

Замена окрелизумаба на офатумумаб: основные возможные причины по данным повседневной клинической практики



Бойко А.Н.^{1,2}, Симанив Т.О.³, Прокопьева Т.А.⁴, Петров С.В.⁵, Мельников М.В.^{1,2,6}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁴ГБУ «Курганская областная клиническая больница», Курган; ⁵Московский центр рассеянного склероза, Москва; ⁶ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁴Россия, 640002, Курган, ул. Томина, 63; ⁵Россия, 121069, Москва, Скарятинский переулок, 7; ⁶Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30

В повседневной практике невролога для лечения активных форм рассеянного склероза (РС) все большую роль играют анти-В-клеточные препараты. Наиболее изученными из них являются моноклональные антитела (мАТ) к CD20-рецептору лимфоцитов: окрелизумаб (гуманизированное мАТ) и офатумумаб (полностью человеческое мАТ), имеющие различные сайты прикрепления в надмембранной части рецептора CD20. При течении РС с обострениями особенности действия препаратов делают необходимым переключение с более известного внутривенного препарата окрелизумаб на подкожный препарат офатумумаб. В обзоре, на примере клинических случаев, обсуждаются основные причины такого возможного перевода, как объективные (недостаточная эффективность, непереносимость), так и субъективные, среди которых все большее значение имеет феномен «усталости» от регулярных внутривенных инъекций, особенно если курс проводится уже длительное время. Этот феномен проявляется ощущениями утомляемости, пониженного настроения, что влияет на приверженность и, соответственно, эффективность терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз; анти-В-клеточная терапия; окрелизумаб; офатумумаб; нежелательные явления.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Симанив ТО, Прокопьева ТА, Петров СВ, Мельников МВ. Замена окрелизумаба на офатумумаб: основные возможные причины по данным повседневной клинической практики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-92-97

Switching from ocrelizumab to ofatumumab: key potential reasons based on real-world clinical practice

Boyko A.N.^{1,2}, Simaniv T.O.³, Prokopyeva T.A.⁴, Petrov S.V.⁵, Melnikov M.V.^{1,2,6}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Research Center of Neurology, Moscow; ⁴Kurgan Regional Clinical Hospital, Kurgan; ⁵Moscow Center for Multiple Sclerosis, Moscow; ⁶National Research Center "Institute of Immunology", FMBA of Russia, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia; ⁴63, Tomina St., Kurgan 640002, Russia; ⁵7, Skaryatinskiy Lane, Moscow 121069, Russia; ⁶30, Volokolamskoe Sh., Moscow 123182, Russia

In everyday neurological practice, B-cell-depleting therapies are playing an increasingly important role in the treatment of active forms of multiple sclerosis (MS). Among the most well-studied agents are monoclonal antibodies (mAbs) targeting the CD20 receptor on lymphocytes: ocrelizumab (a humanized mAb) and ofatumumab (a fully human mAb), which bind to different extracellular epitopes of the CD20 receptor. In relapsing forms of MS, the pharmacological characteristics of these agents often necessitate switching from the better-known intravenous drug ocrelizumab to the subcutaneous agent ofatumumab.

This review, illustrated through clinical case examples, discusses the primary reasons for such a switch—both objective (such as insufficient efficacy or intolerance) and subjective. Among the latter, an increasingly relevant factor is the phenomenon of "treatment fatigue" associated with regular intravenous infusions, particularly when therapy has been ongoing for a long period. This fatigue may manifest as feelings of exhaustion or low mood, which negatively impact adherence and, consequently, treatment efficacy.

