

Ю.В. Муравьев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАЗВИТИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МНОГООЧАГОВОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев sokrat@iramn.ru
Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev sokrat@iramn.ru

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЭ) в подавляющем большинстве случаев наблюдается у больных с тяжелой иммуносупрессией, обусловленной главным образом вирусом иммунодефицита человека, но недавно появилось сообщение о взаимосвязи между ПМЭ и применением моноклональных антител преимущественно при лимфопролиферативных заболеваниях [1].

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — огромное достижение последнего десятилетия в лечении иммуноопосредованного воспаления, и возникает естественный вопрос о риске развития ПМЭ при применении их у больных ревматическими заболеваниями (РЗ).

ПМЭ — редкое прогрессирующее, обычно фатальное, демиелинизирующее заболевание ЦНС [2, 3]. Вызывается вирусом JC из группы ДНК-содержащих полиомавирусов, широко распространенной в общей популяции латентной инфекции, приводящей после активации к деструкции миелинопродуцирующих олигодендроцитов. Свое название вирус получил по инициалам больного, у которого был впервые выделен в 1971 г. [4]. Вирус поражает в основном олигодендроциты, образующие миелиновую оболочку. Микроскопически это проявляется многоочаговой демиелинизацией. В основном изменения происходят в белом веществе полушарий головного мозга. Клинически это проявляется когнитивными нарушениями (от легких нарушений концентрации внимания до деменции) и очаговыми неврологическими симптомами. Чаще наблюдаются моно- и гемипарез, а также нарушения речи и зрения (вплоть до слепоты). Поражение ЦНС начинается с нарушения координации отдельных движений и быстро приводит к тяжелой инвалидности. Возможны эпилептические припадки. Большое значение для диагностики имеет исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) на вирус JC. При характерных клинической картине и данных МРТ в сочетании с положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирус JC диагноз ПМЭ можно поставить с достаточной степенью вероятности, хотя отрицательный результат ПЦР не исключает ПМЭ. Для уточнения диагноза иногда может потребоваться биопсия головного мозга. Вирус может находиться в латентном состоянии и реактивироваться при наличии предрасполагающих факторов, причем вклад основного заболевания и иммуносупрессивных препаратов [5] пока не совсем понятен, но выясняется, что больные СКВ имеют наибольший риск развития ПМЭ. Поэтому ревматологам рекомендуется знать клиническую картину ПМЭ и рассматривать возможность ее развития при обсуждении необъяснимой неврологической симптоматики [6]. Опубликованы описания 35 случаев ПМЭ при РЗ на фоне традиционного лечения (табл. 1).

Специально проведенный анализ базы данных всех выписанных из стационара больных в США за период с 1998 по 2005 г. позволил идентифицировать 9675 случаев ПМЭ, в основном связанной с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ, 7934 больных — 82%), злокачественными заболеваниями крови (813 больных — 8,4%), злокачественными новообразованиями (274 больных — 2,83%). Среди РЗ 43 случая ПМЭ (0,44%) были у больных СКВ, 24 (0,25%) — РА и 25 (0,26%) — при других заболеваниях соединительной ткани. После исключения факторов риска (ВИЧ, злокачественные новообразования, трансплантация органов) частота развития ПМЭ на 100 000 выписанных больных СКВ, РА и заболеваниями соединительной ткани (ЗСТ) составила соответственно 4; 0,4 и 2, в то время как в популяции выписанных — 0,2 на 100 000. Несмотря на отсутствие информации о проводившемся иммуносупрессивном лечении, было установлено, что ПМЭ наблюдается редко, но более распространена при СКВ, нежели при других РЗ [40].

Учитывая плохой прогноз ПМЭ, рекомендуется исключить инфекционную природу вновь возникшей неврологической симптоматики — идентифицировать вирус JC, поскольку на ранней стадии МРТ-картина может быть атипичной [41]. Поэтому диагноз ПМЭ легко пропускается [42], что, вероятно, является причиной низкой частоты этой патологии как осложнения лечения ингибиторами ФНО α [43]. Биопсия мозга, позволяющая поставить достоверный диагноз, проводилась крайне редко [44].

