# Рассеянный склероз, ассоциированный с адалимумабом: клиническое наблюдение и систематический обзор

CC BY 4.0

**Таппахов А.А.[1], Николаева Т.Я.[1], Горохова Н.Ю.[2], Оконешникова Л.Т.[2], Ылахова А.Н.[2], Конникова Э.Э.[1]**
*[1]ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск; [2]ГАУЗ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск*
*[1]Россия, 677000, Якутск, ул. Белинского, 58; [2]Россия, 677010, Якутск, Сергеляхское шоссе, 4*

*Роль лекарственных препаратов в качестве факторов риска развития рассеянного склероза (РС) до сих пор остается предметом споров, хотя имеется ограниченное число исследований, посвященных влиянию иммуномодулирующих препаратов, контрацептивов и антибиотиков на развитие этого заболевания. Одной из групп лекарственных препаратов, назначение которых ассоциируется с развитием демиелинизирующих заболеваний (включая РС), являются блокаторы фактора некроза опухоли α. Ограниченное число случаев развития демиелинизации на фоне приема данной группы препаратов (в частности, адалимумаба) не только в отечественной, но и в мировой практике обусловило написание настоящей статьи. В ней представлено клиническое наблюдение пациентки, которой был назначен адалимумаб для лечения анкилозирующего спондилита, а на 4-м году болезни (2-й год терапии) развился РС. Кроме того, в статье проведен систематический обзор с включением 13 пациентов, описанных в зарубежной литературе, и нашего собственного наблюдения.*

***Ключевые слова:*** *рассеянный склероз; демиелинизирующие заболевания; блокаторы фактора некроза опухоли α; адалимумаб.*
***Контакты:*** *Алексей Алексеевич Таппахов;* ***dralex89@mail.ru***
***Для ссылки:*** *Таппахов АА, Николаева ТЯ, Горохова НЮ, Оконешникова ЛТ, Ылахова АН, Конникова ЭЭ. Рассеянный склероз, ассоциированный с адалимумабом: клиническое наблюдение и систематический обзор. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):70–76.* ***DOI:*** *10.14412/2074-2711-2025-3-70-76*

***Multiple sclerosis associated with adalimumab: a case report and systematic review***

***Tappakhov A.A.[1], Nikolaeva T.Ya.[1], Gorokhova N.Yu.[2], Okoneshnikova L.T.[2], Ylakhova A.N.[2], Konnikova E.E.[1]***
*[1]M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk; [2]Republican Hospital No. 1 – M.E. Nikolaev National Center of Medicine, Yakutsk*
*[1]58, Belinskogo St., Yakutsk 677000, Russia; [2]4, Sergelyakhskoye Sh., Yakutsk 677010, Russia*

*The role of medications as risk factors for the development of multiple sclerosis (MS) remains controversial, although there is a limited number of studies addressing the influence of immunomodulatory drugs, contraceptives, and antibiotics on the onset of this disease. One group of medications associated with the development of demyelinating disorders (including MS) is tumor necrosis factor alpha (TNF-α) inhibitors. The limited number of reported cases of demyelination associated with this group of drugs (specifically, adalimumab), both in domestic and international medical practice, prompted the writing of this article. It presents a clinical case of a female patient who was prescribed adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis and developed MS in the fourth year of the disease (second year of therapy). In addition, a systematic review is presented including 13 patients described in the literature as well as our own case report.*

***Keywords:*** *multiple sclerosis; demyelinating diseases; tumor necrosis factor alpha inhibitors; adalimumab.*
***Contact:*** *Aleksey Alekseyevich Tappakhov;* ***dralex89@mail.ru***
***For reference:*** *Tappakhov AA, Nikolaeva TYa, Gorokhova NYu, Okoneshnikova LT, Ylakhova AN, Konnikova EE. Multiple sclerosis associated with adalimumab: a case report and systematic review. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):70–76.* ***DOI:*** *10.14412/2074-2711-2025-3-70-76*

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся демиелинизацией, потерей нейронов и глиозом [1, 2]. Заболеваемость РС имеет региональные особенности: самое высокое число случаев зарегистрировано в Европе (6,8 на 100 тыс. населения в год), а самое низкое число случаев – в Юго-Восточной Азии и Африке (0,4 на 100 тыс.) [3]. В Российской Федерации распространенность колеблется от 5,7 до 78,5 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – от 0,2 до 9,8 на 100 тыс. населения в год [4]. Болезнь поражает преимущественно молодых женщин в возрасте от 20 до 40 лет, хотя, по оценкам экспертов, увеличивается число случаев РС и среди детей [1, 3]. Причина развития РС остается неизвестной, однако установлен ряд факторов, ассоциированных с заболеванием: дефицит витамина D, курение, вирусные инфекции, место рождения и генетические факторы [2, 5].

