

# Результаты заседания Совета экспертов по современным принципам оптимизации терапии пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом с применением анти-CD20 моноклонального антитела

Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>, Хачанова Н.В.<sup>1</sup>, Коробко Д.С.<sup>3</sup>, Касаткин Д.С.<sup>4</sup>, Власов Я.В.<sup>5</sup>,

Евдошенко Е.П.<sup>6</sup>, Попова Е.В.<sup>1,7</sup>, Бахтиярова К.З.<sup>8</sup>, Сиверцева С.А.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Институт клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

<sup>3</sup>Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» Новосибирск;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

<sup>5</sup>кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

<sup>6</sup>Санкт-Петербургский городской Центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Городская больница №24», Москва;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

<sup>9</sup>Тюменский областной Центр рассеянного склероза, Тюмень

<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

<sup>3</sup>Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; <sup>4</sup>Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5;

<sup>5</sup>Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; <sup>6</sup>Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

<sup>7</sup>Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10; <sup>8</sup>Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3;

<sup>9</sup>Россия, 625032, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1

Представлены результаты обсуждения вопросов применения анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе (РС). Эти клетки играют значительную роль в иммунорегуляции при РС, не только продуцируя антитела к антигенам миелина после превращения в плазматические клетки, но и представляя антиген Т-клеткам, вырабатывая активационные цитокины и формируя ламинарные фолликулы. В статье приведено консенсусное мнение экспертов о месте разных препаратов этого класса в терапии РС. Освещены возможности определения прогноза заболевания для изначально правильного выбора терапии. Несомненно, есть потребность в подтверждении диагноза РС, возможной стратификации пациентов в различные группы риска и оценки ответа на терапию. В качестве потенциальных дополнительных методов исследования назывались: методы вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии; базовый уровень витамина D<sub>3</sub> как прогностический маркер течения заболевания; уровень нейрофиламентов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости как метод подтверждения поражения нейронов. Однако для того, чтобы определить и внедрить какой-либо биомаркер, необходимо много времени на исследование, определение правильности выполнения методики, определение референсных значений и разработку единого стандартного подхода, который в последующем должен быть внедрен в рутинную клиническую практику.

**Ключевые слова:** Совет экспертов; рассеянный склероз; анти-В-клеточная терапия; моноклональные антитела; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

**Контакты:** Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

**Для ссылки:** Бойко АН, Хачанова НВ, Коробко ДС и др. Результаты заседания Совета экспертов по современным принципам оптимизации терапии пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом с применением анти-CD20 моноклонального антитела. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-131-136

*Results of Expert Council meeting on modern principles of treatment optimization in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using anti-CD20 monoclonal antibody*

Boyko A.N.<sup>1,2</sup>, Khachanova N.V.<sup>1</sup>, Korobko D.S.<sup>3</sup>, Kasatkin D.S.<sup>4</sup>, Vlasov Ya.V.<sup>5</sup>,

Evdoshenko E.P.<sup>6</sup>, Popova E.V.<sup>1,7</sup>, Bakhtiyarova K.Z.<sup>8</sup>, Sivertseva S.A.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of neurology, neurosurgery, and medical genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Institute of clinical neurology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of Nervous system, Novosibirsk State regional clinical hospital, Novosibirsk;

<sup>4</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; <sup>5</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State

Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; <sup>6</sup>Saint Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital Thirty-One, Saint Petersburg; <sup>7</sup>City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>8</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; <sup>9</sup>Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen  
<sup>1</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia;  
<sup>3</sup>130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; <sup>4</sup>5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;  
<sup>5</sup>89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; <sup>6</sup>3, Dynamo Pr., Saint Petersburg 197110, Russia;  
<sup>7</sup>10, Pistovaya St., Moscow 127015, Russia; <sup>8</sup>3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; <sup>9</sup>8/1, Yuri Semovsky St., Tyumen 625032, Russia