Регулирующими органами в США и Европе одобрены моноклональные антитела ритуксимаб, натализумаб и эфализумаб для лечения неходжкинской лимфомы, РА и хронической лимфоцитарной лейкемии (только в Европе), рассеянного склероза, болезни Крона и псориаза. У единичных больных, получавших перечисленные препараты, неоднократно развивалась ПМЭ со смертельными исходами у большинства из них. Лечебный эффект эфализумаба и натализумаба связан с CD4+ Т-клеточной лимфопенией и нарушением передвижения Т-лимфоцитов в ЦНС, а ритуксимаба — с пролонгированной деплецией В-лимфоцитов [45]. В апреле 2009 г. эфализумаб был запрещен для лечения псориаза из-за обнаружения связи между его длительным применением и развитием ПМЭ [46]. Обсуждается необходимость информированности больных о риске развития ПМЭ, вызываемой ритуксимабом [47]. Подтверждение того, что лечение ингибиторами ФНО α может предрасполагать к ПМЭ, получено из опыта применения натализумаба [48], когда был обнаружен вирус JC в замороженных образцах крови больных через 3 мес от начала лечения и за 2 мес до появления симптомов, характерных для ПМЭ. Ретроспективный анализ показал, что у больных с последующим развитием ПМЭ отмечалось значительное снижение регуляторных

Таблица 1

ПМЭ при ревматических заболеваниях на фоне традиционного лечения

Источник	Пол	Возраст, годы	РЗ (длительность, годы)	Недавнее лечение (<6 мес)	Исходы после ПМЭ
Calabrese L.H. et al. [7]	Ж	42	СКВ (27)	АХ	Смерть (3 мес)
Itoh K. et al. [8]	Ж	31	СКВ (12)	АЗА, МП ПР	Выжила Смерть (20 мес)
	Ж	40	СКВ (8)		
Reilmann R. et al. [9]	Ж	40	СКВ (20)	ПР	Выжила
Vandecasteele S.J. et al. [10]	Ж	51	СКВ (8)	Не получала	Смерть (4 мес)
Warnatz K. [11]	Ж	33	СКВ (11)	ЛЕФ	н.д.
White R.P. et al. [12]	М	41	СКВ (7)	ПР, АЗА	Смерть (7 мес)
Henderson R.D. et al. [13]	Ж	58	СКВ (10)	ПР, МТ	Смерть (4 мес)
Salmaggi A. et al. [14]	Ж	36	СКВ (12)	МП, ЦФ, ЦС	Смерть (16 мес)
Arbusow V. et al. [15]	Ж	66	СКВ (2)	ХЛ	Выжила
Ahmed F. et al. [16]	Ж	35	СКВ (17)	ЦФ	Смерть (3 мес)
Kinoshita M. et al. [17]	Ж	21	СКВ (6)	ПР, МП	Смерть (21 мес)
Vollmer-Haase J. et al. [18]	Ж	32	СКВ (3)	ЦФ	Выжила
Case records [19]	М	66	СКВ (4)	ПР, АХ	Смерть (3 мес)
Tomura N. et al. [20]	Ж	51	СКВ (1)	ПР	Смерть (3 мес)
Hseuh C. et al. [21]	М	32	СКВ (10)	н.д.	Смерть (4 мес)
Newton P. et al. [22]	Ж	36	СКВ (10)	ПР	Смерть (3 мес)
	Ж	51	СКВ (10)	ПР	Смерть (6 мес)
Krupp L.B. et al. [23]	Ж	28	СКВ (5)	н.д.	Смерть (9 мес)
Jones H.R. et al. [24]	Ж	60	СКВ (5)	ПР	Смерть (3 мес)
Malas D. et al. [25]	Ж	36	СКВ (3,5)	н.д.	Смерть (4 мес)
Weiner L.P. et al. [26]	Ж	38	СКВ (16)	ПР, ЦФ	Смерть (20 мес)
Slooff J.L. et al. [27]	М	59	СКВ (6)	АХ	Смерть (2 мес)
Rankin E. et al. [28]	Ж	28	РА (2)	ПР, МТ	Выжила
Sponzilli E.E. et al. [29]	М	62	РА (5)	ХЛ	Смерть (6 мес)
Wang H.Y. et al. [30]	М	54	ВГ (4)	Без лечения	Смерть (5 мес)
Pagnoux C. et al. [31]	Ж	71	ВГ (9)	ПР, АЗА	Смерть (1 мес)
Morgenstern L.B. et al. [32]	М	60	ВГ (1,2)	ПР, ЦФ	Выжил
Choy D.S. et al. [33]	М	59	ВГ (3)	н.д.	н.д.
Vulliamoz S. et al. [34]	Ж	52	ДМ (1,3)	ПР ЦСА, ПР, ИГ	Выжила Выжил
	М	48	ДМ (4)		
Cuevas L.A. et al. [35]	Ж	61	ДМ (6)	ЦФ, ПР	н.д.
Tubridy N. et al. [36]	Ж	43	ДМ (5)	ПР	Смерть (3 мес)
Gentile S. et al. [37]	Ж	45	ДМ (8 мес)	ПР, ЦСА	Смерть (1 мес)
Richardson E.P. et al. [38]	М	54	ПМ	ПР, ХЛ	Смерть (5 мес)
Hahn J.S. et al. [39]	М	15	ССД	ХЛ	Выжил

