



Инфузионная анти-В-клеточная терапия при рассеянном склерозе: сравнительный анализ препаратов одного класса

Бойко А.Н.^{1,2}, Кукушкина А.Д.^{1,2,3}, Роговский С.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» ДЗМ, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 121374, Москва, Можайское шоссе, 14

Учитывая последние тенденции и сведения о преимуществах анти-В-клеточной терапии, достаточно актуально раннее использование данной терапевтической опции при рассеянном склерозе (РС) с целью контроля активности заболевания и снижения риска прогрессирования инвалидизации. При этом ландшафт терапевтических опций для пациентов с РС активно расширяется, и в 2023 г. в России появилась новая анти-CD20-молекула — дивозилимаб, продемонстрировавшая свою эффективность у пациентов с РС. При этом, выбирая стратегию ведения пациента с РС, следует принимать решение, основываясь на доказательной базе отдельно проведенных клинических исследований и исходя из накопленного опыта, особенно для пациентов с прогрессирующими формами РС.

На сегодняшний день среди инфузионных препаратов этой группы преимуществом обладает окрелизумаб благодаря обширному опыту его применения в клинической практике.

Ключевые слова: рассеянный склероз; первично-прогрессирующий рассеянный склероз; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; анти-В-клеточная терапия; окрелизумаб; дивозилимаб.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Кукушкина АД, Роговский СВ. Инфузионная анти-В-клеточная терапия при рассеянном склерозе: сравнительный анализ препаратов одного класса. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):1–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-4-1-7

Infusion anti-B-cell therapy in multiple sclerosis: a comparative analysis of agents within the same class

Boiko A.N.^{1,2}, Kukushkina A.D.^{1,2,3}, Rogovsky S.V.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;
²Department of Neuroimmunology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow;
³M.E. Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³14, Mozhayskoe Sh., Moscow 121374, Russia

Given the recent trends and accumulating evidence supporting the advantages of anti-B-cell therapy, early initiation of this treatment modality in multiple sclerosis (MS) has become increasingly relevant for controlling disease activity and reducing the risk of disability progression. The therapeutic landscape for MS continues to expand, with the introduction of a new anti-CD20 molecule — divozilumab — approved in Russia in 2023, which has shown efficacy in patients with MS. When selecting a treatment strategy for MS patients, clinical decisions should be based on the evidence from individual clinical trials and real-world experience, especially for patients with progressive forms of the disease.

Among intravenous anti-CD20 therapies, ocrelizumab currently holds a clinical advantage due to the breadth of real-world experience supporting its use.

Keywords: multiple sclerosis; primary progressive multiple sclerosis; secondary progressive multiple sclerosis; anti-B-cell therapy; ocrelizumab; divozilumab.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boiko AN, Kukushkina AD, Rogovsky SV. Infusion anti-B-cell therapy in multiple sclerosis: a comparative analysis of agents within the same class. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):1–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-4-1-7

На сегодняшний день для патогенетического лечения рассеянного склероза (РС) существует множество вариантов препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) [1]. Столь широкое разнообразие терапии обусловлено соци-

альной значимостью данной аутоиммунной патологии центральной нервной системы (ЦНС) [2], а также необходимостью поддерживать качество жизни пациентов с РС на оптимальном уровне, индивидуально подбирая метод тера-

пии. Поэтому основной целью лечения пациентов с РС является не только достижение стабильности их состояния по данным клинического обследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ), но и сохранение их функциональных возможностей путем оптимального замедления прогрессирования заболевания [1].

В последние годы все больше внимания уделяется анти-В-клеточной терапии, поскольку именно В-клеточное звено является одним из ключевых игроков в патогенезе РС. В-лимфоциты способны напрямую повреждать ЦНС с помощью различных секретируемых цитокинов, среди которых интерлейкин 6, интерферон γ (ИФН γ), фактор некроза опухоли α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и лимфотоксин α . Также, превращаясь в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины, В-клетки реактивируют Т-лимфоциты, приводя в дальнейшем к миграции последних в паренхиму и формированию «мембраноатакующего комплекса» на миелине [3]. Стоит также отметить, что при прогрессирующих формах РС хронический воспалительный процесс в ЦНС поддерживают так называемые эктопические В-лимфоидные фолликулы в лептоменингеальных оболочках (при вторично-прогрессирующем РС — ВПРС) или диффузные скопления В-клеток без признаков формирования эктопических фолликулов (при первично-прогрессирующем РС — ППРС) [4].

