

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Абдуллаева Л.М.¹, Бурсагова Б.И.¹, Куренков А.Л.¹, Кузенкова Л.М.^{1,2}

Лечение рассеянного склероза у детей: обзор клинических исследований

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Рассеянный склероз (РС) является редким нейровоспалительным и нейродегенеративным заболеванием, приводящим к инвалидизации и значительному снижению качества жизни. За последнее десятилетие исследования препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), у взрослых значительно расширились в пользу применения высокоэффективных препаратов на ранних стадиях заболевания, а у педиатрических пациентов отдаются предпочтение более безопасным, но менее эффективным ПИТРС.

Сегодня только два ПИТРС (финголимод и терифлуномид) были изучены в крупных исследованиях фазы III и одобрены регулирующими органами для использования у детей.

В последние годы всё большее число детей с РС получают высокоэффективную терапию такими препаратами, как натализумаб, моноклональные антитела к CD20, моноклональные антитела к CD52, а также аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Эти высокоэффективные методы лечения обеспечивают выраженное снижение воспалительной активности заболевания по сравнению с ПИТРС первой линии. Поэтому в настоящее время проводятся исследования фаз II и III, изучающие их эффективность и безопасность у детей с РС.

Данный описательный обзор посвящён базисному лечению РС у педиатрических пациентов, изучению характеристик эффективности и безопасности доступного в настоящее время арсенала лекарственных средств.

Ключевые слова: рассеянный склероз у детей; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; рандомизированные клинические исследования; эффективность; безопасность

Для цитирования: Абдуллаева Л.М., Бурсагова Б.И., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М. Лечение рассеянного склероза у детей: обзор клинических исследований. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(1): 43–51. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-43-51>
<https://elibrary.ru/yjkpuv>

Для корреспонденции: Абдуллаева Луизат Муслимовна, младший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра, врач-невролог центра детской психоневрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. E-mail: instorm@inbox.ru

Участие авторов:

Абдуллаева Л.М. концепция и дизайн, написание текста, редактирование;
Бурсагова Б.И. написание текста, редактирование;
Куренков А.Л. редактирование;
Кузенкова Л.М. редактирование.
Все авторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.02.2023

Принята к печати 03.03.2023

Опубликована 20.04.2023

Luizat M. Abdullaeva¹, Bella I. Bursagova¹, Alexey L. Kurenkov¹, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}

Treatment of multiple sclerosis in children: review of clinical trials

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Multiple sclerosis (MS) is a rare neuroinflammatory and neurodegenerative disease that leads to disability and a significant decrease in the quality of life. Over the past decade, the focus of studies of MS disease-modifying therapies (DMT) in adults have significantly changed to highly effective drugs at the early stages of the disease; in pediatric patients, safer, but less effective DMTs are preferred.

Today, only two DMTs (fingolimod and teriflunomide) investigated over large phase III studies were approved by regulatory authorities for use in children.

In recent years, an increasing number of MS children have been receiving highly effective therapy with drugs such as natalizumab, monoclonal antibodies to CD20, monoclonal antibodies to CD52, and autologous hematopoietic stem cell transplantation. These highly effective methods of treatment provide a significant reduction in the inflammatory activity of the disease compared to the first-line DMTs. Therefore, a number of phase II and III studies are currently conducted to assess their efficacy and safety in MS children.

This review is related to the basic treatment of MS in pediatric patients, the study of the efficacy and safety of the currently available drugs.

Keywords: multiple sclerosis; pediatric-onset multiple sclerosis; disease modifying therapies; randomized clinical trials; efficacy; safety

For citation: Abdullaeva L.M., Bursagova B.I., Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M. Treatment of multiple sclerosis in children: review of clinical trials. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(1): 43–51. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-43-51> <https://elibrary.ru/yjkpuv> (In Russian)

For correspondence: Luizat M. Abdullaeva, MD, junior research assistant of the Laboratory of rare hereditary diseases in children of the medical genetic center, neurologist of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: instorm@inbox.ru

Information about authors:

Abdullaeva L.M., <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>
Kurenkov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
Bursagova B.I., <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>
Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Contribution:

Abdullaeva L.M. concept and design of the study, writing the text, editing;
Bursagova B.I. writing the text, editing;
Kurenkov A.L. editing;
Kuzenkova L.M. editing;

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: February 17, 2023

Accepted: March 3, 2023

Published: April 20, 2023

Введение

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое, нейровоспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с обычным возрастом дебюта 20–50 лет. В небольшом числе случаев (2–5%, по разным данным) первое клиническое обострение РС может развиваться в возрасте до 18 лет [1]. В связи с более низкой частотой заболеваемости, сложностью диагностики демиелинизирующих заболеваний, нехваткой разрешённых препаратов для лечения РС у педиатрических пациентов при назначении лечения отдают предпочтение более безопасным, но менее эффективным препаратам, изменяющим течение РС (ПИТРС) [2]. Напротив, за последнее десятилетие исследования препаратов ПИТРС у взрослых значительно расширились, и существует тенденция отдавать предпочтение высокоэффективным методам лечения на ранних стадиях заболевания с целью избежать накопления инвалидизации и добиться отсутствия признаков активности болезни клинически и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), согласно концепции NEDA-3 («no evidence of disease activity») [3, 4]. Существует много аргументов в пользу использования такого же подхода для лечения РС у детей [2].