Keywords: multiple sclerosis; B-cell therapy; ocrelizumab; ofatumumab; adverse events.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Simaniv TO, Prokopyeva TA, Petrov SV, Melnikov MV. Switching from ocrelizumab to ofatumumab: key potential reasons based on real-world clinical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-92-97

Вопросы патогенеза рассеянного склероза

В настоящее время отмечено повсеместное увеличение распространенности рассеянного склероза (РС) [1–3]. Исторически считалось, что процессы, опосредованные Т-клетками, являются основными факторами патогенеза РС, хотя в последнее десятилетие появлялось все больше свидетельств того, что механизмы, связанные с В-клетками (включая взаимодействия между В- и Т-клетками), не менее важны, особенно на стадии хронизации процесса [4, 5]. Несколько исследований показали совместную локализацию В- и Т-клеточных инфильтратов с активными очагами поражения и обилием плазматических клеток и CD20⁺ В-клеток в перивенулярных пространствах у пациентов с прогрессирующими формами РС [6, 7]. Скопления В-клеток в мозговых оболочках, некоторые из которых напоминают структуры лимфоидных фолликулов, связаны с участками субпиальной демиелинизации, потерей нейронов и атрофией коры головного мозга [8]. Кроме того, небольшие подгруппы клонально связанных В-клеток (идентифицированных с помощью глубокого секвенирования генов вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина G – IgG) указывают на активацию периферических В-клеток; это позволяет предположить, что созревание В-клеток и иммунные реакции происходят параллельно как на периферии, так и в центральной нервной системе [9].

Онтогенез В-клеток включает антигеннезависимое созревание гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге, за которым следует антигензависимое созревание в периферических лимфоидных тканях [10]. Пре-В-клетки (CD19⁺ и CD20⁺), происходящие из про-В-клеток (CD19⁺ и CD20⁺), развиваются в незрелые В-клетки костного мозга, в этот момент происходит экспрессия IgM. Затем эти клетки эволюционируют в зрелые В-клетки после активации их родственным антигеном и ко-стимулирующими факторами. Переключение изотипа иммуноглобулина после активации происходит в зародышевых центрах, что стимулирует В-клетки мигрировать в различные области (включая костный мозг, головной мозг, кишечник, селезенку и миндалины), где они дифференцируются либо в В-клетки памяти (с низким уровнем CD27), либо в плазмобласты (как ранние / с высоким уровнем CD27, так и CD40L⁺-плазмобласты и поздние / CD27⁺ и CD38⁺-плазмобласты) [9]. Специфические хемокины, включая CXCL12, CCL25 и CCL28, впоследствии превращают эти клетки в плазматические клетки, продуцирующие антитела. В этих местах В-клетки также функционируют как антигенпрезентирующие клетки и вырабатывают провоспалительные цитокины [11, 12].

Предполагается, что CD20 поверхностный дифференцировочный рецептор функционирует либо как ионный канал, либо посредством не прямой регуляции высвобождения кальция, опосредованной рецептором В-клеточного антигена [13, 14]. Это трансмембранный белок, состоящий из четырех спиралей и двух внеклеточных петель [9], и, как полагают на основании более поздних структурных анализов, он обладает способностью собираться в компактную димерную двусторчатую структуру, что может свидетельствовать против его потенциальной функции в качестве ионного канала [15]. Истощение пула клеток (как циркулирующих В-клеток, так и подмножеств CD20-экспрессирующих CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток) [16] анти-CD20-антителами проис-

ходит посредством нескольких различных механизмов, включая апоптоз, комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) и антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), связанную в первую очередь с естественными киллерами (ЕК, или NK – natural killers) [10]. Стволовые клетки, про-В-клетки, плазмобласты и плазматические клетки, секретирующие антитела, которые не экспрессируют CD20, сохраняются.

Анти-CD20-антитела в лечении РС

В настоящее время для лечения РС в России используются три анти-CD20-антитела: окрелизумаб, офатумумаб и дивозилимаб. Последний – отечественный препарат – доказал свою эффективность в клинических исследованиях, проведенных по всем правилам доказательной медицины [17], и сейчас активно внедряется в повседневную практику, но опыт его длительного использования пока не превышает 4 лет. Эти препараты имеют различную эффективность и переносимость. Также в мире используется анти-В-клеточный препарат инебилизумаб, связывающий отдельные аминокислотные последовательности на цепи CD19-рецептора, но он пока не разрешен в Российской Федерации. В таблице представлены основные характеристики препаратов, используемых в России.

Окрелизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное гликозилированное анти-CD20 IgG, каппа моноклональное антитело (мАТ), которое нацелено на большую внеклеточную петлю связывания CD20 с аминокислотными последовательностями 165–180 [15]. Молекулярная масса окрелизумаба составляет приблизительно 145 кДа. У окрелизумаба уровень АЗКЦ выше, чем КЗЦ. Окрелизумаб вводят в/в в начальной дозе 300 мг в течение как минимум 2,5 ч в 1-й день с последующим введением второй дозы 300 мг в 15-й день. Последующие дозы по 600 мг вводят каждые 6 мес в течение не менее 3,5 ч (или 2,5 ч в тех случаях, когда ранее не наблюдалось серьезных инфузионных реакций). За 30–60 мин до каждой инфузии рекомендуется премедикация в/в введением метилпреднизолона (100 мг) или альтернативного глюкокортикоида в эквивалентной дозе и антигистаминных препаратов для предупреждения инфузионной реакции.

Препарат был одобрен в США (Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств; Food and Drug Administration, FDA) в марте 2017 г., в Европейском союзе (Европейским агентством по лекарственным средствам; European Medicines Agency, EMA) в январе 2018 г. и в Российской Федерации в феврале 2018 г. для применения у взрослых с РРС, ВАРС, активным ВПРС [18]. Клинические исследования окрелизумаба III фазы, OPERA I/II [18] и ORATORIO [19], продемонстрировали эффективность и безопасность препарата при лечении пациентов с РРС и ППРС соответственно. В исследованиях OPERA I/II, в которых окрелизумаб сравнивался с интерфероном β-1a (ИФНβ-1a) у пациентов с РРС и ВПРС с обострениями, относительный риск (ОР) обострения был снижен на 46–47% (ОР 0,16 против 0,29) через 96 нед. Окрелизумаб показал лучшие результаты, чем ИФНβ-1a, по вторичным конечным точкам, включая подтвержденное ухудшение по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) через 3 мес (9,1% пациентов против 13,6%) и через 6 мес (6,9% пациен-

Основные анти-CD20-антитела, используемые в России для лечения РС
The main anti-CD20 antibodies used in Russia for the treatment of MS

Параметр сравнения	Окрелизумаб	Дивозилимаб	Офатумумаб
Вид антитела	Гуманизированное	Гуманизированное	Человеческое
Fc- фрагмент	Нет	Модификация профиля гликозилирования (низкое содержание фукозы)	Нет
Фрагмент прикрепления	Длинная цепь рецептора (преобладает АЗКЦ) АП – 165–180	Длинная цепь рецептора (преобладает АЗКЦ) АП ≈ 160–190	И длинная, и короткая цепи рецептора (КЗЦ преобладает над АЗКЦ) АП – 74–80 на короткой цепи и 145–161 на длинной цепи
Путь введения, доза	В/в 1 раз в 6 мес по 600 мг (первые два введения – по 300 мг через 14 дней)	В/в 1 раз в 6 мес по 500 мг (первые два введения – по 250 мг через 14 дней)	П/к по 20 мг (нагрузочные дозы в 1, 7 и 14-й день, затем ежемесячные поддерживающие дозы по 20 мг)
Период полувыведения	33 дня	≈30 дней	16 дней
Иммуногенность	Минимальная	Минимальная	Отсутствует
Регистрация	При РРС (ВАРС), ВПРС с обострениями, ППРС	При РРС (ВАРС), ВПРС с обострениями	При РРС (ВАРС), ВПРС с обострениями

Примечание. АП – аминокислотные последовательности в цепях рецептора; в/в – внутривенно; п/к – подкожно; РРС – ремиттирующий РС; ВАРС – высокоактивный РС; ВПРС – вторично-прогрессирующий РС; ППРС – первично-прогрессирующий РС.

