиальной проекции.
3. T2-FLAIR-ВИ в аксиальной проекции (целесообразно с использованием режима подавления МР-сигнала от жира).
4. T2-FLAIR-ВИ в сагиттальной проекции или 3D T2-FLAIR ВИ в сагиттальной проекции.
5. T1-ВИ в аксиальной проекции или 3D T1-ВИ в аксиальной проекции с толщиной среза 1 мм (желательно с использованием протокола с изотропным вокселем).
6. ДВИ в аксиальной проекции с толщиной среза 5 мм.
7. T1-ВИ после внутривенного введения МР-контрастного препарата с выполнением срезов в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях или 3D T1-ВИ в аксиальной проекции (целесообразно с использованием протокола с изотропным вокселем) с толщиной среза 1 мм.

В том случае, если неврологическое обследование и МРТ не позволяют точно определить причину ухудшения состояния пациента, рекомендовано **проведение исследования ЦСЖ с определением ДНК JCV** посредством ПЦР[21;73]. Этот метод характеризуется высокой чувствительностью (72 – 100%) и специфичностью (92 – 100%). В то же время на ранних стадиях ПМЛ ДНК JCV в ЦСЖ может не определяться. Если результат анализа ЦСЖ с помощью ПЦР отрицательный, рекомендуется повторить его однократно или двукратно. Тестом, окончательно подтверждающим наличие ПМЛ, является биопсия ткани мозга.

ЦСЖ получают при люмбальной пункции, которую выполняют в соответствии с действующим стандартом техники ее проведения. Необходимо собрать дополнительно 5 мл ЦСЖ, чтобы для выполнения анализа было доступно не менее 2 мл жидкости. В настоящее время это исследование осуществляют в ФГУ ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

**Критерии постановки диагноза ПМЛ.** Согласно рекомендациям секции нейроинфекционных заболеваний Американской академии неврологии (2013), диагноз ПМЛ основан на следующих критериях (табл. 11).

**Таблица 11. Критерии постановки диагноза ПМЛ [15]**

Диагноз ПМЛ	Клиническая картина	Характерный паттерн на МРТ	ПЦР-диагностика JCV в ЦСЖ
Достоверный	+	+	+
Вероятный	+	-	+
Вероятный	-	+	+
Возможный	+	+	-/не проведена

Возможный	-	-	+
Не ПМЛ	-	-	-
Не ПМЛ	+	-	-
Не ПМЛ	-	+	-

В случае натализумаб-ассоциированного ПМЛ при всех вариантах диагноза (достоверный, вероятный или возможный) необходимо прекратить терапию натализумабом и провести терапию в соответствии со стандартом ведения пациента с ПМЛ.

Результаты анализа 79 случаев ПМЛ, развившейся в период проведения терапии натализумабом, позволяют сделать вывод о том, что это заболевание по течению и исходам отличается от ПМЛ, возникшей на фоне СПИДа [89]. Так, 63 из 79 (80%) пациентов, у которых ПМЛ развилась в ответ на терапию натализумабом, выжили (данные на 1 декабря 2010), 16 пациентов умерли в течение 2 мес. от момента постановки диагноза ПМЛ. Катамнез наблюдения за 12 выжившими пациентами составил 6 мес., у 1/3 из них отмечался минимальный неврологический дефицит, у 1/3–умеренно выраженная инвалидизация и еще у 1/3–тяжелая. На основании анализа 79 случаев ПМЛ были выделены факторы, ухудшающие прогноз для пациентов: умершие пациенты были пожилого возраста (в среднем 48,6 года), до терапии у них была установлена более тяжелая инвалидизация по шкале EDSS (в среднем 4,9 балла, у выживших 4,0 балла); среднее время от появления симптомов до постановки диагноза ПМЛ составило 62 дня; у 69% диагностировано диффузное поражение ткани головного мозга по данным МРТ.

В то же время на выживаемость не оказывали влияния пол пациента, предшествующая ИСТ, длительность РС, продолжительность терапии натализумабом, выявление JCV в ЦСЖ, наличие контрастного усиления в мозговом веществе при МРТ. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что натализумаб-ассоциированная ПМЛ характеризуется более высокой выживаемостью больных в отличие от ПМЛ другой этиологии, описаны случаи выздоровления с минимальным неврологическим дефицитом (1/3 пациентов).

Для того что бы предотвратить развитие ПМЛ или улучшить ее прогноз, при ведении пациентов с РС, получающих терапию натализумабом, необходимо учитывать следующие рекомендации: проводить регулярные клинические врачебные осмотры пациентов с целью раннего выявления изменений в их неврологическом статусе. При возникновении новых неврологических симптомов у пациентов в качестве одного из диагнозов следует рассматривать ПМЛ (рис. 1). При назначении терапии натализумабом необходимо иметь результаты недавно проведенной МРТ (обычно не более чем за 3 мес. до начала терапии): они могут быть полезны при проведении дифференциальной диагностики ПМЛ и РС у пациентов, у которых на фоне терапии появились новые неврологические симптомы. При возникновении необходимости выполнения повторной МРТ лечащему врачу рекомендуется проинформировать врача-рентгенолога о том, что в качестве дифференциальных диагнозов рассматривают ПМЛ или другие оппортунистические инфекции.

Во всех случаях, когда возникает необходимость дальнейшего исследования изменений неврологического статуса, нужно приостановить терапию натализумабом и не возобновлять её до тех пор, пока не будет полностью исключена патология, не связанная с РС.

**Лечение.** Ранняя диагностика и терапия ПМЛ могут улучшить прогноз заболевания. Вероятно, выявление ПМЛ на ранней стадии и прекращение терапии натализумабом приводят к восстановлению иммунной функции, что влияет на исход заболевания. При подтверждении диагноза ПМЛ основными мероприятиями должны стать отмена препарата и проведение терапии с целью восстановления иммунитета. Пациента немедленно госпитализируют в специализированные отделения многопрофильного стационара, где могут быть проведены МРТ-диагностика и курсы *плазмафереза (ПФ)*. Специфической терапии ПМЛ не существует [23;35]. Курсы высокоактивной антиретровирусной терапии (цитофовир, цитарабин) в большинстве случаев оказались неэффективными [9;10;14;34;40;55]. Большинству пациентов с ПМЛ был проведен курс ПФ, реже осуществляли иммуноабсорбцию (ИА) с целью удаления натализумаба из циркуляции крови и восстановления иммунитета [46].

Влияние ПФ на клиренс натализумаба и его фармакодинамику оценивали в ходе исследования с участием 12 пациентов с РС. По оценкам, общие показатели выведения препарата из организма после 3 процедур ПФ (в течение 5 – 8 дней) составляли приблизительно 70 – 80% [46]. Эти показатели сопоставимы с полученными в более ранних исследованиях (приблизительно 40%), в которых измерения осуществляли после отмены препарата в течение аналогичного периода наблюдения. Полученные данные также свидетельствуют о том, что для более значительного снижения концентраций натализумаба (до субтерапевтических уровней) потребуется проведение дополнительных процедур ПФ (до 5 процедур в течение 10 дней). Это может привести к более быстрому восстановлению иммунореактивности в головном мозге и, вероятно, эффективно стабилизировать состояние больного с ПМЛ.