Роль лекарственных препаратов в качестве факторов риска РС до сих пор остается предметом споров, хотя имеется ограниченное число исследований, посвященных влиянию иммуномодулирующих препаратов, контрацептивов и антибиотиков на развитие заболевания [6]. Одной из

групп лекарственных препаратов, назначение которых ассоциируется с развитием демиелинизирующих заболеваний (включая РС), являются блокаторы (ингибиторы) фактора некроза опухоли α (ФНОα) [7, 8].

ФНОα представляет собой провоспалительный цитокин с плейотропным эффектом – он как играет центральную роль в защитных реакциях организма (при низких концентрациях), так и, при определенных обстоятельствах (в особенности при повышенных концентрациях), может вызывать гибель клеток и дегенерацию тканей [9]. Различные эффекты ФНОα объясняются наличием двух его биоактивных форм, действующих на два типа рецепторов: 1) растворимая форма (sTNF) обладает высоким сродством к рецептору TNFR1 и опосредует апоптоз и хронизацию воспаления; 2) трансмембранная форма (tmTNF), напротив, обладает высоким сродством к рецептору TNFR2 и активирует гены, необходимые для разрешения воспаления и миелинизации [9, 10]. Если TNFR1 экспрессируется во всех тканях организма, то TNFR2 – в основном в нейронах, иммунных и эндотелиальных клетках [11]. Неконтролируемая выработка ФНОα связана с развитием ряда воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), болезнь Крона (БК), псориаз, псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС) [11]. Блокаторы ФНОα представляют собой революционные терапевтические средства для лечения этого ряда заболеваний, являясь более эффективными, чем традиционные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) [12, 13].

Редкая встречаемость развития РС у пациентов, принимающих блокаторы ФНОα (в частности, адалимумаб), ограниченное количество подобных случаев не только в отечественной, но и в мировой практике обусловили написание настоящей статьи. В ней представлен клинический случай пациентки, которую мы наблюдаем с 2022 г., а также проведен систематический обзор.

Пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании, опубликовании данных ее обследований без идентификации личности.

### Клиническое наблюдение

***Пациентка К.**, 28 лет, поступила в отделение неврологии с жалобами на снижение зрения на оба глаза (больше справа), ощущение повышенной яркости при взгляде левым глазом, снижение чувствительности в левых конечностях, слабость в левой ноге, диффузную головную боль давящего характера (3–4 балла по визуальной аналоговой шкале).*

*Пациентка с 23 лет (с 2019 г.) наблюдается у ревматолога с диагнозом: «Анкилозирующий спондилит, развернутая стадия, умеренная активность, HLA-B27-позитивный, ФК II». Дебют заболевания с постепенного развития боли в нижней части спины, сохраняющейся в покое, ограничения движения в поясничном отделе позвоночника, боли в области тазобедренных суставов. До этого в 2017 г. перенесла двусторонний увеит. В 2020 г. был назначен генно-инженерный биологический препарат – ингибитор ФНОα адалимумаб 40 мг раз в 2 нед подкожно. Введение препарата перенесла удовлетворительно.*

*На 4-м году болезни АС (в августе 2022 г., на 2-м году терапии адалимумабом) у пациентки остро возникли двоение в глазах, головокружение и тошнота. Пациентке экстренно проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой очаговых изменений не обнаружено, исключено острое нарушение мозгового кровообращения. Пациентка госпитализирована в неврологическое отделение, выписана с диагнозом «невропатия отводящего нерва справа», получила нейрометаболическую терапию с полным регрессом неврологической симптоматики.*

*Спустя 3 мес (в ноябре 2022 г.) у пациентки вновь развилась неврологическая симптоматика в виде выпадения верхнего поля зрения на правый глаз («как шторка»), после чего зрение на этот глаз полностью пропало, присоединились слабость в левой ноге, чувство онемения в ней. Пациентка госпитализирована в отделение неврологии. По данным МРТ головного мозга выявлены очаги демиелинизации с диссеминацией в пространстве и во времени (рис. 1).*

*Состояние расценено как дебют демиелинизирующего заболевания ЦНС. Пациентке проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно 5 раз, при выписке назначен пероральный прием метилпреднизолона в дозе 24 мг/сут с постепенным снижением дозы в течение 2 мес. После выписки на фоне приема глюкокортикоида (ГК) острота зрения на правый глаз восстановилась, однако сохранялись выпадение верхних полей зрения по типу «шторки» и слабость в левой ноге.*