Начало заболевания с тяжелых обострений, вовлекающих в патологический процесс двигательные и мозжечковые пути, а также спинной мозг, связано с более агрессивным течением болезни [5]. При этом продемонстрировано, что у таких пациентов отмечается более высокий уровень В-лимфоцитов в паренхиме головного мозга по сравнению с пациентами, дебют заболевания которых случился с оптического неврита или чувствительных нарушений [6]. Кроме того, отмечено, что В-лимфоциты значимо повышают риск более быстрого прогрессирования РС [6].

Основываясь на вышеизложенных данных, можно резюмировать, что применение анти-В-клеточной терапии при РС представляет собой основополагающий элемент высокоэффективного лечения, способного изменить ход заболевания. На сегодняшний день на территории Российской Федерации для лечения РС зарегистрировано три анти-CD20-препарата: окрелизумаб [7], дивозилимаб [8] и офатумумаб [9], первые два из которых являются препаратами для инфузионного введения, а последний — для подкожного применения.

Целью этого обзора является уточнение схожести и различий инфузионных анти-В-клеточных препаратов, а также профилей пациентов, которые могут стать кандидатами для терапии каждым из указанных препаратов.

Окрелизумаб (исследования OPERA I/II, ORATORIO, CONSONANCE)

Окрелизумаб — гуманизированное моноклональное антитело (мАТ) против рецептора CD20, расположенного на В-лимфоцитах, доказавшее свою эффективность у пациентов с ремиттирующими (РРС) и прогрессирующими формами РС [10–15]. С 2017 г. данный препарат вошел в рутинную клиническую практику специалистов по демиелинизирующим заболеваниям на территории Российской Федерации [16]. На сегодняшний день, согласно результатам кли-

нических, пострегистрационных исследований и данным реальной клинической практики, имеются сведения о влиянии окрелизумаба на клинические и МРТ-показатели примерно у 350 тыс. пациентов с РС более чем за 10-летний период наблюдения [15].

Регистрационные исследования OPERA I/II с использованием препарата сравнения (ИФН β -1a 44 мкг) включали 1656 пациентов с РС с обострениями (РСО). Окрелизумаб получали 827 пациентов, из них 652 с РРС и 175 (21,1%) — с ВПРС с обострениями (аВПРС) [11, 17]. Результаты исследований продемонстрировали существенное снижение среднегодовой частоты обострений (СЧО) в группе пациентов, получавших окрелизумаб, по сравнению с получавшими ИФН ($p < 0,001$), а также выраженное снижение воспалительной активности по данным МРТ (уменьшение среднего количества контраст-позитивных очагов в T1-режиме; $p < 0,001$). Дальнейшее наблюдение показало, что непрерывный 10-летний прием препарата окрелизумаб был высокоэффективным в отношении снижения СЧО у пациентов с РРС и отсутствия нарастания инвалидизации [12]. Дополнительный анализ данных исследований OPERA I/II [17] продемонстрировал, что больший вклад в общее подтвержденное накопление инвалидизации у пациентов с РС вносит прогрессирование, не связанное с обострениями (progression independent of relapse activity, PIRA), в отличие от прогрессирования, связанного с обострениями (relapse-associated worsening, RAW). При этом окрелизумаб был эффективен в отношении обеих составляющих, влияющих на инвалидизацию.

Особое преимущество окрелизумаба связано с его возможностью влиять на прогрессирование заболевания у пациентов с ППРС. Ранее предпринятые попытки изучения влияния некоторых из видов патогенетической терапии (интерфероны, глатирамера ацетат, финголимод, ритуксимаб, натализумаб) не показали позитивных результатов у данной когорты больных [18–22], поэтому положительные результаты международного рандомизированного двойного слепого клинического исследования ORATORIO ($n=732$) способствовали появлению первой (и на сегодняшний день единственной) терапевтической стратегии у пациентов с ППРС [23].