The article presents the results of the discussion of the use of anti-B-cell therapy in multiple sclerosis (MS). These cells play a significant role in immunoregulation in MS, not only by producing antibodies to myelin antigens after transformation into plasma cells, but also by presenting the antigen to T cells, producing activation cytokines, and forming laminar follicles. The article provides an expert consensus statement on different drugs of this class in the MS treatment. In addition, the possibilities of determining the disease prognosis for the initially correct treatment choice are highlighted. Undoubtedly, there is a need for confirmation of the MS diagnosis, possible stratification of patients into different risk groups, and evaluation of the response to therapy. Potential additional research methods included evoked potentials and optical coherence tomography, baseline vitamin D<sub>3</sub> level as a prognostic marker of the disease course, neurofilament levels in serum and cerebrospinal fluid to confirm neuron damage. However, it takes much time to study, determine the methodology, reference values, and develop a single standard approach to identify and implement a biomarker, which should then be implemented in routine clinical practice.

**Keywords:** Expert Council; multiple sclerosis; anti-B-cell therapy; monoclonal antibody; disease-modifying therapy.

**Contact:** Aleksey Nikolaevich Boyko; [boykoan13@gmail.com](mailto:boykoan13@gmail.com)

**For reference:** Boyko AN, Khachanova NV, Korobko DS, et al. Results of Expert Council meeting on modern principles of treatment optimization in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using anti-CD20 monoclonal antibody. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-131-136

Согласно традиционной точке зрения, Т-клетки играют ключевую роль в иммунопатогенезе рассеянного склероза (РС). Баланс между реактивными к антигенам ЦНС эффекторными Th1/Th17-клетками и регуляторными Т-клетками лежит в основе аутоиммунных реакций и воспаления в ткани мозга [1, 2]. Т-клеточные субпопуляции также способны формировать иммунные реакции миелоидных клеток, которые могут быть поляризованы либо в сторону провоспалительных макрофагов, секретирующих интерлейкин 12 (ИЛ12), ИЛ23, ИЛ6 и ИЛ1β, либо в сторону противовоспалительных макрофагов, секретирующих ИЛ10 [3]. В-клетки всегда считались относительно пассивной популяцией, после взаимодействия с Т-клетками превращающейся в плазмобласты и плазматические клетки, которые оказывают патогенное влияние путем продукции антител к антигенам ЦНС [4].

Однако данные, полученные в последние 10 лет, показывают, что В-клетки играют более широкую, возможно, ключевую роль при РС, которая в основном не зависит от антител. Недавние исследования показали, что В-клетки могут иметь несколько фенотипов в зависимости от их цитокинового профиля и проявляться или как провоспалительные эффекторные В-клетки (включая В-клетки памяти, количество которых увеличивается при РС), секретирующие фактор некроза опухоли α, лимфотоксин β, интерферон γ, ИЛ6, ИЛ15 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, или как противовоспалительные регуляторные В-клетки, секретирующие ИЛ10, трансформирующий фактор роста β и ИЛ35, которые либо активируют, либо подавляют реакции как Т-клеток, так и миелоидных клеток. Согласно этой точке зрения, аутоиммунные реакции в ЦНС формируются сложными двунаправленными взаимодействиями между функционально различными популяциями Т-клеток, В-клеток и миелоидными клетками, некоторые из которых могут быть чрезмерно активными или гипofункциональными при РС [4].

## Основные вопросы, рассмотренные на Совете экспертов

19 декабря 2020 г. состоялся Совет экспертов в области лечения РС, в котором приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных неврологических клиник Российской Федерации, длительное время занимающиеся РС. На Совете обсуждались следующие вопросы:

- Факторы, определяющие возможность получения современной и инновационной терапии, качество жизни пациентов с ремиттирующим РС (РРС). Участие пациентской организации в социальной активности пациентов с РРС, выбор качественной терапии РС, просветительской работы в области РС.
- Проблемы ранней диагностики РРС и возможные пути их решения.
- Маршрутизация пациентов с РРС, отличия и особенности маршрутизации в разных регионах Российской Федерации.
- Современные подходы к ведению пациентов с РРС и неудовлетворенные потребности в существующей терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС).
- Данные клинических исследований ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II, результаты данных по российской субпопуляции, вошедшей в исследование.
- Место препарата офатумумаб в сложившемся алгоритме лечения РРС.
- Обсуждение потенциальных профилей пациентов, получающих терапию офатумумабом.
- Биомаркеры как потенциальный инструмент в определении стратегии лечения при РРС.