Примечание. РА – ревматоидный артрит; ВГ – синдром Вегенера; ДМ – дерматомиозит; ПМ – полимиозит; ССД – системная склеродермия; АХ – аминохинолиновые препараты; АЗА – азатиоприн; ПР – преднизолон; МП – метипред; ЦСА – циклоспорин А; ИГ – иммуноглобулин; ЦФ – циклофосфан; ХЛ – хлорбутин; н.д. – нет данных.

Таблица 2

Данные о развитии ПМЭ на фоне применения ГИБП у больных РА

Источник	Пол	Возраст, годы	РЗ (длительность, годы)	Недавнее лечение (<6 мес)	Исходы после ПМЭ
Kobayashi K. et al. [53]	Ж	72	РА (6)	Т, ПР	Выжила
Yamamoto M. et al. [52]	Ж	74	РА	Э	Выжила
Fleischman R.M. [54]	Ж	51	РА	Р	Смерть
US Food and Drug Administration [55]	Ж	73	РА	Р	Выжила

Примечание. Т – тоцилизумаб, ПР – преднизолон, Э – этанерцепт, Р – ритуксимаб.

Т-клеток (<0,2%) по сравнению со здоровыми (1–4%). Авторы считают Т-клеточную лимфопению фактором риска развития ПМЭ у больных, получающих натализумаб [49]. Недавно описан случай Т-клеточной лимфопении у больной РА с развитием контагиозного моллюска на фоне лечения инфликсимабом и циклофосфамидом [50]. Предполагается, что это один из возможных механизмов, способствующих инфицированию вирусом JC и развитию ПМЭ. ПМЭ развилась у 0,1% больных, участвующих в клинических испытаниях ГИБП натализумаба, что в значительной степени затормозило продвижение этого многообещающего нового препарата для лечения системной склеродермии и планов по расширению показаний для его применения при болезни Крона, РА, клинические испытания при которых уже были начаты [48, 51]. Появилось сообщение о ПМЭ, возникшей у больной РА на фоне лечения этанерцептом [52]. Недавно опубликованы сообщения о развитии ПМЭ у больной РА, получавшей тоцилизумаб [53], и у другой больной РА через 18 мес после лечения ритуксимабом [54]. В последнем случае развитие ПМЭ трудно связать с применением ритуксимаба, поскольку у больной сложный анамнез, включая синдром Шегрена с иммунными нарушениями (низкий или неопределяемый уровень С2 и С4, лимфопения и гипер-

гаммаглобулинемия). За время после последней инфузии ритуксимаба (18 мес) у больной развился рак гортани и проведено соответствующее химио- и радиолечение. У больных, получавших ритуксимаб, клетки CD19+ не определяются обычно в течение 4–5 мес после инфузии ритуксимаба, а затем их уровень нормализуется. В обсуждаемом случае число клеток CD19+ оставалось крайне низким в течение 16 мес после применения ритуксимаба, что в определенной степени можно объяснить злокачественным новообразованием и его соответствующим лечением. Еще в одном случае ПМЭ развилась у больной РА с отягощенным анамнезом, поскольку отмечалась сохраняющаяся лимфопения, а до применения ритуксимаба проводилось лечение метотрексатом, этанерцептом и адалимумабом [55]. Кроме того, имеются сообщения о развитии ПМЭ и у единичных больных СКВ, лечившихся ритуксимабом [56, 57]. Данные о развитии ПМЭ на фоне применения ГИБП у больных РЗ представлены в табл. 2.