Более того, дальнейшее 11-летнее наблюдение [12] продемонстрировало, что у пациентов с РРС и ППРС, начавших раннюю терапию окрелизумабом (группа ОКР-ОКР), отмечалось снижение риска подтвержденного прогрессирования инвалидизации (ППИ) на 24% [0,76 (95% ДИ 0,61–0,95); $p=0,0139$] и 25% [0,75 (95% ДИ 0,61–0,92); $p=0,0047$] соответственно по сравнению с пациентами, перешедшими на окрелизумаб только спустя 2 года (в случае РРС; группа ИФН-ОКР) или через 3 года (в случае ППРС; группа ПЛ-ОКР). Так, 76,6% пациентов с РРС в группе ОКР-ОКР не имели признаков прогрессирования заболевания по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS; рис. 1) и 91,9% не нуждались в помощи при ходьбе (рис. 2), что в конечном итоге привело к снижению риска необходимости в использовании дополнительной опоры в группе ОКР-ОКР по сравнению с группой ИФН-ОКР на 41% [0,59 (95% ДИ 0,41–0,85); $p=0,0037$]. У трети (36,4%) пациентов с ППРС в группе ОКР-ОКР также не наблюдалось признаков прогрессирования заболевания по EDSS на протяжении 11 лет

(см. рис. 1). Около 80% пациентов не использовали инвалидное кресло (см. рис. 2), а риск необходимости в его использовании по сравнению с группой пациентов, начавших позже терапию окрелизумабом, был ниже на 31% [0,69 (0,47–1,00); $p=0,0496$]. Дополнительно отмечено, что окрелизумаб значительно уменьшил атрофию мозга у пациентов с ППРС. Полученные данные подтверждают эффективность окрелизумаба в качестве препарата, способного влиять на прогрессирование, не зависящее от обострений (PIRA) [12, 17].

Особого внимания также заслуживает исследование CONSONANCE [10], в котором проводилась оценка влияния терапии окрелизумабом у пациентов с прогрессирующими формами РС: ППРС ($n=304$) и ВПРС ($n=325$). Полученные результаты были сходными в двух когортах — к завершению 2-го года наблюдения доли пациентов с сохране-

нием статусов NEP (no evidence of progression — нет данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания) и NEPAD (no evidence of progression or active disease — нет данных, свидетельствующих о прогрессировании или активности заболевания) составили 55,8 и 49,8% соответственно для пациентов с ВПРС и 50,2 и 46,7% соответственно для пациентов с ППРС. При этом отсутствие 6-месячного ППИ в группе с ВПРС составило 81,4%, а в группе с ППРС — 78,9%. Стоит отметить, что в 30,9% случаев наблюдалось подтвержденное уменьшение инвалидизации по любой из составляющих (балл EDSS, тест ходьбы «25 шагов», тест «9 колышков»).

Для безопасного лечения пациентов с РС, получающих окрелизумаб, крайне важно понять, какие факторы могут влиять на риск развития тяжелых инфекций (ТИ), поскольку ожидается, что большинство пациентов будут полу-

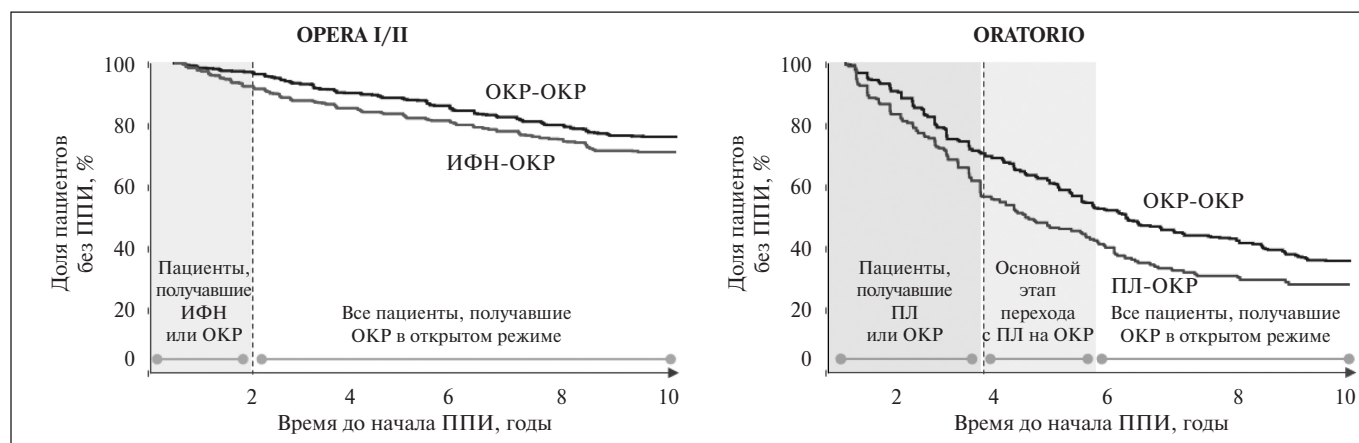


Рис. 1. Влияние окрелизумаба на ППИ по EDSS¹.