В настоящее время рекомендуется проведение 5 сеансов ПФ в объеме 1,5 л плазмы в течение 10 дней (1 сеанс в 2 дня) [94]. В том случае, если клинические проявления и МРТ-картина характерны для ПМЛ, а JCV в ЦСЖ не выявлен, проведение процедуры ПФ можно начать до лабораторного подтверждения диагноза ПМЛ.

Ухудшение неврологического статуса при ПМЛ может быть обусловлено либо JCV-деструкцией ткани ЦНС, либо восстановлением иммунной функции, внутричерепной иммуновоспалительной реакцией, получившей название «воспалительный синдром восстановления иммунитета» [29;83;84]. Как правило, предположение о развитии ВСВИ возникает в тех случаях, когда у пациентов с ПМЛ появляются признаки клинического ухудшения, что обычно, но не всегда, сопровождается накоплением контрастного препарата в очагах ПМЛ с масс-эффектом или без него при МРТ. Клиническое ухудшение – это следствие локальной воспалительной реакции и проявляется в нарастании неврологических симптомов: возникновении гемипарезов, атаксии, нарушении речи и зрения, когнитивных/поведенческих изменений и судорог

(зависит от области формирования ВСВИ). Возможны также тяжелые осложнения, включая кому и летальный исход.

У пациентов, получавших натализумаб, ВСВИ развивается через несколько дней или недель после проведения курса ПФ или ИА. Несмотря на то что воспалительная реакция при восстановлении иммунной системы является необходимым процессом для удаления клеток, пораженных JCV, возникает потребность в терапевтическом вмешательстве в эту активную иммунную реакцию с целью предотвращения дальнейшего поражения мозга, вызванного ВСВИ. В связи с этим данное состояние рассматривают как угрожающее жизни пациента и проводят терапию в условиях отделений интенсивной помощи (реанимации). После процедур ПФ или ИА необходимо проведение клинического мониторинга пациентов, включая МРТ-мониторинг, с целью раннего выявления ВСВИ. Диагностика ВСВИ и ведение больных с этим синдромом остаются предметом дискуссий; отсутствует единое мнение также относительно терапии данного синдрома. В настоящее время с этой целью рекомендуют использовать кортикостероиды, особенно при тяжело протекающем или опасном для жизни ВСВИ [94].

В литературе предложено несколько режимов проведения стероидной терапии при ВСВИ:

- прием преднизолона внутрь в дозе 1,5 мг на 1 кг массы тела в день в течение 2 нед. с последующим уменьшением дозы в течение 2 мес.
- внутривенное введение метилпреднизолона (1 г/сут. в течение 3 дней) с последующим применением схемы приема преднизолона внутрь с постепенным уменьшением дозы в течение 2 мес.

В том случае, если на фоне уменьшения дозы стероидов наблюдается ухудшение клинической картины, которое расценивают как обусловленное сохраняющейся либо новой воспалительной реакцией, рекомендовано повторить курс терапии стероидами в высоких дозах. С профилактической целью проводить стероидную терапию не рекомендуется.

В настоящее время продолжают изучать другие методы терапии ПМЛ. В частности, предложено использовать противомаларийный препарат «мефлокин», обладающий анти-JCV активностью *in vitro*, который применяют в средней дозе 1500 мг/сут в течение длительного периода времени. Клинические исследования по изучению эффективности и безопасности этого препарата при ПМЛ не закончены [94]. Миртазапин, ингибитор 5-НТ2а-рецепторов, также принимают длительно в дозе 60 мг/сут, механизм возможного действия – предотвращение поступления вируса в глиальные клетки. Вопрос о возможности использования этих препаратов при терапии ПМЛ находится на стадии клинических исследований.

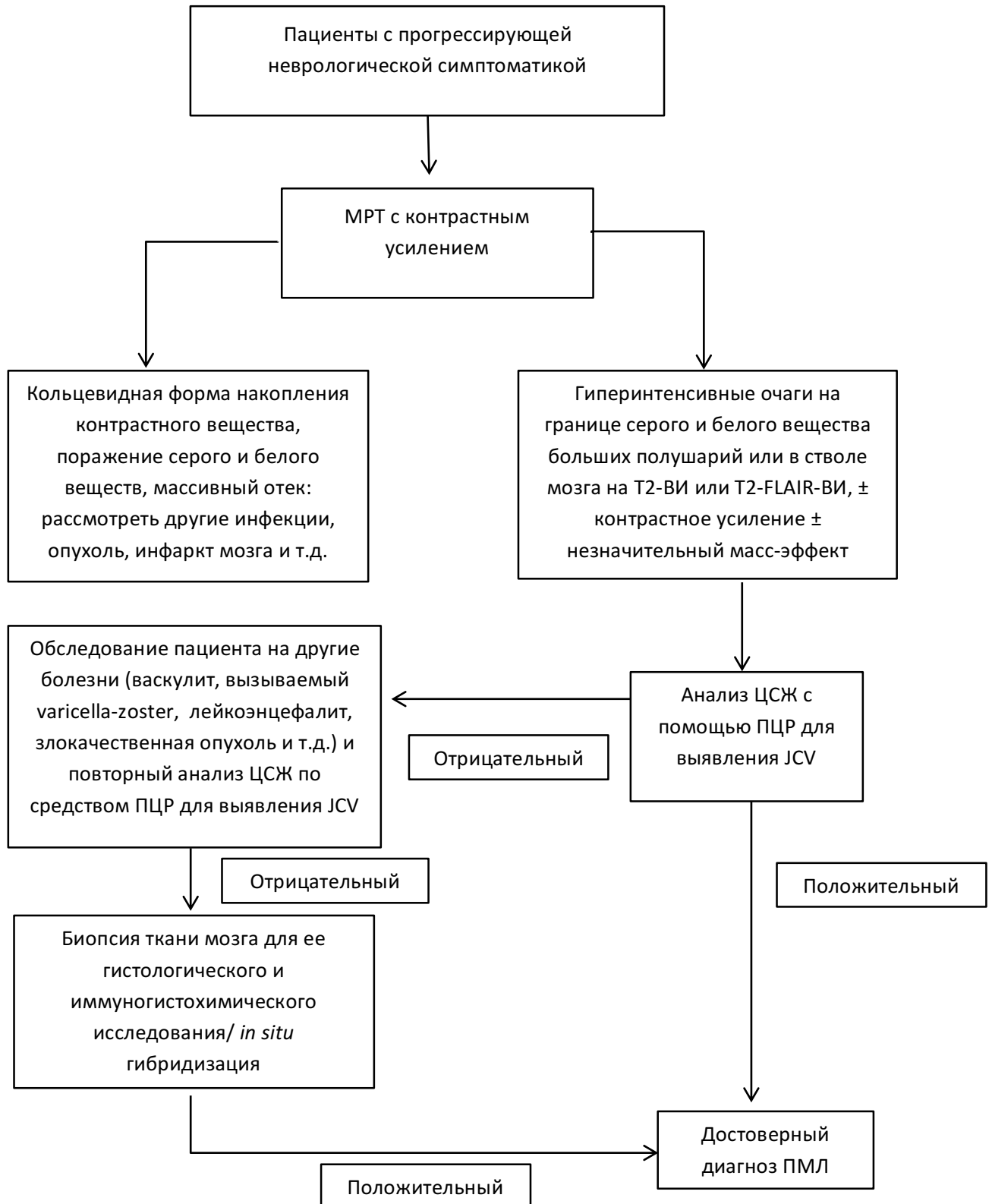
Снижение риска развития ПМЛ и ее неблагоприятных последствий способствуют следующие действия:

1. тщательный отбор пациентов, для проведения терапии натализумабом (исключение пациентов с повышенным риском развития ПМЛ);
2. непрерывный мониторинг состояния пациентов, получающих натализумаб;



3. информирование врачей и пациентов о достоинствах и недостатках терапии натализумабом;

**Рис.1. Алгоритм действий при подозрении на развитие ПМЛ [15]**



\* вирус варицелла зостер

4. применение натализумаба только при условии, что при подозрении на ПМЛ можно провести МРТ в срочном порядке на том же (или идентичном) оборудовании, на котором была выполнена исходная МРТ;
5. наличие высокопольного (1,5 Тл и выше) МР–томографа;
6. ранняя диагностика ПМЛ с помощью определения ДНК JCV в ЦСЖ и назначение лечения, направленного на элиминирование натализумаба из циркуляции крови.