тов против 10,5%), общее и среднее количество Gd⁺-очагов (меньше на 94–95%) и общее количество новых или недавно увеличившихся очагов на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ; меньше на 77–83%). Процент пациентов, у которых не было выявлено признаков активности заболевания, и потеря объема мозга в процентах демонстрировали преимущество окрелизумаба, но на основе алгоритма иерархического статистического тестирования оно не оказалось значимым. Исследование ORATORIO, в котором окрелизумаб сравнивался с плацебо у пациентов с ППРС, продемонстрировало относительное снижение риска подтвержденного усиления инвалидизации при 12-недельном наблюдении на 23% (32,9% против 39,3%), а при 24-недельном – на 25% (29,6% против 35,7%). Показатели общего объема поражения на Т2-ВИ, количества новых или увеличивающихся поражений на Т2-ВИ и уменьшения объема мозга свидетельствовали в пользу окрелизумаба.

Офатумумаб был одобрен для применения у взрослых пациентов с РС с обострениями и ВАРС в США в августе 2020 г., в Европейском союзе и в России – в марте 2021 г. В клинических исследованиях офатумумаба III фазы ASCLEPIOS I/II [20] препарат сравнивался с терифлуномидом у 1882 и 955 пациентов с РРС соответственно. Первичный показатель ОР обострения в исследовании ASCLEPIOS I составил 0,11 у пациентов, получавших офатумумаб, по сравнению с 0,22 у пациентов, получавших терифлуномид (отличие – 0,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,06) и 0,10 и 0,25 соответственно в исследовании ASCLEPIOS II (отличие – 0,15; 95% ДИ 0,20–0,09). Офатумумаб превосходил терифлуномид по многим клиническим показателям, в частности через 3 мес доля пациентов с подтвержденным ухудшением по EDSS среди получавших офатумумаб была меньше, чем при лечении терифлуномидом (10,9 и 15,0% соответственно), а при 6-месячном наблюдении этот показатель составил 8,1 и 12,0% соответ-

ственно. Более того, на фоне терапии офатумумабом впервые было отмечено 6-месячное подтвержденное улучшение по EDSS (у 11,0% пациентов в группе офатумумаба против 8,1% в группе терифлуномида) [20]. Значимо лучше были данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) и показатели биомаркеров (за исключением изменения объема мозга), также показано снижение концентрации легких цепей нейтрофиламентов в сыворотке крови.

Тем не менее длительный опыт использования окрелизумаба (до 9–10 лет) [21, 22] указывает на некоторое повышение вероятности развития обострений на 4–5-й год применения (до 0,17), что может быть связано с рядом обстоятельств.

Первое возможное объяснение – *сохранение инвалидирующих обострений* у части пациентов (в клинических исследованиях при РРС обострения зарегистрированы у 17,5% пациентов, риск до 0,15–0,16 в год) [18, 20, 21], что может быть связано и с недостаточным снижением содержания В-клеток, и с более активным вовлечением Т-клеток или ЕК-клеток (естественных киллеров, обуславливающих АЗКЦ) [23]. В этом плане может быть перспективной замена на другое МАТ с другим механизмом действия (КЗЦ). Включение Т-клеточных механизмов (CD3⁺CD4⁺CD25^{hi}CD49d⁺ регуляторные Т-клетки) не вовлекает плазмобласты и В-клетки памяти, что может обуславливать сохраняющуюся активность патологического процесса [24, 25], в том числе и не связанную с явными клиническими обострениями [26]. В редчайших случаях возможно появление нейтрализующих антител, вероятность чего для окрелизумаба составляет менее 1,0–1,6% от числа всех пациентов, поскольку это гуманизированное МАТ, хотя оно и вводится с большими интервалами [18, 20, 26]. На фоне курса офатумумаба эта вероятность полностью исключена, так как это полностью человеческое МАТ. Некоторые авторы упоминают возможный *феномен «ускользания»* –

увеличение вероятности обострений на 3–4-й год (>0,17 в год), причины не ясны (возможно, перестройка спектра дифференцировочных поверхностных молекул; возможно, «хостинг» в костном мозге, в фолликулах в оболочках и паренхиме мозга) [20, 27, 28].