Здесь и на рис. 2: группы ОКР-ОКР и ИФН-ОКР — пациенты с РС, начавшие исследование с раннего и отсроченного старта терапии окрелизумабом соответственно; группы ОКР-ОКР и ПЛ-ОКР — пациенты с ППРС, начавшие исследование с раннего и отсроченного старта терапии окрелизумабом соответственно. ИФН — интерферон β -1a; ОКР — окрелизумаб; ПЛ — плацебо

Fig. 1. Effect of ocrelizumab on the confirmed progression of disability according to EDSS

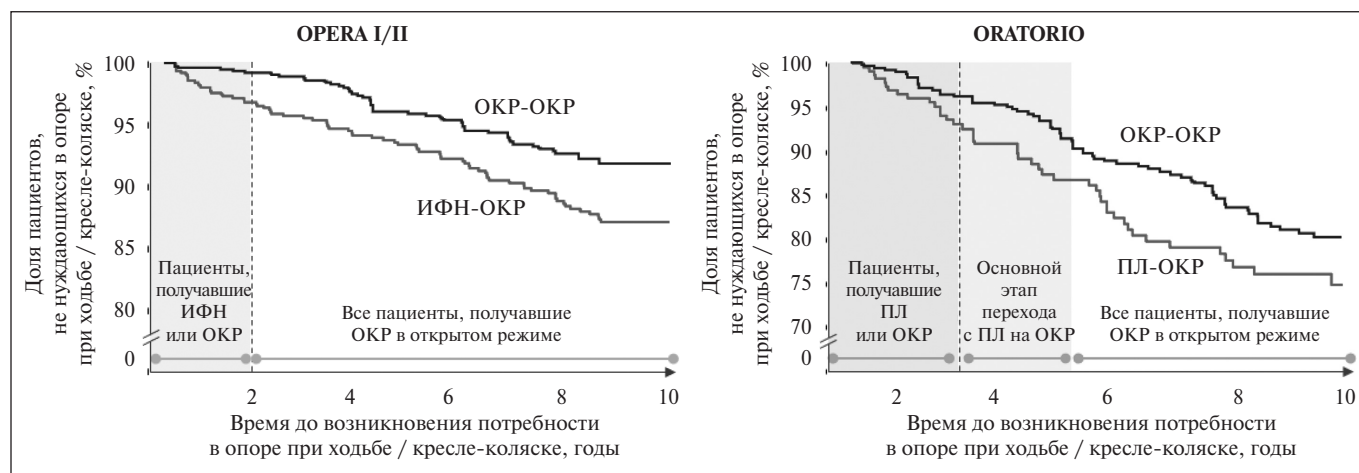


Рис. 2. Время до возникновения потребности в опоре при ходьбе (в случае РС) и в кресле-коляске (в случае ППРС)

Fig. 2. Time to walking aid dependency (in remitting MS, RMS) and wheelchair use (in primary progressive MS, PPMS)

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

чать препарат на протяжении многих лет. Существует предположение, что длительное непрерывное применение окрелизумаба может повышать риск развития инфекций, которое отчасти подтверждается отчетливой связью между частотой случаев нежелательных явлений (НЯ) и пониженным уровнем IgG (гипоглобулинемией). В ходе долгосрочных дополнительных этапов 13 интервенционных клинических исследований (суммарно $n=6155$) были получены данные, дающие уникальную возможность изучить вероятные факторы риска [24]. Так, на протяжении 11 лет частота случаев инфекций в целом оставалась стабильной — у пациентов с РРС наблюдалась тенденция к снижению частоты инфекций со временем, в то время как у пациентов с ППРС отме-

чались некоторые колебания (рис. 3). Среди инфекций наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей, а также инфекции желудочно-кишечного тракта. При этом после более чем 11 лет непрерывного лечения уровень IgG оставался в пределах нормы примерно у 85% пациентов, а у пациентов с уровнем IgG ниже нижней границы нормы (НГН) примерно в 50% случаев эпизоды гипогаммаглобулинемии были преходящими и после трех инфузионных циклов этот показатель возвращался к норме (рис. 4).