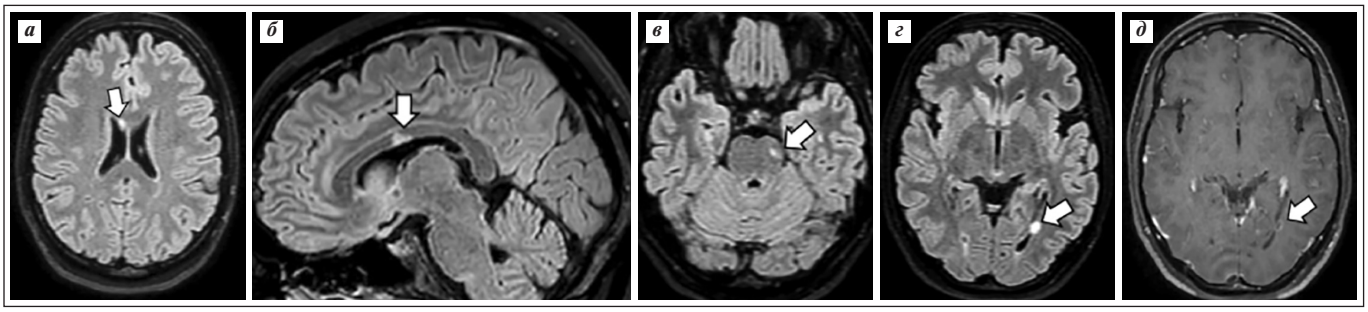


**Рис. 1.** *МРТ головного мозга пациентки К. от 08.12.2022: выявляются очаги демиелинизации перивентрикулярно у переднего рога правого бокового желудочка (а), в стволе мозолистого тела (б), в мосту слева (в), перивентрикулярно у затылочного рога левого бокового желудочка с кольцевидным накоплением гадолиния (г, д)*

**Fig. 1.** *Brain MRI of patient K., dated 08.12.2022: demyelinating lesions identified periventricularly near the anterior horn of the right lateral ventricle (a), in the corpus callosum (б), in the left pons (в), and periventricularly near the occipital horn of the left lateral ventricle with ring-shaped gadolinium enhancement (г, д)*

*В конце января 2023 г. у пациентки появились шаткость при ходьбе, периодическое головокружение и тошнота, затем присоединилось ощущение «повышенной яркости» на левый глаз. В феврале 2023 г. пациентка вновь госпитализирована в неврологическое отделение, в неврологическом статусе: амавроз справа, мозжечково-пирамидный синдром. Консультирована врачом-офтальмологом, диагностирована субатрофия правого зрительного нерва. На повторной МРТ головного мозга выявлены новые очаги демиелинизации (рис. 2).*

*По результатам исследования зрительных вызванных потенциалов выявлено двустороннее демиелинизирующее поражение путей зрительного анализатора с преобладанием на прехиазмальном уровне справа.*

*Исследование на олигоклональные антитела в цереброспинальной жидкости и в плазме крови выявило 1-й тип синтеза (поликлональный синтез).*

*Антитела к аквапорину-4 в плазме крови не выявлены (титр менее 1:10).*

*Пациентке проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг 5 раз, 5 сеансов высокообменного плазмафереза с некоторым уменьшением симптоматики. По решению консилиума отменен адалимумаб.*

*В октябре 2023 г. появились жалобы на некоторое нарастание слабости в левой ноге, неприятное ощущение повышенной яркости в левом глазу. На МРТ головного мозга выявлены новые патологические очаги в области правой лобной доли с кольцевидным накоплением гадолиния. Пациентке поставлен диагноз: РС, ремиттирующее течение, стадия обострения (3 балла по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента – Expanded Disability Status Scale, EDSS). Проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг 5 раз с регрессом новой симптоматики. Для профилактики обострений заболевания назначен ПИТРС первой линии – интерферон β-1b (ИФНβ-1b) в дозе 9,6 ММЕ подкожно 1 раз в 2 дня. Пациентка обследована в федеральном центре, где диагноз РС подтвержден. В декабре 2023 г. начата терапия ИФНβ-1b в дозе 9,6 ММЕ, однако введение сопровождалось выраженным гриппоподобным синдромом с повышением температуры тела до 38 ℃, местными реакциями в месте введения с отеком, гиперемией, резкой болезненностью, сохранением гиперпигментированных пятен. Несмотря на побочные явления, пациентка продолжила прием препарата.*

*В мае 2024 г. пациентке проведена смена ПИТРС на сампэгинтерферон β-1a 240 мкг 1 раз в 2 нед, терапию переносит удовлетворительно. После начала терапии ПИТРС у пациентки клинических обострений за период наблюдения (до ноября 2024 г.) не было. Параллельно пациентка наблюдается у врача-ревматолога, суставные симптомы при необходимости купирует приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – нимесулида, эторикоксиба.*