Клинически, по сравнению с взрослыми пациентами, у детей наблюдается более активное течение заболевания с частым развитием обострений, но более медленным накоплением инвалидизации (с поправкой на продолжительность заболевания), более выраженными когнитивными нарушениями по сравнению с физической инвалидизацией [3]. Эти особенности можно объяснить более высокой способностью к репарации/синтезу миелина и большей пластичностью развивающегося мозга [5].

Частота развития высокоактивного РС в педиатрической когорте пациентов очень высока и составляет около 40% [6]. У детей с РС выявляется большее количество очагов на МРТ по сравнению с взрослыми пациентами, и возникают более тяжёлые аксональные повреждения, несмотря на более медленное нарастание скорости развития атрофии головного мозга [7, 8]. Кроме того, у детей с РС отмечается меньший объём

головного мозга и таламуса по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола [9]. Высокий уровень когнитивного дефицита у детей с РС также подчёркивает важность ранней остановки воспалительного процесса, чтобы избежать необратимых изменений в развивающейся нервной системе [10, 11].

С 2012 г. наблюдается растущая тенденция к использованию более новых ПИТРС в педиатрической практике [12]. 11.05.2018 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило для лечения РС у детей в возрасте 9–10 лет первый препарат из группы ПИТРС — финголимод [13]. А 18.06.2021 Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения детей с РС в возрасте ≥ 10 лет одобрило препарат терифлуномид [14].

Обширная воспалительная активность и быстрое накопление патологии белого и серого вещества у педиатрических пациентов с РС требуют раннего и часто более агрессивного лечения. Следовательно, существует острая необходимость в эффективных и безопасных подходах к лечению в этой группе пациентов.

В России доступными препаратами для лечения РС у детей из препаратов ПИТРС 1-й линии является интерферон- β (разрешён с 12 лет), из препаратов 2-й линии — финголимод (разрешён с 10 лет). Такие высокоэффективные препараты, как натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб, возможно использовать только off-label. В данном обзоре мы обсудим, какие препараты станут доступны к применению в педиатрической практике в ближайшем будущем.

Применение ПИТРС у педиатрических пациентов

Текущие рекомендации по лечению РС у детей сформулированы на основе мнений экспертов, основанных на доступных ретроспективных данных, серии случаев, проспективных данных о безопасности и редких рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако Международная группа по изучению педиатрического РС по-прежнему подчёркивает отсутствие должным образом проведённых рандомизированных контролируемых исследований и отсутствие одо-

брения регулируемыми органами (EMA, FDA) применения новых ПИТРС у детей. Далее будут представлены данные об эффективности и безопасности каждого ПИТРС, который использовался в педиатрической популяции (табл. 1). Для большей ясности мы рассмотрим ПИТРС в порядке их первоначального утверждения.

Интерферон-β и глатирамера ацетат

Интерфероны и глатирамера ацетат используются у детей на основании результатов обсервационных исследований и рандомизированных контролируемых исследований [16–22]. Они остаются наиболее широко используемыми ПИТРС 1-й линии в педиатрии [23].

Точный механизм действия интерферона-β при РС до конца не изучен. Считается что он связан с несколькими перекрывающимися друг друга механизмами: подавлением экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса II, присутствующего на антигенпрезентирующих клетках (т.е. дендритных клетках, клетках Лангерганса и В-клетках); индукцией продукции интерлейкина-10 (ИЛ-10), смещающего баланс в сторону противовоспалительных Т-хелперов; торможением миграции Т-клеток в результате блокады матриксных металлопротеиназ [24]. Глатирамера ацетат состоит из нескольких синтетических сополимеров аминокислот (L-глутаминовая кислота, L-аланин, L-тирозин и L-лизин) и по химическому строению имеет элементы сходства с основным белком миелина [25]. Глатирамера ацетат конкурентно замещает антигены миелина: основной белок миелина, миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин и протеолипидный протеин в местах связывания с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II, расположенных на антигенпрезентирующих клетках [25]. Вследствие этого происходят две реакции: стимуляция антиген-специфических супрессорных Т-лимфоцитов (Th2-типа) и торможение антиген-специфических эффекторных Т-лимфоцитов (Th1-типа) [25]. Активированные Т-супрессорные лимфоциты поступают в системную циркуляцию и проникают в ЦНС, где Т-лимфоциты реактивируются антигенами миелина, приводя к продукции ими противовоспалительных цитокинов (в том числе ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), которые уменьшают локальное воспаление путём подавления воспалительного Т-клеточного ответа, что приводит к накоплению специфических противовоспалительных клеток Th2-типа и торможению провоспалительной системы Th1-клеток [25].

В начале 2000-х гг. было проведено несколько небольших открытых исследований для каждого из доступных препаратов, включая подкожный интерферон-β-1b, внутримышечный интерферон-β-1a и подкожный интерферон-β-1a.

Одним из них было ретроспективное обсервационное исследование низкодозного подкожного интерферона-β-1a в дозе 22 мкг у 51 ребёнка [19]. Из-за постоянной активности заболевания почти половине

пациентов (22 из 46) пришлось перейти на более высокую дозу препарата 44 мкг [19]. Несмотря на это лечение интерфероном-β-1a в целом привело к снижению годовой частоты рецидивов с 1,8 за год до лечения до 0,8 в течение 2-летнего исследования, а показатели по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) оставались стабильными у 48 пациентов [19].

В сходном исследовании, включавшем 42 ребёнка с РС, изучали эффективность подкожного интерферона-β-1b [26]. У 38 пациентов с подтверждённым РС интерферон-β-1b приводил к 50% снижению показателя годовой частоты рецидивов.