### **Риск развития злокачественных новообразований при терапии натализумабом**

В течение более чем 2 лет терапии не было отмечено различий в частоте возникновения злокачественных новообразований в группах натализумаба и плацебо. Тем не менее, для того чтобы полностью исключить влияние натализумаба на частоту возникновения злокачественных новообразований, необходимы более длительные исследования. При постмаркетинговом использовании препарата сообщалось о 3 случаях образования первичных лимфом ЦНС: после одного, 3 и 22 курсов терапии [19;77]. При анализе этих случаев возникновение лимфом связи с терапией натализумабом не установлено. Описаны 2 случая образования злокачественной меланомы при постмаркетинговом использовании натализумаба [57]. Проведенный метаанализ результатов клинических исследований не выявил возрастания частоты развития меланомы в группе, получавшей натализумаб по сравнению с группой плацебо (0,7% и 0,10% соответственно). Согласно результатам анализа постмаркетингового использования натализумаба увеличение риска развития меланомы не отмечено [64].

### **Исходы беременности при проведении терапии натализумабом и его влияние на плод**

Доказано, что  $\alpha_4$ -интегрины играют важную роль в оплодотворении, имплантации плодного яйца, развитии плаценты и сердца плода. При использовании блокаторов  $\alpha_4$ -интегринов у беременных животных описаны случаи развития тяжелых дефектов у плода. Данных о возможном тератогенном эффекте при использовании препарата в разрешенных для человека дозах нет. С целью анализа влияния терапии натализумабом на течение беременности и плод разработана глобальная наблюдательная программа *Tysabri Pregnancy Exposure Registry* (TPER), в которую включают всех пациенток, получавших натализумаб во время беременности либо в течение 90 дней до 1-го дня последнего менструального цикла [26]. В базе данных программы TPER зарегистрировано 466 случаев наступления беременности во время проведения терапии натализумабом (376 проспективных и 90 ретроспективных случаев), при этом

- общая частота образования врожденных дефектов составила 7,9%, врожденные аномалии отмечены у 30 новорожденных;
- общая частота спонтанного прерывания беременности составила 9,0%;
- общая частота преждевременных родов (на сроках до 37 нед.) равна 11,4%.

Таким образом, данные программы TPER не позволяют предположить наличие связи между развитием патологии беременности и терапией натализумабом. По данным немецкого регистра беременных с РС, леченных натализумабом (анализ 98 случаев), общая частота спонтанных абортс составила 17,3%, преждевременные роды произошли у 7,9% женщин, частота рождения новорожденных с низкой массой тела (меньше 2500 г) составила 7,8%, общая частота возникновения врожденных дефектов – 3,9%. При этом исходы беременности на фоне терапии натализумабом достоверно не отличались от таковых у пациенток с РС, которые не получали этот препарат. В то же время установлены достоверные отличия двух этих групп от группы контроля (здоровые беременные).

Данные о влиянии терапии натализумабом на беременность и плод немногочисленны, поэтому при наступлении беременности рекомендуют прекратить терапию. В настоящее время продолжают обсуждать вопрос о необходимости «отмывочного» периода после последней инфузии натализумаба и его длительности перед планируемой беременностью. Опубликованы данные о том, что у части новорожденных, матери которых получали терапию натализумабом в III триместре беременности, отмечались обратимые гематологические заболевания в виде тромбоцитопении и анемии.

Поскольку натализумаб экскретирует с молоком, а данных о влиянии терапии натализумабом на новорожденного/грудного ребенка нет, рекомендуется не проводить терапию натализумабом во время лактации.

### **Мониторинг состояния пациентов после терапии натализумабом**

Лечащий врач, который принял решение прекратить терапию натализумабом должен помнить, что препарат сохраняется в циркулирующей крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие (например, приводит к лимфоцитозу) приблизительно в течение 12 нед. после введения последней дозы. При назначении других лекарственных средств в этот период они могут взаимодействовать с натализумабом, вследствие чего может повыситься риск развития ПМЛ.

Необходимо также учитывать результаты многочисленных исследований, в том числе RESTORE, свидетельствующие о том, что большинство пациентов, прекративших терапию натализумабом, восстанавливают свою клиническую (через 4–8 недель) и радиологическую (через 12 недель) активность после введения последней дозы препарата [33;42;49]. Установлено, что чем выше активность РС до назначения натализумаба, тем быстрее нарастает клиническая и МР-активность заболевания после терапии. В связи с этим некоторые исследователи считают, что продолжительность периода «вымывания» не должна быть более 4–8 нед., наиболее оправданным будет последующий перевод больного на другие иммуномодулирующие препараты [33;42].

Открытым остается и вопрос о выборе терапии после завершения курса лечения натализумабом. Для предотвращения обострений после его отмены предложено несколько стратегий. Такие подходы, как ежемесячное внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 1000 мг и перевод пациента на ИФН-β либо ГА, оказались недостаточно эффективными. Большинство экспертов рекомендуют продолжить терапию препаратами

второй линии, в частности финголимодом [42]. Согласно результатам многочисленных исследований, финголимод более эффективен по сравнению с «лекарственными каникулами», ИФН- $\beta$  и ГА в отношении предотвращения возобновления активности РС в течение 6–9 мес. после терапии, однако у 50 % этих пациентов могут возникнуть обострения после завершения курса терапии натализумабом. В качестве альтернативной терапии после применения натализумаба предлагают использовать алемтузумаб и диметилфумарат.

С целью дальнейшего мониторинга состояния больного и выявления возможного развития ПМЛ в первые 12 нед. после отмены натализумаба его нужно обследовать каждые 4 нед., в конце терапии и после назначения другого иммуномодулятора (каждые 3–4 мес. в течение года) необходимо выполнять МРТ головного мозга по стандартному протоколу [92].

### **Заключение**

Как свидетельствует опыт, эффективность действий врача при лечении конкретного пациента, достижение успехов по контролю за активностью заболевания и предупреждением развития тяжелых осложнений терапии, проводимой больным РС, в значительной степени зависят от согласованности действий неврологов и радиологов, что обеспечивается единым подходом к диагностике и лечению. Именно эту задачу мы рассматривали в качестве основной при разработке предлагаемых рекомендаций. Учитывая существующие стандарты медицинской помощи и порядок ее оказания, особенности организации здравоохранения и финансирования в нашей стране, в рекомендациях представлены наиболее обоснованные с точки зрения доказательной медицины и применения в широкой клинической практике алгоритм выбора одного из препаратов ПИТРС второй линии и программа стратификации риска терапии натализумабом.