Участники совещания отметили, что РС — это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению ЦНС, следствием ко-

торого являются инвалидизация и значительное снижение качества жизни пациентов [4]. Было подтверждено, что в иммунопатогенезе РС важную роль играют и Т-, и В-клетки. В-клетки участвуют в патогенезе РС путем презентации антигена, образования аутоантител или продукции активационных цитокинов. Кроме того, В-клетки задействованы в формировании эктопических лимфоидных фолликулоподобных агрегатов в менингеальной оболочке мозга. Образование этих агрегатов связывают с развитием кортикальных очагов демиелинизации, локальной и диффузной нейродегенерации [5–7]. В этих агрегатах также находятся короткоживущие плазматические клетки, образующиеся из В-клеток, которые вырабатывают специфические для РС олигоклональные иммуноглобулины, участвующие в гуморальных реакциях в ЦНС [7].

Достаточно давно разрабатываются подходы к лечению РС, основанные на анти-В-клеточной терапии [8]. Первые обнадеживающие результаты были получены при использовании моноклональных антител к поверхностному рецептору В-клеток CD20. Этот мембранный белок состоит из 297 аминокислотных остатков и экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти, но не на более ранних предшественниках В-клеток или плазматических клетках. Моноклональные антитела к CD20 селективно уменьшают количество В-клеток посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза. Поскольку истощение популяции касается определенного пула В-клеток, то способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. Уменьшение пула данных клеток ведет к стиханию иммунопатологического воспаления при РС, при этом врожденный иммунитет не страдает и общее количество Т-лимфоцитов практически не изменяется [5–10].

В ходе Совета экспертов первым прозвучал доклад о социальных факторах РРС, потребностях таких пациентов и существующих на сегодняшний день нерешенных проблемах. Наблюдается существенное изменение социального профиля пациентов с РРС по сравнению с прошлыми десятилетиями. Примерно 50% пациентов не состоят в браке и не имеют детей, около 41% пациентов не имеют статуса инвалида, возраст присвоения инвалидности также вырос по сравнению с прошлыми годами и достиг в среднем 30–35 лет. Следует учитывать, что это довольно молодая категория пациентов, для которых основополагающей является сохранность, помимо физической активности, когнитивных функций, благодаря чему данная категория граждан привержена терапии. Кроме того, пациенты с РРС нуждаются в эффективной инновационной терапии, новых препаратах для сохранения активного общего состояния.

Многие препараты, входящие в первую линию ПИТРС, финансируются из средств, предназначенных для высокочатратных нозологий, хотя эти препараты уже давно не являются инновационными. Актуальной проблемой является и то, что любой пациент вынужден тратить собственные средства на разного рода дополнительные лечение и реабилитацию, что значительно ухудшает материальное положение. Также уделялось большое внимание отсутствию психосоциальной реабилитации, системного подхода, работы не только с пациентами, но и с их родственниками или опекунами. В вопросах реабилитации важны не только систем-

ный подход к ее выполнению, своевременность начала, но также проработка ожиданий от реабилитации; необходимо обсуждать и ставить перед пациентом достижимые цели, проговаривать эти ожидания и с пациентом, и с его родственниками/опекунами; важны контроль домашнего этапа и сохранение реабилитационного потенциала, учитывая специфику клинического течения РС [11, 12].

У многих пациентов формируются потребности в адаптации, переобучении, трудоустройстве, помощи в сфере правовых медицинских вопросов, недоверие пациента к врачу и многое другое. Для того чтобы помочь им, создаются специальные школы пациентов по вопросам организации здравоохранения, организации оказания помощи по регионам; также существует более 75 вспомогательных сайтов, регулярно вывешивается актуальная полезная информация на сайте Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом, проводятся конгрессы пациентов и т. д.