Отмена лечения по причине низкого уровня иммуноглобулинов и необходимость в заместительной терапии иммуноглобулинами встречались менее чем в 1% случаев.

Частота ТИ оставалась стабильной на протяжении примерно 11 лет независимо от уровня IgG (ТИ на фоне уровня IgG ниже НГН возникли примерно у 1,5% пациентов). Что касается развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), по состоянию на июнь 2024 г. по всему миру было зарегистрировано 16 подтвержденных случаев ПМЛ среди более чем 350 тыс. пациентов, принимавших окрелизумаб [24, 25]. При этом большинство из них были связаны с применением предшествующего высокоэффективного препарата (главным образом, натализумаба). Также стоит отметить, что за 11 лет наблюдения лечение окрелизумабом не привело к увеличению ежегодного показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО).

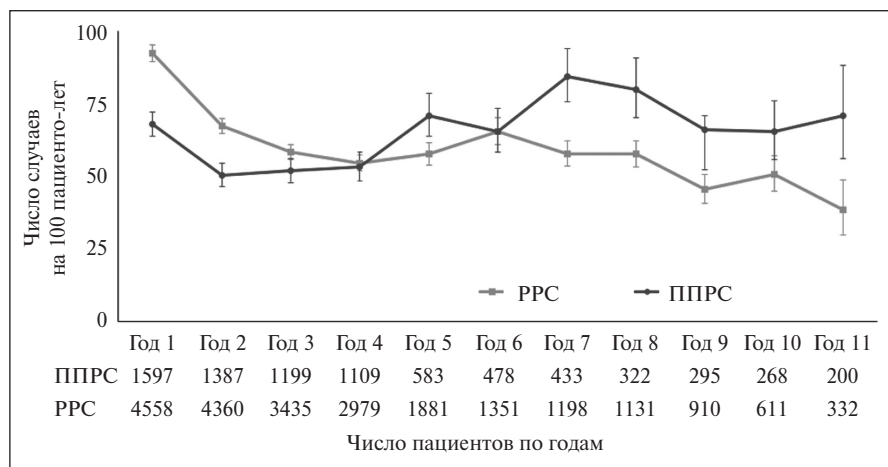


Рис. 3. Частота случаев инфекций у пациентов с РС и ППРС за 11 лет наблюдения, на 100 пациенто-лет, среднее (95% ДИ)

Fig. 3. The incidence of infections among MS and PPMS patients over 11 years of follow-up, per 100 patient-years, mean (95% CI)