## Литература:

1.	Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тизабри: Министерство Здравоохранения Российской Федерации от 22.04.2015.	The Ministry of Health of Russian Federation 22.04.2015: Instructions for use of the drug for medical use of Tysabri.
2.	Алифирова ВМ, Бахтиярова КЗ, Белова АН, Бисага ГН, Бойко АН, Власов ЯВ, Волкова ЛИ, Гавриленко АА, Гехт АБ, Гусев ЕИ, Давыдовская МВ, Евдошенко ЕП, Захарова МН, Котов СВ, Лапин СВ, Малкова НА, Петров АМ, Попова НФ, Сиверцева СА, Скоромец АА, Столяров ИД, Стрекнев АГ, Тотолян НА, Шмидт ТЕ, Хабилов ФА, Хачанова НВ, Якупов ЭЗ. Рекомендации по использованию новых препаратов (тизабри, гилениа, мовектро) для патогенетического лечения рассеянного склероза. Москва : РООИ «Здоровье человека»; 2011	Alifirova V, Bakhtiyarova K, Belova A, Bisaga G, Boyko A, Vlasov Y, Volkova L, Gavrilenko A, Guekht A, Gusev E, Davydovskaya M, Evdoshenko E, Zakharova M, Kotov S, Lapin S, Malkova N, Petrov A, Popova N, Sivertseva S, Skoromets A, Stolyarov I, Streknev A, Totolyan N, Schmidt T, Khabirov F, Khachanova N, Yakupov E. Recommendation for use of new drugs (Tysabri, Gylenia, Movectro) for pathogenic multiple sclerosis treatment. Moscow, ROOI "Zdorovie cheloveka"; 2011 (In Russ)
3.	Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы // Журн неврол и психиат 2014;114; 10(2): 77-91.	Boyko A, Boyko O, Gusev E. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem. Zhurnal neurologii I psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2014; 114, 10(2): 77-91. (In Russ)
4.	Бойко А.Н., Евдошенко Е.П., Воробьева О.В, You X, Pukaite V. Проспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование безопасности и эффективности терапии натализумабом (тизабри) в российской популяции пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2015;115, 8(2): 25-35	Boyko A, Evdoshenko E, Vorobyeva O, You X, Pukaite V. Prospective, open, non-randomized clinical trial on the safety and efficacy of natalizumab (tysabri) in the Russian population of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Zhurnal neurologii I psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2015;115, 8(2): 25-35. (In Russ)
5.	Давыдовская М.В. План управления рисками при терапии натализумабом.//Журн неврол и психиат 2011; №2:105-109.	Davydovskaya M. Risk management plan for natalizumab therapy. Zhurnal neurologii I psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2011; 2:105-109. (In Russ)

6.	Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2015; 115, 8 (2): 44 doi:10.17116/nevro20151158244	The criteria of ineffectiveness and for stopping first-line DMD therapy and switching on second-line. Zhurnal nevrologii I psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2015;115, 8(2): 44. (In Russ) doi:10.17116/nevro20151158244
7.	Попова Е.В., Брылев Л.В., Давыдовская М.В. Предварительные результаты наблюдательной программы «Совет» по применению препарата натализумаб для лечения больных ремиттирующим рассеянным склерозом.// Журн неврол и психиат 2013;113; №2 :79-82	Popova E, Brylev L, Davydovskaya M. Natalizumab in the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the preliminary results of the observational program "Sovet". Zhurnal nevrologii I psikhiatrii imeni S.S. Korsakova 2013; 113, 2(2): 79-82. (In Russ)
8.	Якушина Т.И., Елисеев Ю.В., Котов С.В. Редкий случай не эффективной терапии натализумабом (Тизабри) у пациентки с рассеянным склерозом и наличием нейтрализующих антител к препарату. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2013, 113, 2(2): 83-86	Yakushina T, Eliseev Y, Kotov S. A rare case of ineffective therapy with natalizumab (tisabri) in a female patient with multiple sclerosis and neutralizing antibodies to the drug. Zhurnal nevrologii I psikhiatrii imeni S.S. Korsakova 2013; 113, 2(2): 83-86. (In Russ)
9.	Aksamit A. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. <i>J Neurovirol.</i> 2001;7(4):386-390. doi:10.1080/13550280152537292.	Aksamit A. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. <i>J Neurovirol.</i> 2001;7(4):386-390. doi:10.1080/13550280152537292.
10.	Albrecht H, Hoffmann C, Degen O et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>AIDS.</i> 1998;12(10):1149-1154. doi:10.1097/00002030-199810000-00006.	Albrecht H, Hoffmann C, Degen O et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>AIDS.</i> 1998;12(10):1149-1154. doi:10.1097/00002030-199810000-00006.
11.	Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P et al. Clinical Epidemiology and Survival of Progressive Multifocal	Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P et al. Clinical Epidemiology and Survival of Progressive Multifocal

	Leukoencephalopathy in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). <i>J Neurovirol.</i> 2003;9(s1):47-53. doi:10.1080/13550280390195388.	Leukoencephalopathy in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). <i>J Neurovirol.</i> 2003;9(s1):47-53. doi:10.1080/13550280390195388.
12.	Åstrom K, Mancall E, Richardson E. Progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Brain.</i> 1958;81(1):93-111. doi:10.1093/brain/81.1.93.	Åstrom K, Mancall E, Richardson E. Progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Brain.</i> 1958;81(1):93-111. doi:10.1093/brain/81.1.93.
13.	Belachew S, Butzkueven H, Kappos L. et al. Natalizumab Observation program: associations of baseline disease activity and treatment history with post baseline relapses in MS patients treated with natalizumab. Presented atECTRIMS 2010. P494. Available at: <a href="http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116871&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900">http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116871&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900</a>	Belachew S, Butzkueven H, Kappos L. et al. Natalizumab Observation program: associations of baseline disease activity and treatment history with post baseline relapses in MS patients treated with natalizumab. Presented atECTRIMS 2010. P494. Available at: <a href="http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116871&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900">http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116871&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900</a>
14.	Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J et al. Clinical Course and Prognostic Factors of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. <i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2003;36(8):1047-1052. doi:10.1086/374048.	Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J et al. Clinical Course and Prognostic Factors of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. <i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2003;36(8):1047-1052. doi:10.1086/374048.
15.	Berger J, Aksamit A, Clifford D et al. PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. <i>Neurology.</i> 2013;80(15):1430-1438. doi:10.1212/wnl.0b013e31828c2fa1.	Berger J, Aksamit A, Clifford D et al. PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. <i>Neurology.</i> 2013;80(15):1430-1438. doi:10.1212/wnl.0b013e31828c2fa1.
16.	Berger J, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients with HIV Infection. <i>J Neurovirol.</i> 1998;4(1):59-68. doi:10.3109/13550289809113482.	Berger J, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients with HIV Infection. <i>J Neurovirol.</i> 1998;4(1):59-68.