Обсуждая особенности маршрутизации пациентов в регионах, все эксперты сделали акцент на том, что время постановки диагноза РС по сравнению с предыдущими годами уменьшилось. Сейчас диагноз «рассеянный склероз» устанавливается в среднем в срок от 1 мес до 1 года от появления первых симптомов; раньше этот период был значительно дольше (от 1 года до 5 лет в зависимости от региона). Были также отмечены сложности с проведением магнитно-резонансной томографии (МРТ), поскольку пациентам с РС в рамках программы обязательного медицинского страхования рекомендуется проведение одного исследования головного/спинного мозга в год, что для большинства больных крайне недостаточно. Для установления диагноза РС в течение года нередко МРТ различных отделов ЦНС приходится проводить два-три раза, что вынуждает многих пациентов оплачивать эти исследования за счет собственных средств. Кроме того, существуют различия в протоколах МРТ-исследования и различия в разрешающих возможностях МР-томографов.

Периодичность плановых осмотров неврологом в целом сходна во всех регионах — раз в квартал или раз в полгода. Также экспертами обсуждались возможности дополнительных исследований, например применения различных маркеров для оценки прогностических рисков развития заболевания, и на сегодняшний день выявление таких специфических маркеров вызывает ряд затруднений по многим причинам:

- для РС не существует простого диагностического теста с доказанными высокими специфичностью и чувствительностью;
- отсутствуют патогномоничные маркеры, все известные маркеры лишь косвенно указывают на заболевание РС и являются вспомогательными; помимо этого, определение данных маркеров [олигоклональные антитела в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), в сыворотке, антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антитела к аквапорину 4 и др.] не входит в программы государственных гарантий и осуществляются за счет средств самого пациента;
- отсутствуют референсные лаборатории, стандартные методы определения (например, уровня нейрофиламентов в крови и ЦСЖ);



- в основном определение специфических маркеров проводится лишь в рамках клинических исследований и не внедрено в рутинную клиническую практику.

Также многие эксперты отметили, что диагноз РС, как правило, ставится путем исключения ряда других специфических заболеваний. И тут существует еще одна проблема: отклонение как в сторону гиподиагностики, что приблизительно у 5% пациентов задерживает постановку диагноза и своевременный старт терапии, так и в сторону гипердиагностики, что приводит к перегрузке специализированных центров РС. Поэтому необходимо повышать осведомленность о РС среди неврологов поликлинического звена и специалистов функциональной диагностики (МРТ). Пока не в каждом регионе есть кабинеты РС, не говоря уже о специализированных отделениях и центрах, и это тоже является проблемой своевременной диагностики и старта терапии у пациентов с РС.

## Вопросы применения офатумумаба

Тема анти-В-клеточной терапии была продолжена при обсуждении проепарата офатумумаб. В конце 2020 г. офатумумаб был зарегистрирован в США. Его регистрация проводилась на основании данных двух больших исследований III фазы: ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II, — результаты которых были подробно обсуждены участниками Совета экспертов. Важно, что были представлены не только общие данные исследований, но и результаты субанализа российской субпопуляции, участвовавшей в исследованиях ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II.

Эффективность и безопасность офатумумаба оценивали у пациентов с РРС с обострениями в двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с одинаковым дизайном, двойной имитацией и использованием активного препарата сравнения (терифлуномид — стандартный препарат первой линии терапии ПИТРС), длительностью 30 мес (ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: группа офатумумаба (n=946) получала препарат в дозе 20 мг подкожно и плацебо в виде таблетки; группа сравнения (n=936) — терифлуномид 14 мг/сут в виде таблетки и плацебо в виде подкожной инъекции каждые 28 дней. В качестве первичной конечной точки оценивали среднегодовую частоту обострений (СЧО). Также были установлены вторичные конечные точки, характеризующие нарастание инвалидизации по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), подтверждаемое через 3 и 6 мес, уменьшение инвалидизации, подтверждаемое через 6 мес динамикой показателей МРТ, уровнем легких цепей нейрофиламентов в сыворотке на 3-м месяце исследования, а также изменением объема головного мозга.