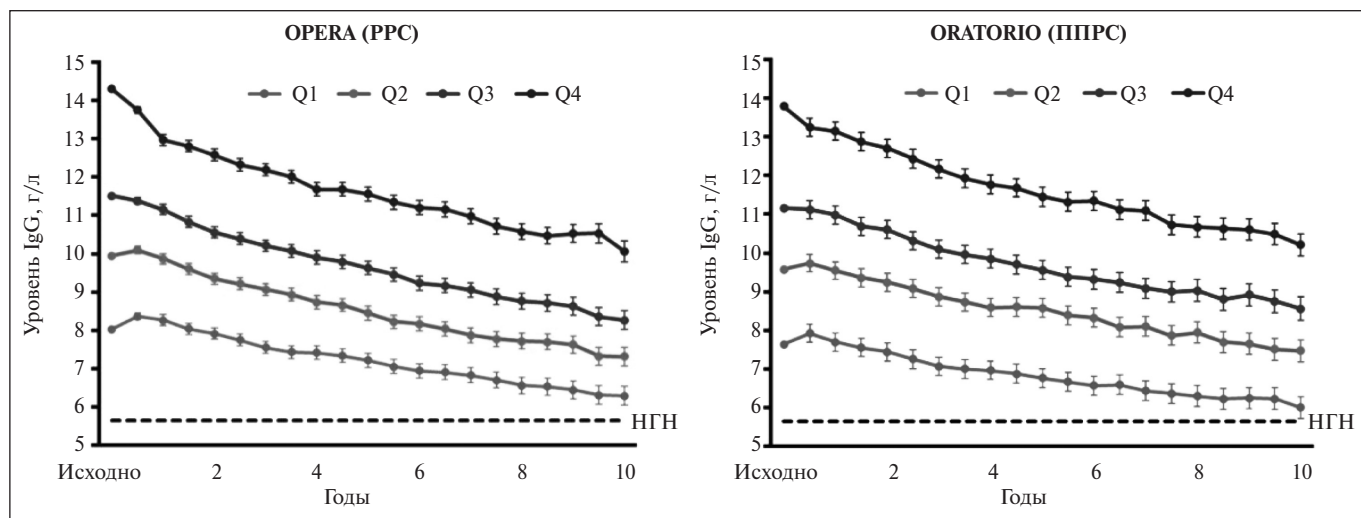


Рис. 4. Уровни IgG (г/л) у пациентов с РС и ППРС за 11 лет наблюдения, среднее (95% ДИ).

Все участники были разделены на 4 группы в зависимости от уровня IgG, где Q1 — пациенты с самым низким исходным уровнем IgG, а Q4 — пациенты с самым высоким исходным уровнем IgG

Fig. 4. IgG levels (g/L) in MS and PPMS patients over 11 years of follow-up, mean (95% CI).

All participants were divided into four groups based on baseline IgG levels: Q1 — patients with the lowest baseline IgG levels, Q4 — patients with the highest baseline IgG levels

Дивозилимаб (исследование MIRANTIBUS)

Относительно недавно для пациентов с РС, проживающих на территории Российской Федерации, появилась еще одна опция из класса высокоэффективной терапии. Дивозилимаб представляет собой афукозилированное гуманизированное мАТ против рецептора CD20, расположенного на поверхности В-клеток. Эффективность и безопасность оригинального российского препарата изучались у пациентов с РС с обострениями в многоцент-

ровом рандомизированном двойном слепом исследовании MIRANTIBUS (n=338) [26]. В группе пациентов, получавших терапию дивозилимабом (n=169), 160 респондентов страдали РРС, тогда как только у 9 пациентов был аВППС, что составило лишь 5,3%.

На сегодняшний день получены результаты двухлетнего исследования (n=308) терапии дивозилимабом в сравнении с терифлуномидом, продемонстрировавшие существенное снижение СЧО — до 0,057 (95% ДИ 0,036–0,090; p=0,0001) и доли пациентов с обострениями (11,2% против 23,1%; p=0,0039) на фоне терапии дивозилимабом. В небольшой группе пациентов с аВППС за 2 года наблюдения не было выявлено ни одного случая обострения [27].

Также продемонстрировано значимое подавление воспаления по данным МРТ: среднее число Gd+ очагов в T1-режиме по данным МРТ составило $0,0 \pm 0,08$ и $1,0 \pm 4,46$ в группах дивозилимаба и терифлуномида соответственно (p<0,0001).

Кроме того, проводилась оценка влияния дивозилимаба на прогрессирование РС. Так, только в 1,8% случаев в группе дивозилимаба за время исследования было зарегистрировано ППИ, при этом стоит отметить, что в когорте пациентов с аВППС не отмечено нарастания балла по EDSS.

При оценке безопасности за 2 года терапии дивозилимабом был выявлен один случай серьезного НЯ (венозной эмболии), не связанного с приемом препарата, с благоприятным клиническим исходом. Наиболее частыми побочными явлениями были инфекции (10,1%), изменения показателей общего анализа крови (32,5%) и инфузионные реакции (9,5%). Случаев ПМЛ, ЗНО или случаев с летальным исходом зарегистрировано не было.

**Профили пациентов,
инструкции к препаратам
и место в клинических
рекомендациях**

В таблице суммированы основные положения в отношении каждого из мАТ к CD20 на основе инструкций к препаратам и данных проведенных клинических исследований. Также отображено место каждого из препаратов в клинических рекомендациях по РС.

Согласно инструкциям к препаратам [7, 8], каждая из обсуждаемых анти-В-клеточных стратегий может быть рассмотрена у пациентов с РРС,

*Сопоставление окрелизумаба и дивозилимаба
Comparison of ocrelizumab and divozilumab*