Наконец, эффективность внутримышечного интерферона-β-1a была исследована у 52 детей с РС [27]. Было показано значительное снижение годовой частоты рецидивов — с 1,9 до 0,4. Самыми распространёнными нежелательными явлениями были гриппоподобный синдром, головная боль, миалгия и лихорадка, реже встречалась лейкопения, преходящее снижение уровня свободного Т3/Т4, преходящее повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы, повышение титра антинуклеарных антител.

После вышеупомянутых ранних исследований был проведён ряд более крупных обсервационных исследований, который предоставил больше данных об эффективности и безопасности препаратов интерферона-β.

В обсервационное исследование REPLAY (ретроспективное когортное исследование использования подкожного интерферона-β-1a у детей с РС) были включены 307 пациентов, а период наблюдения составил в среднем 3,7 года [22]. Лечение привело к значительному снижению годовой частоты рецидивов с 1,79 до 0,47. За период наблюдения 99 пациентов прекратили лечение по разным причинам: в связи с новым обострением ($n = 31$), возобновлением активности по данным МРТ ($n = 9$), другими медицинскими событиями ($n = 44$) или личным решением ($n = 15$).

В исследовании BETAPAEDIC (исследование по оценке безопасности и переносимости Бетаферона® у детей с РС) изучалась эффективность подкожного интерферона-β-1b у 67 детей с РС, ранее не получавших лечения, период наблюдения составил 2 года [28]. Лечение привело к значительному снижению годовой частоты рецидивов с 2,2 до 1,0. Практически у 50% пациентов не возникло рецидива заболевания, а у 76,9% пациентов отсутствовало прогрессирование по шкале EDSS.

В настоящее время продолжается исследование, целью которого является оценка безопасности и эффективности применения пегинтерферона-β-1a у детей с РС (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT03958877).

В исследованиях с гораздо меньшим количеством пациентов изучалась эффективность применения глатирамера ацетата у детей, больных РС [29, 30]. Четырнадцать итальянских пациентов, получавших глатирамера ацетат, находились под наблюдением в течение 5,3 года, у них отмечено значительное снижение частоты рецидивов с 3,1 до начала лечения до 0,2

Таблица 1. Текущие исследования применения ПИТРС у детей с РС, зарегистрированные на сайте ClinicalTrials.gov
Table 1. Current studies on the use of drug-modifying therapies (DMTs) in children with multiple sclerosis (MS), registered on the website ClinicalTrials.gov

Лекарственное средство (название исследования) Medication (study title)	Дизайн исследования Study design	Количество пациентов Number of patients	Основные выводы об эффективности по частоте рецидивов Main conclusions on effectiveness measured by relapse rate	Номер клиниче- ского испытания Clinical study number
Подкожный интерферон β-1a (REPLAY) Subcutaneous interferon β-1a (REPLAY)	Ретроспективное наблюдение Retrospective follow up	307	Значительное снижение годовой частоты рецидивов по сравнению с тем, что было до начала лечения (1,79–0,47) Significant reduction in the annual recurrence rate compared to pre- treatment level (1.79–0.47)	NCT01207648
Интерферон β-1b (BETAPAEDIC) Interferon β-1b (BETAPAEDIC)	Проспективное, открытое, наблюдательное Prospective, open-label, observational	68	Значительное снижение годовой частоты рецидивов по сравнению с тем, что было до начала лечения (2,2–1,0) Significant reduction in the annual recurrence rate compared to pre- treatment level (2.2–1.0)	NCT00963833
Пэгинтерферон β-1a Peginterferon β-1a	Открытое, рандомизированное, активно-контролируемое Open-label, randomized, active-controlled	142	В настоящее время продолжается Ongoing	NCT03958877
Финголимод (PARADIGMS) Fingolimod (PARADIGMS)	Двойное слепое, рандомизиро- ванное, активный компаратор Double-blind, randomized, active comparator	215	Значительное снижение годовой частоты рецидивов на 82% по сравнению с внутримышечным интерфероном β-1a Significant reduction in the annual recurrence rate by 82% compared to intramuscular interferon β-1a	NCT01892722
Диметилфумарат (FOCUS) Dimethylfumarate (FOCUS)	24 недели, фаза II, однострупо- вое, открытое 24 weeks, phase II, single group, open-label	20	Снижение годовой частоты рецидивов с 1,5 за год до включения в исследова- ние до 0,8 в течение 24-недельного периода исследования Reduction of the annual recurrence rate from 1.5 a year before inclusion to 0.8 during the 24-week study period	NCT02410200
Диметилфумарат (CONNECTED) Dimethylfumarate (CONNECTED)	96-недельное наблюдение за исследованием FOCUS 96-week follow-up of the FOCUS study	20	Годовая частота рецидивов оставалась на уровне 0,2, что на 84,5% меньше, чем за год до начала исследования Annual recurrence rate remained at 0.2, which is 84.5% less than the year before the start of the study	—
Диметилфумарат (CONNECT) Dimethylfumarate (CONNECT)	Открытое, рандомизированное, активный компаратор Open-label, randomized, active comparator	156	В настоящее время продолжается Ongoing	NCT02283853
Диметилфумарат и пегинтерферон β-1a Dimethylfumarate and peginterferon β-1a	3 группы, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное Three groups, double-blind, placebo-controlled, randomized	11	Исследование прекращено досрочно, результаты не опубликованы Premature study closure; results not published	NCT0380763
Терифлуномид (TERIKIDS) Teriflunomide (TERIKIDS)	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое Double-blind, randomized, placebo-controlled	166	Незначительное снижение риска рецидива на 34% по сравнению с плацебо A slight 34% reduction in the risk of relapse compared to placebo	NCT02201108
Натализумаб Natalizumab	Открытое, фармакокинетиче- ский-фармакодинамический анализ Open-label, pharmacokinetic- pharmacodynamic analysis	13	Завершено, результаты не опубликованы Completed, results not published	NCT01884935