		doi:10.3109/13550289809113482.
17.	Biogen Idec Inc., Elan Pharmaceuticals I. TYSABRI Prescribing Information, US Food and Drug Administration, 2014.	Biogen Idec Inc., Elan Pharmaceuticals I. TYSABRI Prescribing Information, US Food and Drug Administration, 2014.
18.	Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Plavina T, Zhang A, Ticho B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. <i>Eur J Neurol.</i> 2013;21(2):299-304. doi:10.1111/ene.12304.	Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Plavina T, Zhang A, Ticho B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. <i>Eur J Neurol.</i> 2013;21(2):299-304. doi:10.1111/ene.12304.
19.	Bozic C, LaGuette J, Panzara M, Sandrock A. Natalizumab and central nervous system lymphoma: No clear association. <i>Annals of Neurology.</i> 2009;66(3):261-262. doi:10.1002/ana.21835.	Bozic C, LaGuette J, Panzara M, Sandrock A. Natalizumab and central nervous system lymphoma: No clear association. <i>Annals of Neurology.</i> 2009;66(3):261-262. doi:10.1002/ana.21835.
20.	Chan PY, Aruffo A. VLA-4 integrin mediates lymphocytes migration on the inducible endothelial cell ligand VCAM-1. <i>J Biol Chem</i> 1993; 268: 25655-24664. Available at: <a href="http://www.jbc.org/content/268/33/24655.full.pdf">http://www.jbc.org/content/268/33/24655.full.pdf</a>	Chan PY, Aruffo A. VLA-4 integrin mediates lymphocytes migration on the inducible endothelial cell ligand VCAM-1. <i>J Biol Chem</i> 1993; 268: 25655-24664. Available at: <a href="http://www.jbc.org/content/268/33/24655.full.pdf">http://www.jbc.org/content/268/33/24655.full.pdf</a>
21.	Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients. <i>AIDS.</i> 1997;11(1):1-17. doi:10.1097/00002030-199701000-00003.	Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients. <i>AIDS.</i> 1997;11(1):1-17. doi:10.1097/00002030-199701000-00003.
22.	Clifford D, DeLuca A, Simpson D, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. <i>The Lancet Neurology.</i> 2010;9(4):438-446. doi:10.1016/s1474-4422(10)70028-4.	Clifford D, DeLuca A, Simpson D, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. <i>The Lancet Neurology.</i> 2010;9(4):438-446. doi:10.1016/s1474-4422(10)70028-4.
23.	Clifford D, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Neurology.</i>	Clifford D, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Neurology.</i>



	1999;52(3):623-623. doi:10.1212/wnl.52.3.623.	1999;52(3):623-623. doi:10.1212/wnl.52.3.623.
24.	Coyle P, Foley J, Fox E, Jeffery D, Munschauer F, Tornatore C. Best practice recommendations for the selection and management of patients with multiple sclerosis receiving natalizumab therapy. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(4 Suppl):S26-S36. doi:10.1177/1352458509347131.	Coyle P, Foley J, Fox E, Jeffery D, Munschauer F, Tornatore C. Best practice recommendations for the selection and management of patients with multiple sclerosis receiving natalizumab therapy. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(4 Suppl):S26-S36. doi:10.1177/1352458509347131.
25.	Coyle P, Jeffery D. Clinical efficacy and benefit of natalizumab. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(4 Suppl):S7-S15. doi:10.1177/1352458509347129.	Coyle P, Jeffery D. Clinical efficacy and benefit of natalizumab. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(4 Suppl):S7-S15. doi:10.1177/1352458509347129.
26.	Cristiano LM, Bozic C, Bloomgren G, Kooijmans-Coutinho M. Preliminary Evaluation of Prospective Pregnancy Outcomes from the TYSABRI (natalizumab) Pregnancy Registry. Presented at ECTRIMS 2010; S197-352; P840. Available at: <a href="http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116749&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900">http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116749&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900</a>	Cristiano LM, Bozic C, Bloomgren G, Kooijmans-Coutinho M. Preliminary Evaluation of Prospective Pregnancy Outcomes from the TYSABRI (natalizumab) Pregnancy Registry. Presented at ECTRIMS 2010; S197-352; P840. Available at: <a href="http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116749&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900">http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116749&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900</a>
27.	Crowder C, Gyure K, Drachenberg C et al. Successful Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Renal Transplant Patient. <i>Am J Transplant</i> . 2005;5(5):1151-1158. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00800.x.	Crowder C, Gyure K, Drachenberg C et al. Successful Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Renal Transplant Patient. <i>Am J Transplant</i> . 2005;5(5):1151-1158. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00800.x.
28.	Egli A, Infanti L, Dumoulin A et al. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. <i>The Journal of Infectious Diseases</i> . 2009;199(6):837-846. doi:10.1086/597126.	Egli A, Infanti L, Dumoulin A et al. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. <i>The Journal of Infectious Diseases</i> . 2009;199(6):837-846. doi:10.1086/597126.
29.	Elston J, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. <i>International Journal of STD &amp; AIDS</i> . 2009;20(4):221-224. doi:10.1258/ijjsa.2008.008449.	Elston J, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. <i>International Journal of STD &amp; AIDS</i> . 2009;20(4):221-224.

		doi:10.1258/ijjsa.2008.008449.
30.	Eng P, Turnbull B, Cook S, Davidson J, Kurth T, Seeger J. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. <i>Neurology</i> . 2006;67(5):884-886. doi:10.1212/01.wnl.0000233918.21986.9c.	Eng P, Turnbull B, Cook S, Davidson J, Kurth T, Seeger J. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. <i>Neurology</i> . 2006;67(5):884-886. doi:10.1212/01.wnl.0000233918.21986.9c.
31.	European Medicines Agency. TYSABRY Product Information, 2009.	European Medicines Agency. TYSABRY Product Information, 2009.
32.	Fernández O, García-Merino J, Arroyo R et al. Spanish consensus on the use of natalizumab (Tysabri®)-2013. <i>Neurología (English Edition)</i> . 2015;30(5):302-314. doi:10.1016/j.nrleng.2013.10.023.	Fernández O, García-Merino J, Arroyo R et al. Spanish consensus on the use of natalizumab (Tysabri®)-2013. <i>Neurología (English Edition)</i> . 2015;30(5):302-314. doi:10.1016/j.nrleng.2013.10.023.
33.	Fox R, Cree B, De Seze J et al. MS disease activity in RESTORE: A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. <i>Neurology</i> . 2014;82(17):1491-1498. doi:10.1212/wnl.0000000000000355.	Fox R, Cree B, De Seze J et al. MS disease activity in RESTORE: A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. <i>Neurology</i> . 2014;82(17):1491-1498. doi:10.1212/wnl.0000000000000355.
34.	Gasnault, Pascale Kousignian, Mufid J. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: A monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. <i>J Neurovirol</i> . 2001;7(4):375-381. doi:10.1080/13550280152537274.	Gasnault, Pascale Kousignian, Mufid J. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: A monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. <i>J Neurovirol</i> . 2001;7(4):375-381. doi:10.1080/13550280152537274.
35.	D Geschwind, R I Skolasky, W S Roy M. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. <i>J Neurovirol</i> . 2001;7(4):353-357. doi:10.1080/13550280152537238.	D Geschwind, R I Skolasky, W S Roy M. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. <i>J Neurovirol</i> . 2001;7(4):353-357. doi:10.1080/13550280152537238.
36.	Ghezzi A, Grimaldi L, Marrosu M et al. Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis	Ghezzi A, Grimaldi L, Marrosu M et al. Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the