За период с 2004 по 2008 г. во всем мире лечение ритуксимабом проводилось примерно у 90 700 больных РА, среди которых выявлено 2 случая ПМЭ, но прямых доказательств причинно-следственной связи с проводимым лечением не установлено [54].

Таким образом, прогрессирующая многоочаговая энцефалопатия – очень редко встречающаяся патология при РЗ. К факторам риска ее развития относят лимфопению, в том числе Т-клеточную, которая может быть обусловлена как основным заболеванием, так и иммуносупрессивным действием лекарственных препаратов. Поэтому лечение таких больных требует регулярного контроля, и при возникновении новой неврологической симптоматики, особенно у больных СКВ, не следует забывать о прогрессирующей многоочаговой энцефалопатии.

ЛИТЕРАТУРА

- Piccinni C., Sacripanti C., Poluzzi E. et al. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; Oct 17. [Epub ahead of print].
- Berger J.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol* 2007;85:169–83.
- Boren E.J., Cheema G.S., Naguwa S.M. et al. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmun* 2008;30:90–8.
- Padgett B.L., Walker D.L., ZuRhein G.M. et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971;1:1257–60.
- Shimono T., Miki Y., Toyoda H. et al. MR imaging with quantitative diffusion mapping of tacrolimus-induced neurotoxicity in organ transplant patients. *Eur Radiol* 2003;13:986–93.
- Calabrese L.H., Molloy E.S. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the rheumatic diseases: assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. 3):64–5.
- Calabrese L.H., Molloy E.S., Huang D.R. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: Evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthr Rheum* 2007;57:2116–28.
- Itoh K., Kano T., Nagashio C. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2006;54:1020–2.
- Reilmann R., Imai T., Ringelstein E.B. et al. Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy in SLE after treatment with cidofovir: a 4 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1304–5.
- Vandecasteele S.J., Maes B., Claes K. et al. High anti-double-stranded DNA antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1246–7.
- Warnatz K., Peter H.H., Schumacher M. et al. Infectious CNS disease as a differential diagnosis in systemic rheumatic diseases: three case reports and a review of the literature. *Ann Rheum. Dis* 2003;62:50–7.
- White R.P., Abraham S., Singhal S. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy isolated to the posterior fossa in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:826–7.
- Henderson R.D., Smith M.G., Mowat P., Read S.J. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2002;58:1825.
- Salmaggi A., Maccagnano E., Castagna A. et al. Reversal of CSF positivity for JC virus genome by cidofovir in a patient with systemic lupus erythematosus and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Sci* 2001;22:17–20.
- Arbusov V., Strupp M., Pfister H.W. et al. Contrast enhancement in progressive multifocal leukoencephalopathy: a predictive factor for long-term survival? *J Neurol* 2000;247:306–8.