*Анамнез жизни: пациентка родилась первым ребенком в семье, по материнской линии имеется наследственная отягощенность по болезни Бехтерева. Вредные привычки отрицает. В возрасте 7 лет перенесла операцию по поводу пупочной грыжи. В детстве часто болела ангиной и простудными заболеваниями. Имеет аллергию в виде сыпи на пыль, шерсть животных, некоторые растения. По образованию пациентка фармацевт, однако не работает по профессии из-за аллергии. В настоящее время работает в фотостудии.*

*Неврологический статус во время последнего обращения: амавроз правого глаза. Умеренный монопарез левой ноги со снижением силы в проксимальном отделе до 3/5 баллов, дистально сила достаточная. Мышечный тонус диффузно снижен, больше в левых конечностях. Гиперрефлексия слева. Патологических знаков нет. Пальценосовую и коленно-пяточную пробы выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга пошатывается с открытыми и закрытыми глазами. Походка на чуть широкой базе. Болевая и тактильная гипестезия в левой руке и левой ноге. Менингеальных знаков нет. Оценка по EDSS – 3 балла.*

*Реакция Вассермана – отрицательная.*

*Иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела к ВИЧ 1-го, 2-го типа (IgM, IgG) – отрицательный.*

*Анализ на антитела к ядерным антигенам (ANA), антитела к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), антикератиновые антитела – отрицательные.*

*Исследование на ревматологические пробы: С-реактивный белок – 0,44 мг/л (норма – 0–10 мг/л), ревматоидный фактор – отрицательный.*

*ИФА на HLA-B27 – положительный.*

*Антитела к аквапорину-4: титр менее 1:10 (в норме).*

*Антитела к MOG: титр менее 1:10 (в норме).*

*Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС – 70 уд/мин, положение электрической оси сердца – нормальное.*

*Зрительные вызванные потенциалы: демиелинизирующее поражение путей зрительного анализатора с двух сторон.*

*На МРТ головного мозга выявлены новые очаги демиелинизации без признаков активности (рис. 3).*

*На МРТ шейного отдела выявлены два очага демиелинизации на уровне $C_{IV–V}$ без признаков активности. На МРТ грудного отдела признаков демиелинизации нет.*

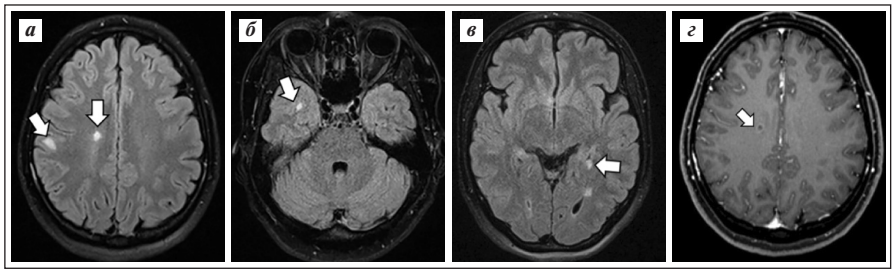


**Рис. 2.** *МРТ головного мозга пациентки К. от 01.03.2023: определяются новые очаги демиелинизации субкортикально и в глубинных отделах правой лобной доли (а), в височной доле справа (б), перивентрикулярно у заднего рога левого бокового желудочка (в), очаг в глубинных отделах правой лобной доли с кольцевидным накоплением парамагнетика (г)*

**Fig. 2.** *Brain MRI of patient K., dated 01.03.2023: new demyelinating lesions identified subcortically and in the deep white matter of the right frontal lobe (a), in the right temporal lobe (б), periventricularly near the posterior horn of the left lateral ventricle (в), and a lesion in the deep white matter of the right frontal lobe with ring-shaped contrast enhancement (г)*