Результаты исследования показали, что СЧО в группах офатумумаба и терифлуномида составила соответственно 0,11 и 0,22 в исследовании ASCLEPIOS I [разность составила -0,11; 95% доверительный интервал (ДИ) — от -0,16 до -0,06;  $p<0,001$ ], а в исследовании ASCLEPIOS II — 0,10 и 0,25 (разность -0,15; 95% ДИ от -0,20 до -0,09;  $p<0,001$ ), т. е. относительное снижение частоты обострений за 2,5 года исследований составило 50,5 и 58,5% по сравнению с таковой при использовании терифлуномида. Также достовер-

но снижался риск нарастания инвалидизации по шкале EDSS, что подтверждено как на 12-й, так и на 24-й неделе (9,3 и 7,5% в группе офатумумаба и 13,4 и 10,6% в группе терифлуномида). Статистически значимые изменения отмечались и в отношении показателей МРТ. Выявлено практически полное подавление активности, характеризующей аутоиммунное воспаление: к 120-й неделе исследования общее количество очагов на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ), которые накапливают контрастное вещество, оказалось на 97,5 и 93,8% меньше в группе офатумумаба, чем в группе терифлуномида ( $p<0,0001$ ). Общее количество новых и/или увеличившихся очагов на T2-ВИ снизилось на 82 и 84,5% в группе офатумумаба в сравнении с группой терифлуномида ( $p<0,0001$ ) [13]. У пациентов оценивали также достижение статуса NEDA (No Evidence of Disease Activity — отсутствие признаков активности заболевания), при котором фактически нет клинических и нейровизуализационных признаков активности или прогрессирования заболевания: обострений, нарастания инвалидизации, активных (накапливающих контрастное вещество) очагов на T1-ВИ и новых/увеличившихся очагов на T2-ВИ [13]. К 120-й неделе лечения статус NEDA чаще отмечался у 87,8% пациентов в группе офатумумаба в обоих исследованиях, что существенно выше, чем в группе терифлуномида (48,2% пациентов;  $p<0,001$ ). Менее 0,2% пациентов имели связывающие антитела к офатумумабу, и ни у одного пациента не наблюдалась выработка нейтрализующих антител [13].

Российская субпопуляция в исследованиях ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II представлена достаточно большой группой (n=352); надо отметить, что пациенты из России были более молодые, чем пациенты из общей популяции, с менее выраженной базовой инвалидизацией, имели более выраженную воспалительную активность РС на этапе включения в исследование, исходя из количества пациентов с очагами, накапливающими контрастное вещество на T1-ВИ. При анализе видно значительное преимущество в достижении первичной конечной точки (СЧО — 67,5%), что отличалось от общих данных всей популяции, входящей в исследование (50,5 и 58,5%;  $p<0,001$ ); а также 3-месячное подтвержденное нарастание инвалидизации на 63,6% ( $p=0,026$ ), в сравнении с общими данными (34,4%;  $p=0,002$ ). По всем остальным вторичным точкам исследования показатели российской субпопуляции сходны с общими показателями.

Большинство экспертов согласились с тем, что офатумумаб можно рассматривать как препарат первой линии ПИТРС для пациентов с РРС, поскольку имеющиеся данные о его эффективности и безопасности подтверждают это. Офатумумаб может быть использован в качестве препарата выбора у конкретной группы пациентов (активное заболевание, плохие прогностические факторы, наличие контрастируемых очагов на МРТ и т. д.). Профиль пациентов был определен следующим образом: молодые, рано пролеченные пациенты с активным заболеванием, для которых данный препарат стал бы хорошей терапевтической опцией. Цена также будет определяющей для офатумумаба, если он будет рассматриваться в качестве ПИТРС первой линии. Но часто неагрессивное вначале заболевание бывает обманчивым, тогда как через 2–3 года болезнь может прогрессировать в тяжелую форму. Для каждого пациента вопрос выбора препарата должен быть индивидуальным.

Все эксперты воспринимают офатумумаб как высокоэффективное средство с хорошими данными о безопасности. Эффективность офатумумаба была воспринята как аналогичная таковой окрелизумаба. В исследованиях ASCLEPIOS I и II, OPERA I и II имелись различия в критериях включения, в некоторых определениях конечных точек, а также в статистической методологии, поэтому любые сравнения результатов следует проводить с осторожностью и с соответствующей интерпретацией. Тем не менее было отмечено, что в исследованиях ASCLEPIOS популяция имела более активное заболевание. Все эксперты согласны с тем, что в ближайшие годы парадигма лечения должна быть изменена с консервативного подхода на раннее начало с использованием высокоэффективных ПИТРС.