16. Ahmed F., Aziz T., Kaufman L.D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:1609–12.
17. Kinoshita M., Iwana K., Shinoura H. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy resembling central nervous system systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:313–5.
18. Vollmer-Haase J., Young P., Ringelstein E.B. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1997;349:1366.
19. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 20-1995. A 66-year-old man with a history of rheumatoid arthritis treated with adrenocorticosteroids, with the development of aphasia and right-sided weakness. *N Eng J Med* 1995;332:1773–80.
20. Tomura N., Watanabe M., Kato T. et al. Case report: progressive multifocal leukoencephalopathy with prominent medullary veins on angiogram. *Clin Radiol* 1994;49:66–8.
21. Hseuh C., Reyes C.V. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Am Fam Physician* 1988;37:129–32.
22. Newton P., Aldridge R.D., Lessells A.M., Best P.V. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1986;29:337–43.
23. Krupp L.B., Lipton R.B., Swerdlow M.L. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiographic features. *Ann Neurol* 1985;17:344–9.
24. Jones H.R., Hedley-Whyte E.T., Freidberg S.R. et al. Primary cerebellopontine progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed premortem by cerebellar biopsy. *Ann Neurol* 1982;11:199–202.
25. Malas D., Weiss S. Progressive multifocal leukoencephalopathy and cryptococcal meningitis with systemic lupus erythematosus and thymoma. *Ann Neurol* 1977;1:188–91.
26. Weiner L., Herndon R.M., Narayan O. et al. Isolation of virus related to SV40 from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Eng J Med* 1972;286:385–90.
27. Slooff J.L. Two cases of progressive multifocal leuko-encephalopathy with unusual aspects. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1966;69:461–74.
28. Rankin E., Scaravilli F. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis and polymyositis. *J Rheumatol* 1995;22:777–9.
29. Sponzilli E.E., Smith J.K., Malamud N., McCulloch J.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a complication of immunosuppressive treatment. *Neurology* 1975;25:664–8.
30. Wang H.Y. Pathologic quiz case: a 54-year-old deceased man with diffuse subcortical lesions of the central nervous system. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:70–2.
31. Pagnoux C., Hayem G., Roux F. et al. JC virus leukoencephalopathy complicating Wegener's granulomatosis. *Joint Bone Spine* 2003;70:376–9.
32. Morgenstern L.B., Pardo C.A. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment for Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1995;22:1593–5.
33. Choy D.S., Weiss A., Lin P.T. Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment for Wegener's granulomatosis. *JAMA* 1992;268:600–1.
34. Vulliamoz S., Lurati-Ruiz F., Borruat F.X. et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1079–82.
35. Cuevas L.A., Fuchs H.A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and immunosuppression [letter]. *Ann Rheum Dis* 2004;63:112–3.
36. Tubridy N., Wells C., Lewis D., Schon F. Unsuccessful treatment with cidofovir and cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with dermatomyositis. *J R Soc Med* 2000;93:374–5.
37. Gentile S., Sacerdote I., Roccatello D., Giordana M.T. Progressive multifocal leukoencephalopathy during cyclosporine treatment: a case report. *Ital J Neurol Sci* 1996;17:363–6.
38. Richardson E.P., Johnson P.C. Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy with plasma-cell infiltrates. *Acta Neuropathol* 1975;6(Suppl.):247–50.
39. Hahn J.S., Harris B.T., Gutierrez K., Sandborg C. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 15-year-old boy with scleroderma and secondary amyloidosis. *Pediatrics* 1998;102:1475–9.
40. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 2009;60: 3761–5.
41. Lima M.A., Hanto D.W., Curry M.P. et al. Atypical radiological presentation of progressive multifocal leukoencephalopathy following liver transplantation. *J Neurovirol* 2005;11:46–50.
42. Cocito D., Bergamasco B., Tavella A. et al. Multifocal motor neuropathy during treatment with infliximab. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:386–7.
43. Roos J.C., Ostor A.J. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of JC virus infection. *Arthr Rheum* 2006;54:381–2.
44. Mohan N., Edwards E.T., Cupps T.R. et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthr Rheum* 2001;44:2862–9.
45. Carson K.R., Focosi D., Major E.O. et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 2009;10:816–24.
46. Molloy E.S., Calabrese L.H. Therapy: Targeted but not trouble-free: efalizumab and PML. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:418–9.
47. Calabrese L.H., Molloy E.S. Therapy: rituximab and PML risk-informed decisions needed! *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:528–9.
48. Van Assche G., van Ranst M., Sciot R. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2005;353:362–8.
49. Genain C.P., Islar J., Morgan K. et al. Natalizumab-induced immunosuppression in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2005;58(Suppl. 9):25.
50. Wachi K., Prasertsuntarasai T., Kishimoto M., Uramoto K. T-cell lymphopenia associated with infliximab and cyclophosphamide. *Am J Med Sci* 2005;330:48–51.
51. Rudick R.A., Stuart W.H., Calabrese P.A. et al. Natalizumab plus interferon -1a for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2006;354:911–23.
52. Yamamoto M., Takahashi H., Wakasugi H. et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:72–4.
53. Kobayashi K., Okamoto Y., Inoue H. et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tozilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Inter Med* 2009;48:1307–9.
54. Fleischman R.M. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60:3225–8.
55. US Food and Drug Administration. Reporting by health professionals. URL: <http://www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm>
56. Harris H.E. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:224–5.
57. US Food and Drug Administration. Public health advisory: life-threatening brain infection in patients with systemic lupus erythematosus after rituxan(rituximab) treatment. URL: <http://www.fda.gov/DrugsSafety/PublicHealthAdvisories/ucm124345.htm>. Updated June 18, 2009.

Поступила 14.01.10