В нашей клинике Московского центра рассеянного склероза наблюдается пациент 42 лет, у которого болезнь началась в 36 лет, в клинической картине преобладали левосторонний гемипарез, расстройства тазовых функций и координации; после хорошего эффекта 2-летнего курса окрелизумаба (по сравнению с ранее назначаемым ИФНβ-1a в высокой дозе; диагностирован ВАРС) на 3-й год развилось выраженное обострение с нижним парапарезом, связанным с новым активным (по данным МРТ) очагом в шейном отделе спинного мозга. При этом количество CD19⁺ В-клеток полностью не уменьшилось. Препарат пришлось заменить из-за *недостаточной эффективности* на офатумумаб, на фоне терапии которым в течение 18 мес нет обострений.

Вторая причина — *непереносимые побочные эффекты*:

- наиболее часто — стойкие инфузионные реакции, которые в подавляющем большинстве случаев проходят к 3–4-й инфузии, но иногда являются причиной отмены препарата [15, 29];
- выраженная гипогаммаглобулинемия [30] и более редкие состояния.

В областной клинической больнице Кургана наблюдается женщина 37 лет, болеющая РС с 2017 г., дебют с периферического пареза мышц лица справа, затем обострения в виде чувствительных нарушений, нарастания слабости в ногах (нижний парапарез), пошатывание при ходьбе, снижение остроты зрения с двух сторон, тревожно-депрессивное состояние. В 2017 г. получала терапию ИФНβ-1b в дозе 9,6 млн ЕД п/к через день. В связи с плохой переносимостью переведена в мае 2021 г. на глатирамера ацетат 20 мг п/к ежедневно. В феврале 2022 г. — повторное обострение в виде слабости в ногах, проведена пульс-терапия глюкокортикоидами с регрессом симптоматики. В августе 2022 г. — повторное обострение с нарастанием слабости и чувствительных нарушений в нижних конечностях, повторная пульс-терапия глюкокортикоидами. На МРТ от 2022 г. — новые очаги перивентрикулярно, один из которых интенсивно накапливал контрастное вещество. Диагностирован ВАРС, и пациентка переведена на окрелизумаб. Первые две вводные инфузии по 300 мг и первое введение полной дозы (600 мг) — без особенностей, но через 5 мес после второго введения зарегистрировано нетяжелое обострение в виде нарастания атаксии. Проведена пульс-терапия глюкокортикоидами, которая привела к регрессу симптомов. Во время третьей плановой инфузии окрелизумаба появились выраженная головная боль, онемение в ногах, затруднение речи, паническая атака в течение 30 мин, при снижении скорости введения симптомы не купировались. Препарат в полном объеме не был введен. Гипоглобулинемии не отмечено, хотя достигнута деплеция В-клеток практически до нуля. При попытках повторного введения окрелизумаба вновь развились выраженные панические атаки в ответ на в/в инфузию. Основная причина замены на офатумумаб — выраженная инфузионная реакция на в/в введение.

Факторы третьей группы являются в большей степени субъективными, хотя многие пациенты с ВАРС в удаленных городах и селах Российской Федерации не могут даже раз

в 6 мес приехать в стационар и активно настаивают на назначении препарата, вводимого подкожно в амбулаторных условиях, т. е. офатумумаба. В последнее время в литературе активно обсуждается *феномен «истощения дозы» или «истощения конца дозы»* (феномен wearing-off), иногда расцениваемый как феномен психологической непереносимости повторных капельниц (впервые феномен wearing-off у пациентов с РС отмечен на фоне применения натализумаба и получил название «усталости от капельниц»). Феномен встречается у 30–60% пациентов и заключается в том, что пациенты перед предстоящей по графику инфузией отмечают значительное нарастание общей усталости, снижение настроения до депрессии, когнитивные нарушения и сенсорные симптомы, что снижает приверженность терапии и эффект препарата [31, 32]. А.А. Тоогор и соавт. (2022) [31] отметили, что в качестве прогностического фактора развития этого феномена был определен только индекс массы тела (ИМТ) ≥25. При этом другие демографические характеристики (кроме ИМТ), а также определяемые клинически и с использованием МРТ результаты лечения не связаны с появлением этого феномена. Тем не менее были опубликованы данные, что феномен wearing-off довольно часто встречается у пациентов, получающих лечение окрелизумабом, и I. Monteiro и соавт. (2024) [32] отмечают наличие субклинической активности РС у таких пациентов. Более того, было показано, что феномен wearing-off объективно связан со снижением иммуномодуляции (более высоким уровнем Т-лимфоцитов) и увеличением нейроаксонального повреждения, что свидетельствует о снижении ответа на терапию окрелизумабом [32].