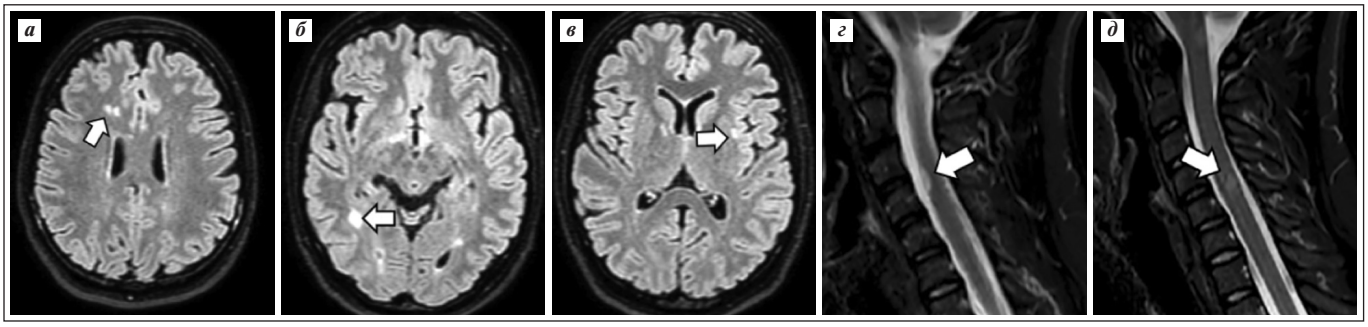


**Рис. 3.** *МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга пациентки К. от 25.11.2024: выявляются новые очаги демиелинизации у переднего рога (а) и заднего рога (б) правого бокового желудочка справа, в островковой доле слева (в), также два коротких очага в шейном отделе спинного мозга (г, д)*
**Fig. 3.** *Brain and cervical spinal cord MRI of patient K., dated 25.11.2024: new demyelinating lesions identified near the anterior (а) and posterior (б) horns of the right lateral ventricle, in the left insular cortex (в), and two short lesions in the cervical spinal cord (г, д)*

*Оптическая когерентная томография глаза выявила частичную атрофию зрительных нервов с обеих сторон, больше справа.*

*Консультация окулиста: частичная атрофия зрительных нервов с обеих сторон. Миопический астигматизм 1–2-й степени. Хронический увеит с обеих сторон, обострение. Рекомендованы ретробульбарные инъекции дипроспана.*

*Пациентка в настоящее время продолжает прием сампэгинтерферона β-1а в дозе 240 мкг 1 раз в 2 нед.*

### Систематический обзор

E. Kemanetzoglou и E. Andreadou [14] провели систематический обзор статей за период с 1990 по 2016 г., а также анализ четырех собственных наблюдений. В результате было обнаружено 122 случая демиелинизирующих заболеваний ЦНС у пациентов, которые проходили лечение с использованием ингибиторов ФНОα. В среднем пациенты принимали блокаторы ФНОα в течение 17,61 мес до появления симптомов (от 3 дней до 6 лет). Наиболее часто у пациентов развивались следующие демиелинизирующие заболевания: неврит зрительного нерва (у 38% пациентов), монофазное демиелинизирующее событие (у 30%) и РС (у 21%). У всех пациентов, кроме двух, лечение блокаторами ФНОα было прекращено. По двум пациентам информация отсутствовала. Всего авторами описано 13 случаев демиелинизирующего заболевания во время приема адалимумаба, в том числе три случая РС.

Однако актуальных систематических обзоров, посвященных развитию РС у пациентов, принимающих адалимумаб, мы не обнаружили. В связи с этим мы провели собственный поиск научных статей в базе MEDLINE с использованием ключевых словосочетаний «adalimumab and multiple sclerosis». Всего выявлено 62 результата (с 2004 г. по 05.01.2025) и отобрано 13 клинических наблюдений, содержащих сведения о развитии РС у пациентов, принимающих адалимумаб (см. таблицу). Мы также провели поиск в отечественной базе РИНЦ с использованием ключевых словосочетаний «рассеянный склероз и адалимумаб», «рассеянный склероз и факторы некроза опухоли», однако клинических описаний не обнаружили.

К 13 обнаруженным результатам мы добавили свое собственное наблюдение. Таким образом, в окончательный анализ вошли 14 пациентов: девять женского пола и пять – мужского (см. таблицу).

Средний возраст пациентов составил 34,4±14,6 года (от 21 года до 68 лет). Четыре пациента страдали РА, четыре пациента – АС, по двое пациентов приходилось на ЮИА и БК и по одному пациенту – на хронический увеит и ПсА. Практически все пациенты перед назначением адалимумаба принимали другие препараты, чаще всего метотрексат (n=6). Срок развития неврологической симптоматики после начала терапии адалимумабом широко варьировал – от нескольких недель до 8 лет. Тактика ведения во всех случаях включала отмену адалимумаба, в восьми случаях имелись сведения о назначении ГК, в трех случаях применялся ритуксимаб, в одном случае – азатиоприн. Сведения о динамическом наблюдении и последующем течении РС имелись по восьми пациентам (57,1%): у пяти из них появлялись новые очаги демиелинизации по результатам МРТ, у трех – новые очаги не обнаружены.

### Обсуждение

ФНОα обладает двумя кардинально противоположными эффектами. Гомеостатические функции ФНОα включают защиту от патогенных микроорганизмов, участие в образовании лимфоидных органов, ремиелинизации, десенсибилизацию макрофагов, апоптоз воспалительных клеток и подавление опухолевого роста. А патогенные функции ФНОα заключаются главным образом в выработке медиаторов воспаления, выживании воспалительных клеток, дегенерации тканей и сенсибилизации нейронов [11, 27].