Продолжение табл. 1 см. на стр. 47

Лекарственное средство (название исследования) Medication (study title)	Дизайн исследования Study design	Количество пациентов Number of patients	Основные выводы об эффективности по частоте рецидивов Main conclusions on effectiveness measured by relapse rate	Номер клиниче- ского испытания Clinical study number
Натализумаб Natalizumab	Ретроспективное наблюдение Retrospective follow up	400	Завершено, результаты не опубликованы Completed, results not published	NCT02137109
Алемтузумаб (LemKids) Alemtuzumab (LemKids)	Открытое, нерандомизированное Open-label, non-randomized	50	В настоящее время продолжается Ongoing	NCT03368664
Окрелизумаб Ocrelizumab	Открытое, фармакокинетический- фармакодинамический анализ Open-label, pharmacokinetic- pharmacodynamic analysis	36	В настоящее время продолжается Ongoing	NCT04075266
Окрелизумаб и финголимод Ocrelizumab and fingolimod	Рандомизированное, двойное слепое Randomized, double-blind	233	В настоящее время продолжается Ongoing	NCT05123703
Офатумумаб и сипонимод (NEOS) Ofatumumab and siponimod (NEOS)	3 группы двойное слепое, рандомизированное не полностью Three groups double-blind, not completely randomized	180	В настоящее время продолжается Ongoing	NCT04926818

во время последующего наблюдения (исследование ITIMS) [29]. В меньшей серии случаев (7 пациентов) продемонстрирован гетерогенный ответ на глатирамера ацетат, при этом у пациентов с высокоактивным РС не было отмечено эффекта лечения [30].

Международная и европейская группы по изучению РС у детей подтвердили эффективность инъекционных ПИТРС и рекомендуют их использование в качестве препаратов 1-й линии [31, 32]. Консенсус также признает тот факт, что примерно 30% педиатрических пациентов требуют более агрессивного лечения и перехода на лечение 2-й линии [31, 32]. В когорте из 1019 пациентов около 17% пациентов использовали более новые препараты (диметилфумарат, натализумаб, ритуксимаб и финголимод) в качестве терапии 1-й линии [33]. Использование новых препаратов особенно распространено среди пациентов в возрасте ≥ 12 лет [33].

Терифлуномид

Терифлуномид — пероральный иммуномодулирующий лекарственный препарат, который снижает пролиферацию лимфоцитов путём ингибирования активности дигидрооротатдегидрогеназы (ДГО-ДГ), необходимой для синтеза пиримидинов [34]. Поскольку ДГО-ДГ экспрессируется в активированных и пролиферирующих Т- и В-лимфоцитах, отсутствие пиримидинов приводит к прерыванию репликации и вызывает цитостатический эффект [34]. Терифлуномид одобрен более чем в 80 странах для лечения взрослых с рецидивирующим РС.

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности, безопасности и фармакокинетики терифлуномида у детей с ремиттирующим РС в возрасте 10–17 лет (TERIKIDS, NCT02201108), в котором приняли уча-

стие 166 пациентов [35]. Лечение терифлуномидом привело к снижению риска рецидива на 34%, но результат не был статистически значимым по сравнению с плацебо [36]. Основная причина таких результатов, по мнению авторов исследования, — в том, что группа плацебо имела значительно более высокую активность по МРТ во время исследования, что вынудило исследователей перевести пациентов из двойной слепой фазы в открытую. Из нежелательных явлений отмечалась большая частота назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, алопеции и повышения уровня креатинина, а также несколько случаев острого панкреатита. Во время открытого продлённого периода 8 пациентам пришлось прекратить лечение из-за повышения уровня аланинаминотрансминазы, 1 случая периферической невропатии, 2 случаев острого панкреатита [36]. 03.07.2021 Европейская комиссия рассмотрела результаты TERIKIDS и одобрила препарат терифлуномид для лечения детей с ремиттирующим РС в возрасте 10–17 лет.

Диметилфумарат

Диметилфумарат — пероральный препарат, который используется для лечения ремиттирующего РС у взрослых пациентов уже более 10 лет. Механизм действия обусловлен активацией транскрипции ядерного фактора 2, подобного эритроидному деривату 2 (Nrf2), который активирует Nrf2-зависимые антиоксидантные гены (например NQO1 (NAD(P)H-дегидрогеназа, хинон 1), участвующие в ответных реакциях на оксидативный стресс и механизмах поддержания иммунного гомеостаза [37]. Диметилфумарат также приводит к уменьшению количества провоспалительных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток и молекул адгезии, необходимых для миграции лимфоцитов (молекула межклеточной адгезии 1) [37].