В Научном центре неврологии наблюдается пациентка 40 лет с РС, дебютировавшим в 2004 г. с оптического неврита. В начале пациентка получала препарат глатирамера ацетат. В мае 2018 г. был осуществлен перевод на терифлуномид в связи с развившимися липоатрофиями. На фоне приема терифлуномида — ухудшение состояния в виде двигательных нарушений, через 1,5 мес — вновь перевод на глатирамера ацетат. С 2019 г. начала прием пегилированного ИФНβ-1b, однако на фоне лечения у пациентки отмечался выраженный гриппоподобный синдром, в связи с чем она самостоятельно снизила дозу до 1/2 от 125 мкг. На этом фоне было два обострения. В январе 2021 г. в связи с диагностированным ВАРС рекомендован препарат окрелизумаб. Первые введения по 300 мг через 14 дней перенесла удовлетворительно. С течением времени, без обострений и отрицательной динамики по клиническим проявлениям и данным МРТ, пациентка с 2024 г. стала жаловаться на усиление двигательных нарушений перед следующим в/в введением препарата, выраженную усталость, пониженный фон настроения. В июле 2024 г. рекомендован перевод на препарат офатумумаб в связи с феноменом «усталости от капельниц» (феномен wearing-off).

Клиническое значение последнего синдрома нуждается в уточнении, хотя, по данным, представляемым на международных конференциях, более 20% пациентов были вынуждены именно по этой причине переходить с окрелизумаба на офатумумаб. При накоплении собственного опыта можно будет сделать более точные выводы о причинах и последствиях этого феномена, влияющего на приверженность длительной терапии внутривенными анти-В-клеточными препаратами.