	Study Group—Italian Neurological Society. <i>Neurological Sciences</i> . 2011;32(2):351-358. doi:10.1007/s10072-010-0469-0.	Multiple Sclerosis Study Group—Italian Neurological Society. <i>Neurological Sciences</i> . 2011;32(2):351-358. doi:10.1007/s10072-010-0469-0.
37.	Gold R, Jawad A, Miller D et al. Expert opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. <i>Journal of Neuroimmunology</i> . 2007;187(1-2):156-158. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.04.006.	Gold R, Jawad A, Miller D et al. Expert opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. <i>Journal of Neuroimmunology</i> . 2007;187(1-2):156-158. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.04.006.
38.	Gorelik L, Lerner M, Bixler S et al. Anti-JC virus antibodies: Implications for PML Risk Stratification. <i>Annals of Neurology</i> . 2010;68(3):295-303. doi:10.1002/ana.22128.	Gorelik L, Lerner M, Bixler S et al. Anti-JC virus antibodies: Implications for PML Risk Stratification. <i>Annals of Neurology</i> . 2010;68(3):295-303. doi:10.1002/ana.22128.
39.	Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. <i>Annals of Neurology</i> . 2010;69(1):83-89. doi:10.1002/ana.22247.	Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. <i>Annals of Neurology</i> . 2010;69(1):83-89. doi:10.1002/ana.22247.
40.	Hall C, Dafni U, Simpson D et al. Failure of Cytarabine in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. <i>New England Journal of Medicine</i> . 1998;338(19):1345-1351. doi:10.1056/nejm199805073381903.	Hall C, Dafni U, Simpson D et al. Failure of Cytarabine in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. <i>New England Journal of Medicine</i> . 1998;338(19):1345-1351. doi:10.1056/nejm199805073381903.
41.	Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. <i>The Lancet Neurology</i> . 2009;8(3):254-260. doi:10.1016/s1474-4422(09)70021-3.	Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. <i>The Lancet Neurology</i> . 2009;8(3):254-260. doi:10.1016/s1474-4422(09)70021-3.
42.	Hoepner R, Havla J, Eienbroker C et al. Predictors for multiple sclerosis relapses	Hoepner R, Havla J, Eienbroker C et al. Predictors for multiple sclerosis relapses

	after switching from natalizumab to fingolimod. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2014;20(13):1714-1720. doi:10.1177/1352458514533398.	after switching from natalizumab to fingolimod. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2014;20(13):1714-1720. doi:10.1177/1352458514533398.
43.	Honce J, Nagae L, Nyberg E. Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities. <i>Multiple Sclerosis International</i> . 2015;2015:1-14. doi:10.1155/2015/809252..	Honce J, Nagae L, Nyberg E. Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities. <i>Multiple Sclerosis International</i> . 2015;2015:1-14. doi:10.1155/2015/809252.
44.	Kappos L, Bates D, Edan G et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. <i>The Lancet Neurology</i> . 2011;10(8):745-758. doi:10.1016/s1474-4422(11)70149-1.	Kappos L, Bates D, Edan G et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. <i>The Lancet Neurology</i> . 2011;10(8):745-758. doi:10.1016/s1474-4422(11)70149-1.
45.	Kean J, Rao S, Wang M, Garcea R. Seroepidemiology of Human Polyomaviruses. <i>PLoS Pathog</i> . 2009;5(3):e1000363. doi:10.1371/journal.ppat.1000363.	Kean J, Rao S, Wang M, Garcea R. Seroepidemiology of Human Polyomaviruses. <i>PLoS Pathog</i> . 2009;5(3):e1000363. doi:10.1371/journal.ppat.1000363.
46.	Khatri B, Man S, Giovannoni G et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. <i>Neurology</i> . 2009;72(5):402-409. doi:10.1212/01.wnl.0000341766.59028.9d.	Khatri B, Man S, Giovannoni G et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. <i>Neurology</i> . 2009;72(5):402-409. doi:10.1212/01.wnl.0000341766.59028.9d.
47.	Kleinschmidt-DeMasters B, Tyler K. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2005;353(4):369-374. doi:10.1056/nejmoa051782.	Kleinschmidt-DeMasters B, Tyler K. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2005;353(4):369-374. doi:10.1056/nejmoa051782.
48.	Knowles W, Pipkin P, Andrews N et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. <i>J Med Virol</i> .	Knowles W, Pipkin P, Andrews N et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40.

	2003;71(1):115-123. doi:10.1002/jmv.10450.	J Med Virol. 2003;71(1):115-123. doi:10.1002/jmv.10450.
49.	Killestein J, Vennegoor A, Strijbis E et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: Poorly Tolerated. <i>Annals of Neurology</i> . 2010;68(3):392-395. doi:10.1002/ana.22074.	Killestein J, Vennegoor A, Strijbis E et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: Poorly Tolerated. <i>Annals of Neurology</i> . 2010;68(3):392-395. doi:10.1002/ana.22074.
50.	Koralnik I. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Current Opinion in Neurology</i> . 2004;17(3):365-370. doi:10.1097/00019052-200406000-00019.	Koralnik I. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Current Opinion in Neurology</i> . 2004;17(3):365-370. doi:10.1097/00019052-200406000-00019.
51.	Langer-Gould A, Atlas S, Green A, Bollen A, Pelletier D. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2005;353(4):375-381. doi:10.1056/nejmoa051847.	Langer-Gould A, Atlas S, Green A, Bollen A, Pelletier D. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2005;353(4):375-381. doi:10.1056/nejmoa051847.
52.	Lee S, Benveniste E. Adhesion molecule expression and regulation on cells of the central nervous system. <i>Journal of Neuroimmunology</i> . 1999;98(2):77-88. doi:10.1016/s0165-5728(99)00084-3.	Lee S, Benveniste E. Adhesion molecule expression and regulation on cells of the central nervous system. <i>Journal of Neuroimmunology</i> . 1999;98(2):77-88. doi:10.1016/s0165-5728(99)00084-3.
53.	Mader I, Herrlinger U, Kloese U, Schmidt F, Kuker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. <i>Neuroradiology</i> . 2003;45(10):717-721. doi:10.1007/s00234-003-0966-4.	Mader I, Herrlinger U, Kloese U, Schmidt F, Kuker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. <i>Neuroradiology</i> . 2003;45(10):717-721. doi:10.1007/s00234-003-0966-4.
54.	Maginnis M, Stroh L, Gee G et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Associated Mutations in the JC Polyomavirus Capsid Disrupt Lactoseries Tetrasaccharide c Binding. <i>mBio</i> . 2013;4(3):e00247-13-e00247-13. doi:10.1128/mbio.00247-13.	Maginnis M, Stroh L, Gee G et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Associated Mutations in the JC Polyomavirus Capsid Disrupt Lactoseries Tetrasaccharide c Binding. <i>mBio</i> . 2013;4(3):e00247-13-e00247-13. doi:10.1128/mbio.00247-13.
55.	Marra C, Rajjic N, Barker D et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. <i>AIDS</i> .	Marra C, Rajjic N, Barker D et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in