Безопасность и эффективность диметилфумарата у детей в возрасте 10–17 лет с ремиттирующим РС изучены в небольшом ($n = 22$) открытом исследовании (FOCUS, NCT02410200) [15]. Исследование было не закрыто, за пациентами было продолжено наблюдение в течение 96 нед (расширение CONNECTED) [15]. Лечение диметилфумаратом привело к уменьшению гиперинтенсивных Т2-очагов в 3 раза по сравнению с исходным периодом. Кроме того, на фоне лечения годовая частота рецидивов снизилась с 1,5 за год до включения в исследование до 0,8 за 24-недельный период исследования [15]. В течение всего 120-недельного наблюдения исследования FOCUS и расширения CONNECTED годовая частота рецидива была на уровне 0,2, что на 84,5% меньше, чем за год до начала исследования [38]. В начальный 24-недельный период наблюдения 2 пациентам пришлось прекратить лечение из-за обострения РС и эпизода аллергической реакции по типу крапивницы, также был зарегистрирован 1 случай выраженной боли в животе, потребовавший госпитализации [38]. У 5 пациентов абсолютное количество лимфоцитов было ниже нижнего предела нормы, а общее количество лимфоцитов снизилось от исходного уровня на 18% [15].

Начато более крупное исследование III фазы (CONNECT, NCT02283853), целью которого является сравнение эффективности диметилфумарата с внутримышечным интерфероном- β -1a в дозе 30 мкг. Предполагаемая дата завершения исследования — конец 2025 г.

Финголимод

Финголимод модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторы) [39]. Препарат метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимода фосфата, в наномолярных концентрациях финголимода фосфат связывается с S1P-рецепторами 1, 3 и 4-го типов на поверхности лимфоцитов и быстро проникает в ЦНС через гематоэнцефалический барьер, связываясь с S1P-рецепторами 1, 3, и 5-го типов на поверхности нейронов [39]. Связываясь с S1P-рецепторами лимфоцитов, финголимода фосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме, при этом общее количество лимфоцитов не уменьшается [39]. Перераспределение лимфоцитов приводит к снижению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, в том числе воспалительными клетками Th17, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани [39].

Финголимод является первым препаратом ПИ-TPC 2-й линии, который в 2018 г. был одобрен FDA и ЕМА для лечения РС у детей [39]. Одобрение препарата было основано на результатах рандомизированного исследования III фазы PARADIG MS. Исследование продемонстрировало более высокую эффективность перорального финголимода в дозе 0,5 мг/сут по сравнению с внутримышечным интерфероном- β -1a в дозе 30 мкг

в неделю у 215 пациентов с ремиттирующим РС в возрасте 10–17 лет [39]. В течение 2-летнего периода наблюдения у пациентов получавших финголимод, по сравнению с пациентами, получавшими интерферон- β -1a, были выявлены значительно более низкая частота рецидивов и снижение рентгенологической активности заболевания [39]. В настоящее время продолжается открытое расширение исследования PARADIG MS (NCT01892722).

Текущие рекомендации определяют две разные пероральные дозы финголимода в зависимости от веса пациента: 0,25 мг с массой тела ≤ 40 кг или 0,5 мг с массой тела > 40 кг.

Из нежелательных явлений отмечались лейкопении, инфекции верхних дыхательных путей, единичные случаи макулярного отёка, увеита и атриовентрикулярной блокады второй степени [39]. Введение первой дозы финголимода было связано с дозозависимой проходящей бессимптомной брадикардией в течение первых 6 ч после введения у небольшого числа предрасположенных к ней пациентов [40, 41].

Натализумаб

Натализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против интегрин- $\alpha 4 \beta 1$, которое блокирует миграцию Т- и В-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер [42]. В клинической практике натализумаб используется для лечения ремиттирующих форм РС у взрослых пациентов с недостаточным ответом на ПИ-TPC 1-й линии или быстро прогрессирующим РС.

Крупнейшее исследование применения натализумаба в детской практике включало 101 пациента и привело к значительному снижению годовой частоты рецидивов с 2,3 до начала приёма препарата до 0,1 после последней инфузии [43]. Более чем у половины пациентов (58%) отсутствовали признаки активности по результатам МРТ головного мозга и клинической активности заболевания.

Оценка безопасности и эффективности применения натализумаба у детей с РС также проведена в Португалии в небольшом ретроспективном исследовании TuPed, в которое был включён 21 пациент [44]. Средний балл по шкале EDSS снизился с 1,5 до 1,0 через 24 мес лечения. Годовая частота рецидивов снизилась с 1,31 случая до лечения натализумабом до 0 после 12 мес лечения и до 0,04 после 24 мес (только 2 рецидива за всё время исследования). У всех пациентов через 12 мес и у 4 (80%) из 5 пациентов через 24 мес не отмечалось активных очагов по результатам МРТ головного мозга. Зарегистрирован только 1 случай серьёзного нежелательного явления — пневмонии, и 5 пациентов были вынуждены прекратить лечение из-за серопозитивности на вирус Джона Каннингема (JCV).

В Италии проведено исследование применения натализумаба как препарата 1-й линии у педиатрических пациентов с РС, ранее не получавших лечения [45]. В исследование были включены 20 пациентов, получивших в среднем 42 инфузии натализумаба. На фоне

лечения не было зарегистрированных клинических рецидивов, и только у 2 (10%) пациентов были признаки активности заболевания на МРТ. В течение 2 лет наблюдения 80% пациентов сохраняли статус NEDA-3, серьёзных нежелательных явлений не наблюдалось. В конце периода наблюдения у 50% пациентов была отмечена серопозитивность к JCV.

Одним из редких, но крайне тяжёлым осложнением применения натализумаба является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Развитие данного состояния связывают с реактивацией латентного JCV, вызывающей массивное поражение белого вещества. Несмотря на то что ПМЛ не была зарегистрирована у педиатрических пациентов, получающих натализумаб, важно установить серологический статус JCV до начала терапии. В здоровой детской популяции серопозитивность к JCV составила 21%, что ниже, чем у здорового взрослого населения [46]. Долгосрочная безопасность натализумаба в отношении риска ПМЛ у детей с РС неясна.