1. 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.
2. Number of people with MS. Atlas of MS (4th edition 2024). Available at: atlaspfms.org
3. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Т. 1. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. С. 159–309. ISBN978–5–6044140–2–6, [Gusev EI, Boyko AN. Multiple sclerosis. Vol. 1. Moscow: ROOI “Zdorovie cheloveka”; 2020. P. 159–309. ISBN978–5–6044140–2–6 (In Russ.)].
4. Arneth BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2019 Jun 25;16(1):128. doi: 10.1186/s12974-019-1517-1
5. Van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol*. 2020 May 8;11:760. doi: 10.3389/fimmu.2020.00760
6. Machado-Santos J, Saji E, Tröschner AR, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8⁺ T lymphocytes and B cells. *Brain*. 2018 Jul 1;141(7):2066–82. doi: 10.1093/brain/awy151
7. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1175–89. doi: 10.1093/brain/awp070. Epub 2009 Mar 31.
8. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Apr;130(Pt 4):1089–104. doi: 10.1093/brain/awm038
9. De Seze J, Maillart E, Gueguen A, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Front Immunol*. 2023 Mar 23;14:1004795. doi: 10.3389/fimmu.2023.1004795
10. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, Mahevas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: successes, failures and future perspectives. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):885–93. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.025. Epub 2020 Jan 30.
11. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018 Feb 21;97(4):742–68. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021
12. Бойко АН, Лаш НЮ, Гусева МЕ. Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;18(1):70–3. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73 [Boyko AN, Lasch NYu, Guseva ME. New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;18(1):70–3. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73 (In Russ.)].
13. Walshe CA, Beers SA, French RR, et al. Induction of cytosolic calcium flux by CD20 is dependent upon B Cell antigen receptor signaling. *J Biol Chem*. 2008 Jun 20;283(25):16971–84. doi: 10.1074/jbc.M708459200. Epub 2008 Apr 21.
14. Rouge L, Chiang N, Steffek M, et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1224–30. doi: 10.1126/science.aaz9356. Epub 2020 Feb 20.
15. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, et al. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2021 Sep;35(9):985–97. doi: 10.1007/s40263-021-00843-8. Epub 2021 Aug 9.
16. Klein C, Lammens A, Schäfer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013 Jan-Feb;5(1):22–33. doi: 10.4161/mabs.22771. Epub 2012 Dec 4.
17. Бойко АН, Алифорова ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность 48-недельного применения моноклонального антитела против CD20 дивозилимаба у пациентов с рассеянным склерозом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7-2):43–52 doi: 10.17116/jnevro202312307243 [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashovich IG, et al. Efficacy and safety of antiCD20 monoclonal antibody divozilimab during 48-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):43–52 doi: 10.17116/jnevro202312307243 (In Russ.)].
18. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221–34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.
19. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
20. 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
21. Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *J Neurol*. 2024 Feb;271(2):642–57. doi: 10.1007/s00415-023-11943-4. Epub 2023 Oct 31.
22. Cerqueira JJ, Berthele A, Cree BAC, et al. Long-Term Treatment With Ocrelizumab in Patients With Early-Stage Relapsing MS: Nine-Year Data From the OPERA Studies Open-Label Extension. *Neurology*. 2025 Feb 25;104(4):e210142. doi: 10.1212/WNL.0000000000210142. Epub 2025 Jan 30.
23. Akbayir E, Kizilay T, Erol R, et al. B-Cell and T-Cell Populations in Peripheral Blood Linked to Ocrelizumab Treatment Efficacy in Multiple Sclerosis. *In Vivo*. 2025 Mar-Apr;39(2):1162–72. doi: 10.21873/invivo.13920
24. Baker D, Marta M, Pryce G, et al. Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2017 Feb;16:41–50. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.042. Epub 2017 Jan 31.
25. Feige J, Moser T, Akgün K, et al. Repeated iv anti-CD20 treatment in multiple sclerosis: Long-term effects on peripheral immune cell subsets. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Feb;11(2):450–65. doi: 10.1002/acn3.51965. Epub 2024 Jan 10.
26. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1132–40. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568
27. Cellerino M, Boffa G, Lapucci C, et al. Predictors of Ocrelizumab Effectiveness in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct;18(4):2579–88. doi: 10.1007/s13311-021-01104-8. Epub 2021 Sep 22.
28. Erdogan T, Cansu C, Kocer B, et al. Real-world effectiveness, safety and immunogenicity of ocrelizumab in turkish multiple sclerosis patients: a single-center experience for 4-year follow-up. *Acta Neurol Belg*. 2024 Aug;124(4):1385–91. doi: 10.1007/s13760-024-02572-3. Epub 2024 May 20.

29. Zanghi A, Borriello G, Bonavita S, et al. Ocrelizumab and ofatumumab comparison: an Italian real-world propensity score matched study. *J Neurol*. 2024 Jul;271(7):4495-502. doi: 10.1007/s00415-024-12360-x. Epub 2024 May 4.
30. Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, et al. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Nov;79:105009. doi: 10.1016/j.msard.2023.105009. Epub 2023 Sep 15.
31. Toorop AA, van Lierop ZYGJ, Stribis EMM, et al. The wearing-off phenomenon of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103364. doi: 10.1016/j.msard.2021.103364. Epub 2021 Nov 1.
32. Monteiro I, Nicolella V, Fiorenza M, et al. The ocrelizumab wearing-off phenomenon is associated with reduced immunomodulatory response and increased neuroaxonal damage in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2024 Aug;271(8):5012-24. doi: 10.1007/s00415-024-12434-w. Epub 2024 May 23.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
 Received / Reviewed / Accepted
 19.01.2025 / 27.05.2025 / 28.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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 article is sponsored by Novartis. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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>
 Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
 Прокопьева Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-3999-4231>
 Петров С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3114-7491>
 Мельников М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>