Отмечено, что возможность самостоятельного («домашнего») применения офатумумаба является важным преимуществом для экономии ресурсов здравоохранения (например, в случае, как сейчас, глобальной пандемии COVID-19), но она может повысить приверженность. Также преимущество офатумумаба — то, что эта молекула имеет низкий потенциал иммуногенности, поскольку данное антитело является полностью человеческим. Проблема нейтрализации антител важна для всех препаратов белкового происхождения.

Эксперты выразили общую обеспокоенность по следующим вопросам:

- не опубликованы долгосрочные данные о снижении уровней IgG и IgM при постоянном (раз в месяц) применении офатумумаба — возможно, снижение уровня иммуноглобулинов будет непрерывным;
- был поставлен вопрос о требованиях, связанных с контролем содержания иммуноглобулинов в крови, и о том, потребует ли этого инструкция к офатумумабу. Поскольку в США инструкция по применению окрелизумаба регулярно обновляется и вносятся требования мониторинга уровней иммуноглобулинов, было отмечено, что ежемесячные инъекции являются преимуществом офатумумаба по сравнению с внутривенными инфузиями окрелизумаба раз в 6 мес, однако это может потребовать дополнительного мониторинга уровней иммуноглобулинов, что увеличит стоимость лечения;
- нет данных о влиянии офатумумаба на когнитивные функции пациентов.

Эксперты высказали мнение, что для того, чтобы офатумумаб рассматривался в качестве ПИТРС первой линии, необходимо иметь долгосрочные данные о его безопасности и долгосрочной эффективности. Кроме того, каким будет следующий вариант (эскалация), если активность заболевания повторится (отсутствие эффективности), и какой терапевтический вариант будет более эффективным, чем офатумумаб? Высказана обеспокоенность судьбой пациенток, планирующих семью.

С ПИТРС первой линии также сравнивались алемтумаб и окрелизумаб, но эти препараты не используются в качестве средств первой линии по причине отсутствия долгосрочных данных о безопасности. В то же время, что касается окрелизумаба, было показано его позитивное влияние на качество жизни пациентов [14].

Было обращено внимание на своевременное раннее начало терапии высокоэффективными ПИТРС. Рассмотрены клинические исследования по длительности применения интерферонов  $\beta$ -1b, изначально показывающие хорошие данные в том, что касается эффективности [15, 16], однако статистической разницы между плацебо и группами лечения в плане активности прогрессирования инвалидности не было; это говорит о том, что влияние умеренно эффективных препаратов на длительное прогрессирование заболевания не очень существенно [17]. Когнитивные способности при РС снижаются с течением времени, и этот процесс происходит с самого начала заболевания. Все это подтверждает тот факт, что своевременное действие по предотвращению или замедлению повреждения мозга имеет решающее значение. Поэтому старт терапии с высокоэффективных методов лечения при раннем РС является наилучшим способом достижения хороших долгосрочных результатов для пациентов с РС и требует смелых парадигм лечения с эскалационного подхода на индукционный [18].

В заключение заседания Совета экспертов еще раз была поднята важная тема — возможность определения прогноза заболевания для изначально правильного выбора терапии. Несомненно, существует потребность в дополнительных методах исследования для подтверждения диагноза РС, возможной стратификации пациентов в различные группы риска и оценки ответа на терапию.

В качестве потенциальных маркеров назывались:

- методы вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии;
- базовый уровень витамина D<sub>3</sub> как прогностический маркер течения заболевания;
- уровень нейрофиламентов в сыворотке крови и ЦСЖ как метод подтверждения поражения нейронов и динамики заболевания.