Поскольку ФНОα участвует в демиелинизирующих процессах, ранее блокаторы ФНОα рассматривались и как потенциальные терапевтические средства, в том числе и при РС. Однако назначение блокаторов ФНОα оказывало неблагоприятные результаты на пациентов. Первые негативные попытки назначения моноклональных антител к ФНОα (инфликсимаба) были предприняты в ходе открытого исследования у двух пациентов с быстропрогрессирующим РС в 1996 г. [28]. Затем, в 1999 г., было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование II фазы ингибитора ФНОα ленерцепта с участием 168 пациентов с ремиттирующим РС. В группе ленерцепта, напротив, чаще и раньше наступали обострения, а неврологические нару-

*Обзор клинических наблюдений пациентов с РС, развившимся при приеме адалимумаба*
*Review of clinical case reports of MS developing during adalimumab therapy*

| Источник | Пол, возраст | Диагноз | Другие виды лечения | Время до дебюта РС | Тактика и наблюдение |
|---|---|---|---|---|---|
| Rojas-Carabali W. и соавт., 2023 [15] | Ж., 21 год | ЮИА с двусторонним рефрактерным увеитом | Метотрексат | 8 лет | НД |
| Bensouda-Grimaldi L. и соавт., 2007 [16] | Ж., 32 года | РА | Метотрексат | 11 мес | Пульс-терапия ГК |
| Tan H. и соавт., 2014 [17] | Ж., 14 лет | АС | Нет | 2 года | Пульс-терапия ГК, ритуксимаб |
| Matsumoto T. и соавт., 2012 [18] | Ж., 68 лет | РА | Тиомалат натрия, D-пеницилламин, буцилламин, салазосульфапиридин, преднизолон, НПВП | 3 мес | НД |
| Khosravi S. и соавт., 2025 [19] | Ж., 47 лет | РА, промежуточный увеит | Нет | 2 года | ГК, ритуксимаб. В течение года нет новых очагов |
| Chighizola C. и соавт., 2022 [20] | Ж., 22 года | ЮИА, увеит | Метотрексат | 2 года | Пульс-терапия ГК. Через 6 мес – новые очаги в головном мозге. Из-за рецидива увеита назначен ритуксимаб |
| Sökmen O. и соавт., 2022 [21] | М., 45 лет | БК | Сульфасалазин, азатиоприн | 7 мес | Назначение азатиоприна 150 мг/сут. Через 18 мес новых очагов не выявлено |
| Uygunoglu U. и соавт., 2014 [22] | М., 36 лет | АС, HLA-B27+ | Метотрексат, сульфасалазин | 2 года | Пульс-терапия ГК. Через 1 год выявлен новый очаг |
| Hare N., 2012 [23] | Ж., 26 лет | БК | 6-меркаптопурин, ГК, инфликсимаб (4 инфузии 5 мг/кг) | 4 мес | Продолжен прием 6-меркаптопурина. Нет данных о течении РС |
| Shirah B. и соавт., 2024 [24] | Ж., 41 год | РА, серопозитивный | Метотрексат | 1 год | Перевод на метотрексат |
| Alnasser Alsukhni A. и соавт., 2016 [25] | М., 23 года | Хронический увеит, HLA-B27+. Имеет семейный анамнез по РС | Метотрексат, циклоспорин, азатиоприн | Несколько недель | Назначение метилпреднизолона. Через 6 мес – обострений нет |
| Engel S. и соавт., 2020 [26] | М., 51 год | ПсА | Фумарат, циклоспорин, метотрексат | 18 мес | При осмотре примерно через 2 года – нарастание неврологической симптоматики (+2 балла по EDSS).Поставлен диагноз первично-прогрессирующего РС |
| E. Kemanetzoglou и E. Andreadou, 2017 [14] | М., 27 лет | АС | НПВП | 3 года | Пульс-терапия ГК. Наблюдение в течение 4 лет с прогрессированием и появлением новых очагов |
| Собственное наблюдение | Ж., 28 лет | АС, увеит | НПВП | 4 года | Пульс-терапия ГК с положительным эффектом. Прогрессирование в течение 3 лет наблюдения. Назначение ПИТРС с переходом в клиническую ремиссию |

***Примечание.*** ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; НД – нет данных.

шения были более выраженными, в связи с чем исследование было досрочно прекращено [29]. Эти исследования предоставили доказательства того, что неселективное ингибирование ФНО не только не приносит пользы, но и наносит вред при РС.