Хотя данные о переносимости и безопасности, основанные на опубликованных обсервационных исследованиях, обнадеживают, долгосрочная безопасность натализумаба у детей неизвестна. Необходимы более масштабные исследования, чтобы подтвердить предыдущие выводы, особенно в отношении риска ПМЛ.

В настоящее время продолжаются 2 параллельных исследования:

- фаза 1, многоцентровое, открытое исследование фармакокинетики и фармакодинамики натализумаба у 13 детей с РС (NCT01884935);
- обсервационное исследование с участием 400 детей с РС (NCT02137109).

Результаты этих двух исследований не опубликованы.

Окрелизумаб

Окрелизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, направленное против антигена CD20 на клеточной поверхности В-лимфоцитов. После связывания на поверхности В-клеток, экспрессирующих CD20, окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и апоптоза.

Основные исследования РС у взрослых пациентов демонстрируют значительное снижение годовой частоты рецидивов, задержку прогрессирования инвалидизации и снижение рентгенологической активности заболевания [47, 48]. Истощение В-клеток достигается на 2-й неделе после первой инфузии окрелизумаба и сохраняется в течение 72 нед [47, 48].

В Турции проведено исследование применения окрелизумаба у детей, включавшее 10 пациентов с высокоактивным РС [49]. В течение 2,5-летнего периода наблюдения среднее значение годовой частоты ре-

цидивов снизилось с $2,01 \pm 0,71$ до 0 ($p < 0,0001$) [49]. У всех пациентов отсутствовала активность по данным МРТ во время лечения, а среднее значение EDSS снизилось с $1,75 \pm 1,09$ до $1,20 \pm 0,63$ балла от начала приёма окрелизумаба до последнего наблюдения за пациентами ($p = 0,024$) [49]. У 1 пациента возникла анафилактическая реакция, у остальных пациентов серьёзных побочных эффектов не наблюдалось [49].

Продолжается открытое групповое исследование по оценке безопасности и переносимости окрелизумаба, а также его фармакокинетических и фармакодинамических эффектов у детей и подростков (36 участников) с ремиттирующим РС (NCT04075266), запланированная дата завершения — январь 2027 г. Проводится многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы с двойной маскировкой, в котором оцениваются безопасность и эффективность окрелизумаба в сравнении с финголимодом у детей и подростков с ремиттирующим РС (Operetta 2, NCT05123703), запланированная дата завершения — 2025 г.

Продолжается набор пациентов в трехгрупповое, рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое исследование гуманизированного анти-CD20-препарата офатумумаба (Кесимпта®) с сипо-нимодом (модулятор 51P-рецепторов второго поколения, Майзент®) (исследование NEOS, NCT04926818).

Алемтузумаб

Алемтузумаб — это рекомбинантное гуманизированное IgG1-каппа-моноклональное антитело к поверхностному клеточному гликопротеину, кластеру дифференцировки CD52. У человека CD52 экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, в более низких количествах — на поверхности естественных клеток-киллеров, моноцитов и макрофагов. Действие алемтузумаба реализуется путём антителозависимого цитолиза и комплемент-опосредованного лизиса, которые развиваются после связывания алемтузумаба с В- и Т-лимфоцитами.

На момент написания статьи отсутствовали опубликованные данные оценки безопасности и эффективности применения алемтузумаба у детей. Описан случай применения алемтузумаба у 2 пациентов 16 и 17 лет, период наблюдения составлял 37 и 20 мес соответственно [50]. У обоих пациентов наблюдалось снижение на 1,0 балл по шкале EDSS после первой инфузии алемтузумаба, а также стабилизация состояния [50]. Серьёзных инфузионных реакций, инфекций или рецидивов заболевания при последующем наблюдении не зарегистрировано [50]. Есть данные об использовании алемтузумаба у детей с высокоактивным РС, прекративших лечение натализумабом из-за высокого индекса JCV [51]. Пять подростков сохранили свой статус NEDA-3 на протяжении всего периода лечения натализумабом и через 2 года после первого курса алемтузумаба [51]. Более того, у 3 из 5 пациентов было улучшение по шкале EDSS [51].

Продолжается открытое нерандомизированное исследование оценки безопасности и эффективности алемтузумаба у педиатрических пациентов, в которое планируется включить 50 детей с ремиттирующим РС с подтвержденной активностью заболевания на другой терапии ПИТРС (LemKids, NCT03368664).

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Европейское общество трансплантации крови и костного мозга сообщило об использовании аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у 21 педиатрического пациента с РС [52]. Средний возраст пациентов на момент трансплантации составлял 16 лет, возраст постановки диагноза — 13 лет, в среднем у детей возникали 3 рецидива за год до процедуры (до 12 рецидивов у 1 пациента). Перед терапией кондиционирования (протокол кондиционирования BEAM [кармустин, этопозид, цитозин-арабинозид и мелфалан], протокол циклофосфида или протокол ATG (антитимоцитарные иммуноглобулины)) периферические гемопоэтические стволовые клетки мобилизовали филграстимом и циклофосфамидом. Годовая частота рецидивов после процедуры ауто-ТГСК снизилась до 0,022 (где только у 2 пациентов возникло обострение после ауто-ТГСК), 16 пациентов имели улучшение по шкале EDSS. В течение 3-летнего периода наблюдения 1 пациент был госпитализирован из-за сепсиса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, в 2 случаях была культурально подтвержденная бактериемия, а у 12 пациентов возникла лихорадка при отрицательных результатах посева. Реактивацию цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр лечили ганцикловиром и фоскарнетом соответственно [52]. Учитывая, что использование ауто-ТГСК в качестве лечения агрессивного течения РС вызывает растущий интерес, будущие более крупные исследования предоставят больше данных о безопасности и эффективности этого метода лечения.