Характеристика	Окрелизумаб	Дивозилимаб
Тип мАТ	Гуманизированное мАТ против рецептора CD20	Афукозилированное гуманизированное мАТ против рецептора CD20
Страна-изготовитель	Швейцария	Россия
Старт первого КИ	2011 г.	2022 г.
Период наблюдения в КИ	Более 10 лет	2 года
Число пациентов, получивших препарат в рамках КИ	6155	169
Дата регистрации в России	2017 г.	2023 г.
Показания согласно инструкции к препарату [7, 8]	Формы РС с обострениями и активным заболеванием (включая РРС и ВППС с обострениями) ППРС	РРС ВППС с обострениями Системная склеродермия (с 16 лет)
Возраст пациентов согласно инструкции к препарату	18–55 лет	18–65 лет
Максимально возможный балл по EDSS	6,5	6,5
Исследования при других нозологиях	Ревматоидный артрит	Системная склеродермия
Профиль пациентов согласно клиническим рекомендациям (текущая версия от 13.07.2022) [28]	БПРС ВАРС ВППС с обострениями ППРС При оптимальном ответе на другой ПИТРС и риске развития тяжелой инвалидизации При оптимальном ответе на другой ПИТРС и выявлении НЯ, угрожающих жизни пациента	Отсутствует в варианте 2022 г.
Данные о влиянии на уровень сывороточных иммуноглобулинов	Да	Нет, но возможно, учитывая механизм действия препарата
Данные о частоте ТИ, а также случаях ЗНО	Да	Нет, но возможно, учитывая механизм действия препарата
Случаи развития ПМЛ	Без предшествующего назначения натализумаба — только один случай у пациента 78 лет	Нет

Примечание. БПРС — быстропрогрессирующий РС; ВАРС — высокоактивный РС; КИ — клиническое исследование.

в том числе с высокоактивным (ВАРС) и быстро прогрессирующим (БПРС) типом течения, а также с аВПРС, при этом при выборе терапии у пациентов с аВПРС необходимо опираться на доказательную базу лекарственных препаратов в отношении влияния на прогрессирование заболевания. Кроме того, критическим отличием в профиле пациентов является невозможность рассматривать назначение дивозилимаба пациентам с ППРС ввиду отсутствия клинических исследований препарата у данной когорты больных, а соответственно и отсутствия данного показания в инструкции к препарату. Поэтому на сегодняшний день единственным одобренным препаратом для лечения пациентов с ППРС является окрелизумаб.

Сбор данных о НЯ и долгосрочных последствиях лечения анти-В-клеточными препаратами остается приоритетом. На сегодняшний день накоплено достаточно данных за более чем 10-летний период наблюдения о частоте возникновения различных НЯ, в том числе серьезных, за время лечения окрелизумабом [24]. Кроме того, полученные данные о частоте ЗНО, а также случаев развития ПМЛ позволяют рассматривать лечение окрелизумабом как относительно безопасную терапевтическую стратегию у пациентов с РС. Результаты двухлетнего наблюдения лечения дивозилимабом [27] также свидетельствуют об относительной безопасности препарата у пациентов с РС, однако полученные результаты несколько ограничены ввиду небольшого периода наблюдения.

Также выбор препарата должен основываться на коморбидности пациента, в частности наличии другого аутоиммунного заболевания. Так, дивозилимаб продемонстри-

ровал свою эффективность у пациентов с системной склеродермией [8], а окрелизумаб может стать препаратом выбора для пациентов с РС при наличии такой сопутствующей патологии, как ревматоидный артрит [29]. В то же время следует быть осторожными при назначении анти-CD20-терапии пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника [29].

Заключение

Анти-В-клеточная терапия является популярным подходом в лечении РС и рекомендуется для пациентов с его ремиттирующими формами с признаками активности заболевания с целью подавления клинических обострений и воспаления по данным нейровизуализации, что имеет под собой соответствующую доказательную базу. Особого внимания заслуживают прогрессирующие формы РС, для которых проводятся отдельные клинические исследования.

Учитывая данные доказательной медицины и реальной клинической практики более чем за 10 лет, окрелизумаб демонстрирует преимущество перед другими препаратами этого класса, в том числе в отношении его влияния на прогрессирование РС.