S. Skurkovich (США), А. Н. Бойко (Россия) и коллеги провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 45 пациентов с вторично-прогрессирующим РС, которые были рандомизированы на три группы по 15 человек. Пациенты первой и второй групп пациентов получили короткий курс терапии антителами к ИФНγ и ФНОα соответственно, а третьей группы – плацебо. В ходе 12-месячного наблюдения снижение числа пациентов без прогрессирования РС, уменьшение активных очагов на МРТ, снижение продукции некоторых провоспалительных цитокинов выявлены только у пациентов, получавших антитела к ИФНγ. У пациентов, получивших антитела к ФНОα, изменения не были статистически значимы по сравнению с группой плацебо. Отсутствие резкого ухудшения состояния пациентов на фоне те-

рапии ингибиторами ФНОα, в отличие от предыдущих исследований, авторы связали либо с низкой активностью используемых антител, либо со специфическим отбором пациентов [30].

На сегодняшний день блокаторы ФНОα не используются при РС, однако данная группа препаратов широко применяется при РА, АС, БК и других воспалительных заболеваниях, что в части случаев сопровождается развитием демиелинизирующего поражения: РС, оптического неврита, острого поперечного миелита, синдрома Гийена–Барре, синдрома Миллера–Фишера [7, 8]. Такой эффект, по-видимому, связан как раз с плейотропным действием ФНОα. Так, у трансгенных мышей с избыточной экспрессией ФНОα наблюдалась спонтанная демиелинизация [9]. Кроме того, было показано, что селективное ингибирование sTNF улучшает миелинизацию у мышей с экспериментальным аутоиммунным энцефалитом, в то время как при неселективном ингибировании ФНОα аналогичный эффект не наблюдается [31]. Это позволяет предположить, что защитное действие ФНОα опосредовано через tmTNFи TNFR2.

У описанной нами пациентки К. клиническая картина и МРТ-изменения типичны для РС. Мы выявили 1-й тип синтеза при исследовании олигоклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, однако, по данным крупного метаанализа, у 12,3% пациентов с РС олигоклональные антитела отсутствуют [32]. В отличие от других описанных случаев, нашей пациентке был назначен ПИТРС первой линии и за период наблюдения в течение года клинических обострений не отмечалось, однако по данным нейровизуализации выявлены новые очаги демиелинизации.

### Заключение

Необходимо отметить, что демиелинизация – один из возможных, но редких побочных эффектов адалимумаба. Хотя описанные клинические наблюдения демонстрируют связь между приемом блокаторов ФНОα и РС, существует ряд факторов, которые ставят под сомнение такую причинно-следственную связь. Так, E. Kemanetzoglou и E. Andreadou [14] приводят шесть аргументов: 1) низкая частота встречаемости РС, несмотря на то что более 2 млн человек принимают блокаторы ФНОα; 2) сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний и бессимптомная демиелинизация у пациентов с ревматическими заболеваниями еще до терапии блокаторами ФНОα; 3) демиелинизация вследствие других предыдущих методов лечения (например, метотрексатом); 4) широкий диапазон между началом лечения и появлением демиелинизации (от 5 мес до 4 лет); 5) медленное прогрессирование РС при его развитии на фоне приема ФНОα, что может указывать на защитное действие; 6) отсутствие новых обострений после повторного назначения ФНОα. Из-за нехватки научных данных перед назначением блокаторов ФНОα может быть целесообразно проведение МРТ головного мозга для исключения существующего демиелинизирующего поражения у пациента с аутоиммунным заболеванием. Безусловно, вопрос требует дальнейшего более глубокого изучения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


1. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 23;103(8):e37297. doi: 10.1097/MD.0000000000037297

2. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765-79. doi: 10.1001/jama.2020.26858. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2211. doi: 10.1001/jama.2021.7928

3. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11.

4. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci*. 2020 May 18;10(5):305. doi: 10.3390/brainsci10050305

5. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022 Aug 1;28(4):988-1005. doi: 10.1212/CON.0000000000001136

6. Antonazzo IC, Raschi E, Vignatelli L, et al. Occurrence of Multiple Sclerosis After Drug Exposure: Insights From Evidence Mapping. *Drug Saf*. 2017 Sep;40(9):823-34. doi: 10.1007/s40264-017-0551-0

7. Lysandropoulos AP, Du Pasquier RA. Demyelination as a complication of new immunomodulatory treatments. *Curr Opin Neurol*. 2010 Jun;23(3):226-33. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283398c96

8. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M; BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):165-72. doi: 10.1038/nrneurol.2011.1. Epub 2011 Jan 25.

9. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. 2015 Aug 27;302:2-22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038. Epub 2015 Jun 24.

10. Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Палащенко АС и др. Патологические и протективные эффекты фактора некроза опухоли-альфа при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):14-20. doi: 10.17116/jnevro201911910214 [Smagina IV, Yelchaninova SA, Palashchenko AS, et al. Pathological and protective effects of tumor necrosis factor-alpha in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):14-20. doi: 10.17116/jnevro201911910214 (In Russ.)].

11. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169. Epub 2015 Dec 10.