Заключение

Текущий подход к лечению РС у пациентов старше 18 лет направлен на оптимальный контроль заболевания на ранних стадиях течения РС, что может иметь высокий потенциал для достижения лучших долгосрочных результатов лечения, хотя достаточных доказательств, предполагающих использование высокоэффективных ПИТРС 1-й линии, недостаточно. Признавая тот факт, что РС у педиатрических пациентов связан с более выраженной клинической и рентгенологической активностью, более ранним возрастом наступления инвалидизации, высоким риском ранних когнитивных нарушений и негативным влиянием на качество их жизни, необходимо дальнейшее изучение применения высокоэффективных ПИТРС в этой группе пациентов. Одобрение для использования в педиатрической практике финголимода и терифлуномида является

большим шагом в этом направлении, но необходимы дополнительные данные, прежде чем стандартизировать использование новых методов лечения РС у детей, а результаты текущих клинических исследований помогут прояснить этот подход в ближайшем будущем.

Литература/References

1. Belman A.L., Krupp L.B., Olsen C.S., Rose J.W., Aaen G., Benson L., et al. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics*. 2016; 138(1): e20160120. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0120>
2. McGinley M., Rossman I.T. Bringing the HEET: the argument for high-efficacy early treatment for pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(4): 985–98. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0568-1>
3. Brown J.W.L., Coles A., Horakova D., Havrdova E., Izquierdo G., Prat A., et al. Association of initial disease modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*. 2019; 321(2): 175–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20588>
4. Bevan C., Cree B.A. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurol*. 2014; 71(3): 269–70. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5486>
5. Chitnis T., Aaen G., Belman A., Benson L., Gorman M., Goyal M.S., et al. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. *Brain*. 2020; 143(9): 2733–41. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa199>
6. Huppke P., Huppke B., Ellenberger D., Rostasy K., Hummel H., Stark W., et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2019; 25(1): 72–8. <https://doi.org/10.1177/1352458517732843>
7. Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Ramasamy D.P., Willis L., Cox J.L., et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with pediatric-onset multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 132(Pt. 12): 3392–400. <https://doi.org/10.1093/brain/awp278>
8. Pfeifenbring S., Bunyan R.F., Metz I., Rover C., Huppke P., Gartner J., et al. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 2015; 77(4): 655–67. <https://doi.org/10.1002/ana.24364>
9. Kerbrat A., Aubert-Broche B., Fonov V., Narayanan S., Sled J.G., Arnold D.A., et al. Reduced head and brain size for age and disproportionately smaller thalami in child-onset MS. *Neurology*. 2012; 78(3): 194–201. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318240799a>
10. Amato M.P., Goretti B., Ghezzi A., Lori S., Zipoli V., Moiola L., et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*. 2010; 75(13): 1134–40. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f4d821>
11. Ruano L., Branco M., Portaccio E., Goretti B., Niccolai C., Patti F., et al. Patients with pediatric-onset multiple sclerosis are at higher risk of cognitive impairment in adulthood: an Italian collaborative study. *Mult. Scler.* 2018; 24(9): 1234–4. <https://doi.org/10.1177/1352458517717341>
12. Gorman M.P., Healy B.C., Polgar-Turcsanyi M., Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66(1): 54–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.505>
13. Food and Drug Association. Press Announcements – FDA expands approval of Gilenya to treat multiple sclerosis in pediatric patients. Office of the Commissioner; 2018. Available at: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm607501.htm>
14. Paik J. Teriflunomide: Pediatric First Approval. *Paediatr. Drugs*. 2021; 23(6): 609–13. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00471-1>
15. Chitnis T., Banwell B., Kappos L., Arnold D.L., Gucuyener K., Deiva K., et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20(12): 1001–11. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00364-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00364-1)
16. Mikaeloff Y., Caridade G., Tardieu M., Suissa S. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008; 12(3): 205–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.08.001>
17. Mikaeloff Y., Moreau T., Debouverie M., Pelletier J., Lebrun C., Gout O., et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-