Однако для того, чтобы выделить и внедрить какой-либо биомаркер, необходимо много времени на исследование, определение правильности выполнения методики, вычисление референсных значений и разработку единого стандартного подхода, который в последующем должен быть внедрен в рутинную клиническую практику. Поэтому пока доктора в большей степени опираются на клинические данные, результаты МРТ-диагностики и на косвенные признаки, оцениваемые по разным методикам и шкалам. Вопрос внедрения дополнительных методов исследования остается нерешенным, требует дополнительной проработки и научных изысканий [19].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Milo R. Ofatumumab — A Potential Subcutaneous B-cell Therapy for Relapsing Multiple Sclerosis. *Eur Neuro Rev.* 2020;15(1):1-7. doi: 10.17925/ENR.2020.15.1.27
2. Wang K, Song F, Fernandez-Escobar A, et al. The Properties of Cytokines in Multiple Sclerosis: Pros and Cons. *Am J Med Sci.* 2018;356(6):552-60. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.018. Epub 2018 Sep 5.
3. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJP. Cytokines in multiple sclerosis: from bench to bedside. *Pharmacol Ther.* 2005;106(2):163-77. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.11.007

4. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2018 Jul;19(7):696-707. doi: 10.1038/s41590-018-0135-x. Epub 2018 Jun 20.
5. Гусев ЕИ, Бойко АН, Столяров ИД. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2015. [Gusev EI, Boyko AN, Stolyarov ID. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taym; 2015 (In Russ.)].
6. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain.* 2016 Mar;139(Pt 3):807-15. doi: 10.1093/brain/awv398. Epub 2016 Feb 8.
7. Michel L, Touil H, Pikor N, et al. B Cells in the multiple sclerosis central nervous system: trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation. *Front Immunol.* 2015 Dec 24;6:636. doi: 10.3389/fimmu.2015.00636. eCollection 2015.
8. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016 Jul;15(7):714-8. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.006. Epub 2016 Mar 9.
9. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity.* 2017 Feb;50(1):57-60. doi: 10.1080/08916934.2017.1281914
10. Бойко АН, Лашч НЮ, Гусева МЕ. Новые препараты для анти-B-клеточной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;18(1):70-3. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73 [Boyko AN, Lashch NYu, Guseva ME. New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):70-3. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73 (In Russ.)].
11. Рябов СА, Бойко АН. Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом с точки зрения доказательной медицины: методы оцифровки результатов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(Прил. 1):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-38-43 [Ryabov SA, Boyko AN. Rehabilitation of patients with multiple sclerosis in terms of evidence-based medicine: techniques for digitizing the results. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(Suppl. 1):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-38-43 (In Russ.)].
12. Сиверцева СА, Белкин АА, Зотова АВ и др. Влияние реабилитации на мобильность и качество жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7-2):154. [Sivertseva SA, Belkin AA, Zotova AV, et al. The impact of rehabilitation on the mobility and quality of life of patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(7-2):154 (In Russ.)].
13. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):546-57. doi: 10.1056/NEJMoa1917246
14. Бойко ОВ, Хорошилова ИИ, Петров СВ и др. Изменения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом на фоне курса лечения окрелизумабом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(10-2):120-7. doi: 10.17116/jnevro201911910120 [Boyko OV, Khoroshilova II, Petrov SV, et al. Changes in the quality of life of patients with multiple sclerosis during treatment with ocrelizumab. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2019;119(10-2):120-7. doi: 10.17116/jnevro201911910120 (In Russ.)].
15. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, Interferon beta-1b Is Effective in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. I. Clinical Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993 Apr;43(4):655-61. doi: 10.1212/wnl.43.4.655
16. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the Treatment of Multiple Sclerosis: Final Outcome of the Randomized Controlled Trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology.* 1995 Jul;45(7):1277-85.
17. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al; Investigators of the 16-year Long-Term Follow-Up Study. Analysis of Clinical Outcomes According to Original Treatment Groups 16 Years After the Pivotal IFNB-1b Trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Aug;81(8):907-12. doi: 10.1136/jnnp.2009.204123. Epub 2010 Jun 19.
18. Stankiewicz JM, Weiner HL. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroim Neuroinflamm.* 2019 Nov 22;7(1):e636. doi: 10.1212/NXI.0000000000000636. Print 2020 Jan.
19. Dubuisson N, Puentes F, Giovannoni G, Gnanapavan S. Science is 1% inspiration and 99% biomarkers. *Mult Scler.* 2017 Oct;23(11):1442-52. doi: 10.1177/1352458517709362. Epub 2017 May 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
1.04.2021/5.05.2021/8.05.2021

## 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.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>  
Хачанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>  
Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>  
Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>  
Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>  
Евдошенко Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>  
Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>  
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>  
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>