Таким образом, тенденция к назначению анти-CD20-терапии пациентам с РС демонстрирует значительный прогресс в области лечения данной аутоиммунной патологии. Увеличение числа клинических исследований и фокус на индивидуализацию терапии открывают новые возможности для улучшения качества жизни пациентов и достижения лучших клинических результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cree BAC, Hartung HP, Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment algorithms. *Curr Opin Neurol*. 2022 Jun 1;35(3):262-70. doi: 10.1097/WCO.0000000000001063
2. 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.
3. Jain RW, Yong VW. B cells in central nervous system disease: diversity, locations and pathophysiology. *Nat Rev Immunol*. 2022 Aug;22(8):513-24. doi: 10.1038/s41577-021-00652-6. Epub 2021 Dec 13.
4. Kee R, Naughton M, McDonnell GV, et al. A Review of Compartmentalised Inflammation and Tertiary Lymphoid Structures in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2022 Oct 17;10(10):2604. doi: 10.3390/biomedicines10102604
5. Moccia M, Ruggieri S, Ianniello A, et al. Advances in spinal cord imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 22;12:1756286419840593. doi: 10.1177/1756286419840593
6. Moccia M, Haider L, Eshaghi A, et al. B Cells in the CNS at Postmortem Are Associated With Worse Outcome and Cell Types in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Nov 10;9(1):e1108. doi: 10.1212/NXI.0000000000001108
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Окрелизумаб. ЛП-№(003473)-(ПГ-РУ)-201023. [Instructions for medical use of the medicinal product Ocrelizumab. LP-No. (003473)-(RG-РУ)-201023 (In Russ.)].
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дивозилимаб. ЛП-№(002035)-(ПГ-РУ)-100325. [Instructions for medical use of the medicinal product Divosilimab. LP-No. (002035)-(RG-РУ)-100325 (In Russ.)].
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Офатумумаб. ЛП-№(001332)-(ПГ-РУ)-060923. [Instructions for medical use of the medicinal product Ofatumumab. LP-No. (001332)-(RG-РУ)-060923 (In Russ.)].
10. Comi G, Bermel R, Bar-OR A, et al. A multicentre, open label, single-arm, phase 3b study (CONSONANCE) to assess the effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with primary and secondary progressive multiple sclerosis: year-1 interim analysis (P1-1.Virtual) *Neurology. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2022;98(18 Suppl).
11. 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.
12. Hauser S, Kappos L, Filippi M, et al. 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-term Efficacy and Safety Clinical Trial Data (S31.005) *Neurology. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2024;102(17 Suppl 1).
13. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):998-1009. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30342-2. Epub 2020 Oct 29. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):e1. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30437-3
14. Juanatey A, Blanco-Garcia L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018 Jun 16;66(12):423-33.
15. 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.
16. Бойко АН, Давыдовская МВ, Хачанова НВ и др. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):16-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25 [Boyko AN, Davydovskaya MV, Khachanova NV, et al. Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):16-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25 (In Russ.)].
17. 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
18. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14-24. doi: 10.1002/ana.21079
19. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintore M, et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 Oct;15(10):1195-205. doi: 10.1177/1352458509106937. Epub 2009 Sep 29.
20. Tur C, Montalban X, Tintore M, et al. Interferon β -1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol*. 2011 Nov;68(11):1421-7. doi: 10.1001/archneurol.2011.241
21. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460-71. doi: 10.1002/ana.21867
22. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8. Epub 2016 Jan 28. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):254. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30042-9
23. 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.
24. Derfuss T, Bermel R, Lin CJ, et al. Long-term analysis of infections and associated risk factors in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab: pooled analysis of 13 interventional clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024 Oct 8;17:17562864241277736. doi: 10.1177/17562864241277736
25. Данные компании Roche. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Available at: <https://www.ocrelizumabinfo.global/en/home-page/safety-topics/progressive-multifocal.html#narratives> (accessed 08.04.2025).
26. Бойко АН, Алифиров 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 плацебоконтролируемого 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, Lukashevich IG, et al. Efficacy and safety of antiCD20 monoclonal antibody divozilimab during 48-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebocontrolled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):43-52. doi: 10.17116/jnevro202312307243 (In Russ.)].
27. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):86-96. doi: 10.17116/jnevro202412404186 [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Long-term efficacy and safety of divozilimab during 2-year treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):86-96. doi: 10.17116/jnevro202412404186 (In Russ.)].
28. Клинические рекомендации по рассеянному склерозу, утвержденные Минздравом России, версия 13.07.2022. [Clinical guidelines for multiple sclerosis, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, version 13.07.2022 (In Russ.)].
29. Konen FF, Möhn N, Witte T, et al. Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev*. 2023 May;22(5):103312. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103312. Epub 2023 Mar 15.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

23.03.2025 / 18.06.2025 / 19.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Рош». 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 Roche. 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>

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

Роговский С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>