	2002;16(13):1791-1797. doi:10.1097/00002030-200209060-00012.	AIDS. <i>AIDS</i> . 2002;16(13):1791-1797. doi:10.1097/00002030-200209060-00012.
56.	Monaco MC, Shin J., Major EO. JC virus infection in cells from lymphoid tissue. <i>Dev Biol Stand</i> 1998; 94: 115-122. PMID:9776232	Monaco MC, Shin J., Major EO. JC virus infection in cells from lymphoid tissue. <i>Dev Biol Stand</i> 1998; 94: 115-122. PMID:9776232
57.	Mullen J, Vartanian T, Atkins M. Melanoma Complicating Treatment with Natalizumab for Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2008;358(6):647-648. doi:10.1056/nejmc0706103.	Mullen J, Vartanian T, Atkins M. Melanoma Complicating Treatment with Natalizumab for Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2008;358(6):647-648. doi:10.1056/nejmc0706103.
58.	Munschauer F, Benedict R, Granger C, Niewczyk P. Introduction to Best practice recommendations for the selection and management of patients with MS on natalizumab. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(4 Suppl):S1-S6. doi:10.1177/1352458509347127.	Munschauer F, Benedict R, Granger C, Niewczyk P. Introduction to Best practice recommendations for the selection and management of patients with MS on natalizumab. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(4 Suppl):S1-S6. doi:10.1177/1352458509347127.
59.	O'Connor P., Goodman A., Kappos L. et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. <i>Neurology</i> . 2014;83(8):773-773. doi:10.1212/wnl.0000000000000766.	O'Connor P., Goodman A., Kappos L. et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. <i>Neurology</i> . 2014;83(8):773-773. doi:10.1212/wnl.0000000000000766.
60.	O'Leary S, Beavin J, Bishop C, Capolino L, Greinel E, Hudson E. Practical Guidelines for Administering Natalizumab: A Nursing Perspective. <i>International Journal of MS Care</i> . 2007;9(1):1-8. doi:10.7224/1537-2073-9.1.1.	O'Leary S, Beavin J, Bishop C, Capolino L, Greinel E, Hudson E. Practical Guidelines for Administering Natalizumab: A Nursing Perspective. <i>International Journal of MS Care</i> . 2007;9(1):1-8. doi:10.7224/1537-2073-9.1.1.
61.	Oturai A, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen P, Sellebjerg F, Sorensen P. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. <i>European Journal of Neurology</i> . 2009;16(3):420-423. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02517.x.	Oturai A, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen P, Sellebjerg F, Sorensen P. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. <i>European Journal of Neurology</i> . 2009;16(3):420-423. doi:10.1111/j.1468-

		1331.2008.02517.x.
62.	Outteryck O, Ongagna J, Zéphir H et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. <i>Journal of Neurology</i> . 2009;257(2):207-211. doi:10.1007/s00415-009-5294-0.	Outteryck O, Ongagna J, Zéphir H et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. <i>Journal of Neurology</i> . 2009;257(2):207-211. doi:10.1007/s00415-009-5294-0.
63.	Padgett B, Walker D. Prevalence of Antibodies in Human Sera against JC Virus, an Isolate from a Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. <i>Journal of Infectious Diseases</i> . 1973;127(4):467-470. doi:10.1093/infdis/127.4.467.	Padgett B, Walker D. Prevalence of Antibodies in Human Sera against JC Virus, an Isolate from a Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. <i>Journal of Infectious Diseases</i> . 1973;127(4):467-470. doi:10.1093/infdis/127.4.467.
64.	Panzara MA, Bozik C, Sandrock AW et al. More on melanoma with transdifferentiation. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2008;359 (1): 99-100. doi: 10.1056/NEJMc086089	Panzara MA, Bozik C, Sandrock AW et al. More on melanoma with transdifferentiation. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2008;359 (1): 99-100. doi: 10.1056/NEJMc086089
65.	Padgett B, Zurhein G, Walker D, Eckroade R, Dessel B. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. <i>The Lancet</i> . 1971;297(7712):1257-1260. doi:10.1016/s0140-6736(71)91777-6.	Padgett B, Zurhein G, Walker D, Eckroade R, Dessel B. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. <i>The Lancet</i> . 1971;297(7712):1257-1260. doi:10.1016/s0140-6736(71)91777-6.
66.	Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Annals of Neurology</i> . 2014;76(6):802-812. doi:10.1002/ana.24286.	Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Annals of Neurology</i> . 2014;76(6):802-812. doi:10.1002/ana.24286.
67.	Polman C, Reingold S, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. <i>Annals of Neurology</i> . 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366.	Polman C, Reingold S, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. <i>Annals of Neurology</i> . 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366.
68.	Polman C, O'Connor P, Havrdova E et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple	Polman C, O'Connor P, Havrdova E et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing

	Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006;354(9):899-910. doi:10.1056/nejmoa044397.	Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006;354(9):899-910. doi:10.1056/nejmoa044397.
69.	Portegies P, Solod L, Cinque P et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. <i>Eur J Neurol</i> . 2004;11(5):297-304. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00856.x.	Portegies P, Solod L, Cinque P et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. <i>Eur J Neurol</i> . 2004;11(5):297-304. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00856.x.
70.	Putzki N, Yaldizli O, MÃ¶urer M et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsingâ□□remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. <i>European Journal of Neurology</i> . 2010;17(1):31-37. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02728.x.	Putzki N, Yaldizli O, MÃ¶urer M et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsingâ□□remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. <i>European Journal of Neurology</i> . 2010;17(1):31-37. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02728.x.
71.	Ray U, Cinque P, Gerevini S et al. JC polyomavirus mutants escape antibody-mediated neutralization. <i>Science Translational Medicine</i> . 2015;7(306):306ra151-306ra151. doi:10.1126/scitranslmed.aab1720.	Ray U, Cinque P, Gerevini S et al. JC polyomavirus mutants escape antibody-mediated neutralization. <i>Science Translational Medicine</i> . 2015;7(306):306ra151-306ra151. doi:10.1126/scitranslmed.aab1720.
72.	Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D, Puthenparampil M, Perini P, Gallo P. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2012;18(12):1760-1767. doi:10.1177/1352458512447704.	Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D, Puthenparampil M, Perini P, Gallo P. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2012;18(12):1760-1767. doi:10.1177/1352458512447704.
73.	Rudick R, O'Connor P, Polman C et al. Assessment of JC virus DNA in blood and urine from natalizumab-treated patients. <i>Annals of Neurology</i> . 2010;68(3):304-310. doi:10.1002/ana.22107.	Rudick R, O'Connor P, Polman C et al. Assessment of JC virus DNA in blood and urine from natalizumab-treated patients. <i>Annals of Neurology</i> . 2010;68(3):304-310. doi:10.1002/ana.22107.
74.	Rudick R, Sandrock A. Natalizumab: $\alpha$ 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> . 2004;4(4):571-580. doi:10.1586/14737175.4.4.571.	Rudick R, Sandrock A. Natalizumab: $\alpha$ 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> . 2004;4(4):571-580.