12. Vulliemoz M, Brand S, Juillerat P, et al; on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. TNF-Alpha Blockers in Inflammatory Bowel Diseases: Practical Recommendations and a User's Guide: An Update. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:16-26. doi: 10.1159/000506898. Epub 2020 Jul 31.

13. Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Apr;18(4):205-16. doi: 10.1038/s41584-022-00761-z. Epub 2022 Mar 10.

14. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF-α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Apr;17(4):36. doi: 10.1007/s11910-017-0742-1

15. Rojas-Carabali W, Boada-Robayo L, Chacon-Zambrano D, et al. Multiple Sclerosis in a Patient with Intermediate Uveitis and Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Adalimumab: A Case Report. *Ocul*

*Immunol Inflamm*. 2023 Nov;31(9):1873-6. doi: 10.1080/09273948.2022.2113800. Epub 2022 Sep 23.

16. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat JP, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):239-40; discussion 240.

17. Tan H, Zhou L, Zhao C, et al. Multiple sclerosis associated with adalimumab use in ankylosing spondylitis. *Neurol Sci*. 2024 Aug;45(8):4055-8. doi: 10.1007/s10072-024-07514-8. Epub 2024 Apr 10.

18. Matsumoto T, Nakamura I, Miura A, et al. New-onset multiple sclerosis associated with adalimumab treatment in rheumatoid arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2013 Feb;32(2):271-5. doi: 10.1007/s10067-012-2113-2. Epub 2012 Nov 14.

19. Khosravi S, Zamani B, Motamed MR, Akhoundi FH. Adalimumab-induced CNS demyelination in a patient with multiple pre-existing autoimmune diseases: Treatment contemplation. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2025 Jan 16;9(1):75-8. doi: 10.1093/mrcr/rxae069

20. Chighizola CB, Ferrito M, Marelli L, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis, Uveitis and Multiple Sclerosis: Description of Two Patients and Literature Review. *Biomedicines*. 2022 Aug 21;10(8):2041. doi: 10.3390/biomedicines10082041

21. Sökmen O, Göcmen R, Tuncer A. Multiple Sclerosis – Like Demyelinating Lesions During Adalimumab Treatment in a Case with Crohn's Disease. *Noro Psikiyatr Ars*. 2022 Feb 21;59(4):342-4. doi: 10.29399/npa.27973

22. Uygunoglu U, Uluduz D, Tascilar K, Saip S. Multiple sclerosis during adalimumab treatment in a case with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):141-3. doi: 10.1007/s00296-012-2625-8. Epub 2012 Dec 27.

23. Hare NC, Hunt DP, Venugopal K, et al. Multiple sclerosis in the context of TNF blockade and inflammatory bowel disease. *QJM*. 2014 Jan;107(1):51-5. doi: 10.1093/qjmed/hcr237. Epub 2012 Jan 12

24. Shirah B, Altwirgi S, Faridoon I, Alghamdi S. Adalimumab-induced central nervous system demyelination in a patient with rheumatoid arthritis. *Neuroradiol J*. 2024 Apr;37(2):234-6. doi: 10.1177/19714009231173102. Epub 2023 Apr 26.

25. Alnasser Alsukhni R, Jriekh Z, Aboras Y. Adalimumab Induced or Provoked MS in Patient with Autoimmune Uveitis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2016;2016:1423131. doi: 10.1155/2016/1423131. Epub 2016 Oct 20.

26. Engel S, Luessi F, Mueller A, et al. PPMS onset upon adalimumab treatment extends the spectrum of anti-TNF-α therapy-associated demyelinating disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Jan 2;13:1756286419895155. doi: 10.1177/1756286419895155

27. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Aug;25(4):549-67. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.004

28. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology*. 1996 Dec;47(6):1531-4. doi: 10.1212/wnl.47.6.1531

29. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1999 Aug 11;53(3):457-65.

30. Skurkovich S, Boiko A, Beliaeva I, et al. Randomized study of antibodies to IFN-gamma and TNF-alpha in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2001 Oct;7(5):277-84. doi: 10.1177/135245850100700502

31. Brambilla R, Ashbaugh JJ, Magliozzi R, et al. Inhibition of soluble tumour necrosis factor is therapeutic in experimental autoimmune encephalomyelitis and promotes axon preservation and remyelination. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2736-54. doi: 10.1093/brain/awr199

32. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):909-14. doi: 10.1136/jnnp-2012-304695. Epub 2013 Feb 21.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
16.02.2025 / 18.05.2025 / 19.05.2025

**Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Таппахов А.А. https://orcid.org/0000-0002-4159-500X
Николаева Т.Я. https://orcid.org/0000-0002-4201-8570
Конникова Э.Э. https://orcid.org/0000-0002-9120-3115