- onset multiple sclerosis. *J. Pediatr.* 2001; 139(3): 443–6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.117004>
18. Tenenbaum S.N., Segura M.J. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 2006; 67(3): 511–3. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000231137.24467.aa>
19. Pohl D., Rostasy K., Gärtner J., Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology.* 2005; 64(5): 888–90. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000153570.33845.6A>
20. Pakdaman H., Fallah A., Sahraian M.A., Pakdaman R., Meysamie A. Treatment of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a. *Neuropediatrics.* 2006; 37(4): 257–60. <https://doi.org/10.1055/s-2006-924723>
21. Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M., Gallo P., Marrosu G., Martinelli V., et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult. Scler.* 2005; 11(4): 420–4. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1206oa>
22. Tenenbaum S.N., Banwell B., Pohl D., Krupp L.B., Boyko A., Meinl M., et al. Subcutaneous interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J. Child Neurol.* 2013; 28(7): 849–56. <https://doi.org/10.1177/0883073813488828>
23. Krysko K.M., Graves J., Rensel M., Weinstock-Guttman B., Aen G., Benson L., et al. Use of newer disease modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology.* 2018; 91(19): e1778–87. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.02.022>
24. Jakimovski D., Kolb C., Ramanathan M., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B. Interferon beta for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(11): a032003. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032003>
25. Weinstock-Guttman B., Nair K.V., Glajch J.L., Ganguly T.C., Kantor D. Two decades of glatiramer acetate: from initial discovery to the current development of generics. *J. Neurol. Sci.* 2017; 376: 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.030>
26. Banwell B., Reder A.T., Krupp L., Tenenbaum S., Eraksoy M., Alexey B., et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2006; 66(4): 472–6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000198257.52512.1a>
27. Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M., Gallo P., Marrosu M.G., Martinelli V., et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-beta-1a: long-term results. *Neurol. Sci.* 2007; 28(3): 127–32. <https://doi.org/10.1007/s10072-007-0804-2>
28. Gärtner J., Bruck W., Weddige A., Hummel H., Norenberg C., Bugge J.P., et al. Interferon beta-1b in treatment-naïve paediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Two-year results from the BETAPAEDIC study. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2017; 3(4): 2055217317747623. <https://doi.org/10.1177/2055217317747623>
29. Ghezzi A., Amato M.P., Annovazzi P., Capobianco M., Gallo P., La Mantia L., et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol. Sci.* 2009; 30(3): 193–9. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0083-1>
30. Kornek B., Bernert G., Balassy C., Geldner J., Prayer D., Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics.* 2003; 34(3): 120–6. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41274>
31. Chitnis T., Tenenbaum S., Banwell B., Krupp L., Pohl D., Rostasy K., et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2012; 18(1): 116–27. <https://doi.org/10.1177/1352458511430704>
32. Ghezzi A., Banwell B., Boyko A., Amato M.P., Anlar B., Blinkenberg M., et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult. Scler.* 2010; 16(10): 1258–67. <https://doi.org/10.1177/1352458510375568>
33. Krysko K.M., Graves J., Rensel M., Weinstock-Guttman B., Aen G., Benson L., et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology.* 2018; 91(19): e1778–87. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006471>
34. Bar-Or A., Pachner A., Menguy-Vacheron F., Kaplan J., Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs.* 2014; 74(6): 659–74. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0212-x>
35. Chitnis T., Tardieu M., Banwell B., Gücüyener K., Deiva K., Skripchenko N., et al. Evaluation of teriflunomide in children and adolescents with relapsing ms: terikids phase 3 study design, enrollment update, and baseline data (P4.354). *Neurology.* 2018; 90(15 Supplement): P4.354.
36. Chitnis T., Banwell B., Kappos L., Arnold D.L., Gücüyener K., Deiva K., et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20(12): 1001–11. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00364-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00364-1)
37. Ozel O., Vaughn C.B., Eckert S.P., Jakimovski D., Lizarraga A.A., Weinstock-Guttman B. Dimethyl Fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: patient reported outcomes and perspectives. *Patient Relat. Outcome Meas.* 2019; 10: 373–84. <https://doi.org/10.2147/PROM.S168095>
38. Alroughani R., Huppke P., Mazurkiewicz-Beldzinska M., Blaschek A., Valis M., Aen G., et al. Delayed-release dimethyl fumarate safety and efficacy in pediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2020; 11: 606418. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.606418>
39. Chitnis T., Arnold D.L., Banwell B., Bruck W., Ghezzi A., Giovannoni G., et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(11): 1017–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800149>
40. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G., Hartung H.P., Khatri B.O., Montalban X., et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(5): 402–15. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.481671>
41. Di Marco J. Fingolimod treatment initiation experience: cardiac and Holter electrocardiogram findings from three phase 3 studies. *Mult. Scler.* 2012; 18(Suppl. 4): 55–227.
42. Gandhi S., Jakimovski D., Ahmed R., Hojnacki D., Kolb C., Weinstock-Guttman B., et al. Use of natalizumab in multiple sclerosis: current perspectives. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2016; 16(9): 1151–62. <https://doi.org/10.1080/14712598.2016.1213810>
43. Ghezzi A., Moiola L., Pozzilli C., Brescia-Morra V., Gallo P., Grimaldi L.M., et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol.* 2015; 15: 174. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0433-y>
44. Palavra F., Figueiroa S., Correia A.S., Tapadinhas F., Cerqueira J., Guerreiro R.P., et al. TyPed study: Natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 51: 102865. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102865>
45. Margoni M., Rinaldi F., Riccardi A., Franciotta S., Perini P., Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J. Neurol.* 2020; 267(1): 100–5. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09554-z>
46. Kean J.M., Rao S., Wang M., Garcea R.L. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog.* 2009; 5(3): e1000363. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000363>
47. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(3): 221–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
48. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G., et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(3): 209–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
49. Bibinoğlu Amirov C., Saltık S., Yalçınkaya C., Tütüncü M., Saip S., Siva A., et al. Ocrelizumab in pediatric multiple sclerosis. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2023; 43: 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.01.011>
50. Jure Hunt D., Traboulsee A. Short-term outcomes of pediatric multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab at a Canadian University multiple sclerosis clinic. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2020; 6(2): 2055217320926613. <https://doi.org/10.1177/2055217320926613>
51. Margoni M., Rinaldi F., Mianze S., Franciotta S., Perini P., Gallo P. Alemtuzumab following natalizumab in highly active paediatric-onset multiple sclerosis. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2019; 5(3): 2055217319875471. <https://doi.org/10.1177/2055217319875471>
52. Burman J., Kirgizov K., Carlson K., Badoglio M., Mancardi G.L., De Luca G., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(8): 1133–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.40>