		doi:10.1586/14737175.4.4.571.
75.	Rudick R, Stuart W, Calabresi P et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006;354(9):911-923. doi:10.1056/nejmoa044396.	Rudick R, Stuart W, Calabresi P et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006;354(9):911-923. doi:10.1056/nejmoa044396.
76.	Safak M, Khalili K. An overview: Human Polyomavirus JC Virus and its Associated Disorders. <i>J Neurovirol</i> . 2003;9(s1):3-9. doi:10.1080/13550280390195360.	Safak M, Khalili K. An overview: Human Polyomavirus JC Virus and its Associated Disorders. <i>J Neurovirol</i> . 2003;9(s1):3-9. doi:10.1080/13550280390195360.
77.	Schweikert A, Kremer M, Ringel F et al. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab. <i>Annals of Neurology</i> . 2009;66(3):403-406. doi:10.1002/ana.21782.	Schweikert A, Kremer M, Ringel F et al. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab. <i>Annals of Neurology</i> . 2009;66(3):403-406. doi:10.1002/ana.21782.
78.	Selewski D, Shah G, Segal B, Rajdev P, Mukherji S. Natalizumab (Tysabri). <i>American Journal of Neuroradiology</i> . 2010;31(9):1588-1590. doi:10.3174/ajnr.a2226.	Selewski D, Shah G, Segal B, Rajdev P, Mukherji S. Natalizumab (Tysabri). <i>American Journal of Neuroradiology</i> . 2010;31(9):1588-1590. doi:10.3174/ajnr.a2226.
79.	Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. <i>Transplant International</i> . 2004;17(11):658-665. doi:10.1007/s00147-004-0779-3.	Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. <i>Transplant International</i> . 2004;17(11):658-665. doi:10.1007/s00147-004-0779-3.
80.	Simon J.H., Li D, Traboulsee A et al. Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus Guidelines. <i>AJNR Am J Neuroradiol</i> , 2006; 27(2): 455-461.	Simon J.H., Li D, Traboulsee A et al. Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus Guidelines. <i>AJNR Am J Neuroradiol</i> , 2006; 27(2): 455-461.
81.	Sorensen P, Bertolotto A, Edan G et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2012;18(2):143-152. doi:10.1177/1352458511435105.	Sorensen P, Bertolotto A, Edan G et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2012;18(2):143-152. doi:10.1177/1352458511435105.

82.	Svenningsson A, Falk E, Celius E et al. Natalizumab Treatment Reduces Fatigue in Multiple Sclerosis. Results from the TYNERGY Trial; A Study in the Real Life Setting. <i>PLoS ONE</i> . 2013;8(3):e58643. doi:10.1371/journal.pone.0058643.	Svenningsson A, Falk E, Celius E et al. Natalizumab Treatment Reduces Fatigue in Multiple Sclerosis. Results from the TYNERGY Trial; A Study in the Real Life Setting. <i>PLoS ONE</i> . 2013;8(3):e58643. doi:10.1371/journal.pone.0058643.
83.	Talan J. HAART Therapy for HIV-AIDS Prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. <i>Neurology Today</i> . 2009;9(4):8-9. doi:10.1097/01.nt.0000346475.29853.6b.	Talan J. HAART Therapy for HIV-AIDS Prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. <i>Neurology Today</i> . 2009;9(4):8-9. doi:10.1097/01.nt.0000346475.29853.6b.
84.	Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. <i>Neurology</i> . 2009;72(17):1458-1464. doi:10.1212/01.wnl.0000343510.08643.74.	Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. <i>Neurology</i> . 2009;72(17):1458-1464. doi:10.1212/01.wnl.0000343510.08643.74.
85.	Tornatore C, Clifford D. Clinical vigilance for progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of natalizumab use. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(4 Suppl):S16-S25. doi:10.1177/1352458509347130.	Tornatore C, Clifford D. Clinical vigilance for progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of natalizumab use. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(4 Suppl):S16-S25. doi:10.1177/1352458509347130.
86.	Totaro R.,Lugaresi A., Bellantonio P et al Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy. <i>Int j Immunopathol Pharmacol</i> 2014;27:147-154. PMID: 25004826	Totaro R.,Lugaresi A., Bellantonio P et al Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy. <i>Int j Immunopathol Pharmacol</i> 2014;27:147-154. PMID: 25004826
87.	Tremlett H, Seemuller S, Zhao Y, Yoshida E, Oger J, Petkau J. Liver test abnormalities in multiple sclerosis: Findings from placebo-treated patients. <i>Neurology</i> . 2006;67(7):1291-1293. doi:10.1212/01.wnl.0000238515.27055.62.	Tremlett H, Seemuller S, Zhao Y, Yoshida E, Oger J, Petkau J. Liver test abnormalities in multiple sclerosis: Findings from placebo-treated patients. <i>Neurology</i> . 2006;67(7):1291-1293. doi:10.1212/01.wnl.0000238515.27055.62.
88.	Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R et al. Progressive Multifocal	Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R et al. Progressive Multifocal

	Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2005;353(4):362-368. doi:10.1056/nejmoa051586.	Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2005;353(4):362-368. doi:10.1056/nejmoa051586.
89.	Vermersch P, Foley J, Gold R. et al. Overview of clinical outcomes in cases of natalizumab-Associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Presented at ECTRIMS 2010. S 112. Available at: <a href="http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116789&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900">http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116789&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900</a>	Vermersch P, Foley J, Gold R. et al. Overview of clinical outcomes in cases of natalizumab-Associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Presented at ECTRIMS 2010. S 112. Available at: <a href="http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116789&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900">http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=116789&amp;XNSPRACHE_ID=1&amp;XNKONGRESS_ID=126&amp;XNMASKEN_ID=900</a>
90.	Voloshyna N, Havrdová E, Hutchinson M et al. Natalizumab improves ambulation in relapsing–remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. <i>Eur J Neurol</i> . 2014;22(3):570-577. doi:10.1111/ene.12618.	Voloshyna N, Havrdová E, Hutchinson M et al. Natalizumab improves ambulation in relapsing–remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. <i>Eur J Neurol</i> . 2014;22(3):570-577. doi:10.1111/ene.12618.
91.	von Andrian U, Engelhardt B. $\alpha$ 4 Integrins as Therapeutic Targets in Autoimmune Disease. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2003;348(1):68-72. doi:10.1056/nejme020157.	von Andrian U, Engelhardt B. $\alpha$ 4 Integrins as Therapeutic Targets in Autoimmune Disease. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2003;348(1):68-72. doi:10.1056/nejme020157.
92.	Wattjes M, Vennegoor A, Steenwijk M et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery &amp; Psychiatry</i> . 2014;86(7):793-798. doi:10.1136/jnnp-2014-308630.	Wattjes M, Vennegoor A, Steenwijk M et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery &amp; Psychiatry</i> . 2014;86(7):793-798. doi:10.1136/jnnp-2014-308630.
93.	Wattjes M, Rovira À, Miller D et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. <i>Nature Reviews Neurology</i> . 2015;11(10):597-606. doi:10.1038/nrneurol.2015.157.	Wattjes M, Rovira À, Miller D et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. <i>Nature Reviews Neurology</i> . 2015;11(10):597-606.

		doi:10.1038/nrneurol.2015.157.
94.	Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Natalizumab. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2009;361(11):1075-1080. doi:10.1056/nejmoa0810257.	Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Natalizumab. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2009;361(11):1075-1080. doi:10.1056/nejmoa0810257.
95.	Whiteman M, Post M, Berger J, Tate L, Bell M, Limonte L. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. <i>Radiology</i> . 1993;187(1):233-240. doi:10.1148/radiology.187.1.8451420.	Whiteman M, Post M, Berger J, Tate L, Bell M, Limonte L. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. <i>Radiology</i> . 1993;187(1):233-240. doi:10.1148/radiology.187.1.8451420.
96.	Yousry T, Pelletier D, Cadavid D et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Annals of Neurology</i> . 2012;72(5):779-787. doi:10.1002/ana.23676.	Yousry T, Pelletier D, Cadavid D et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>Annals of Neurology</i> . 2012;72(5):779-787. doi:10.1002/ana.23676.
97.	Yousry T, Major E, Ryschkewitsch C et al. Evaluation of Patients Treated with Natalizumab for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006;354(9):924-933. doi:10.1056/nejmoa054693.	Yousry T, Major E, Ryschkewitsch C et al. Evaluation of Patients Treated with Natalizumab for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006;354(9):924-933. doi:10.1056/nejmoa054693.