

Окрелизумаб в терапии рассеянного склероза: опыт реальной клинической практики Ярославской области



Касаткин Д.С., Киселева Е.В., Степанов И.О., Спирина Н.Н.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль
Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Наиболее значимые результаты в отношении эффективности при ремиттирующем рассеянном склерозе (РС), а также при первично-прогрессирующем РС показаны для препарата окрелизумаб. Несмотря на значительную роль рандомизированных клинических исследований в изучении лекарственного препарата, накопление опыта реальной клинической практики применения окрелизумаба расширяет представление о значении препарата для лечения РС.

Цель исследования – изучение применения окрелизумаба у пациентов с РС, проживающих в Ярославской области, а также иммунологических предикторов эффективности окрелизумаба.

Материал и методы. В исследование включены данные 107 пациентов с диагнозом РС по критериям МакДональда 2017 г. (33 мужчин и 74 женщин; медианный возраст – 42,1 [34,5; 49,7] года), длительностью заболевания 10,3 [6,7; 16,9] года и продолжительностью терапии до начала применения окрелизумаба 36,6 [25,9; 47,8] мес. Проведен анализ эффективности и безопасности терапии в течение 24 мес терапии.

Результаты. Установлено значимое снижение частоты обострений за 24 мес терапии в общей когорте пациентов с 0,53 до 0,10 в год ($Z=4,06$; $p<0,001$), а МРТ-активности – с 1,38 до 0,09 нового очага на T2-изображениях в год ($Z=3,88$; $p<0,001$). Общій показатель NEDA-3 в течение 24 мес терапии составил 76,64%. Показано, что уровень CD19⁺ выше 20 кл/мл перед второй инфузией препарата может свидетельствовать о появлении активности заболевания в следующие 18 мес.

Заключение. Полученные данные подтверждают трехлетнюю эффективность и безопасность окрелизумаба. Показано положительное влияние лечения на статус NEDA-3.

Ключевые слова: рассеянный склероз; вторично-прогрессирующее течение; окрелизумаб; NEDA-3; проспективное исследование

Контакты: Дмитрий Сергеевич Касаткин; dskasatkin@gmail.com

Для цитирования: Касаткин Д.С., Киселева Е.В., Степанов И.О., Спирина Н.Н. Окрелизумаб в терапии рассеянного склероза: опыт реальной клинической практики Ярославской области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2026;18(1):57–64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-1-57-64>

Ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: real-world clinical practice experience in the Yaroslavl region

Kasatkin D.S., Kiseleva E.V., Stepanov I.O., Spirina N.N.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl
5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

The most significant results in terms of efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) and primary progressive MS have been demonstrated for the drug ocrelizumab. Despite the significant role of randomised clinical trials in the study of the drug, the accumulation of experience in the real-world clinical practice of using ocrelizumab broadens the understanding of the drug's importance in the treatment of MS.

Objective: to investigate the use of ocrelizumab in patients with MS living in the Yaroslavl region, as well as immunological predictors of ocrelizumab efficacy.

Material and methods. The study included data from 107 patients diagnosed with MS according to the 2017 McDonald criteria (33 men and 74 women; median age – 42.1 [34.5; 49.7] years), with a disease duration of 10.3 [6.7; 16.9] years, and duration of therapy prior to starting ocrelizumab of 36.6 [25.9; 47.8] months. The efficacy and safety of therapy were analysed over 24 months of treatment.

Results. A significant reduction in the frequency of exacerbations over 24 months of therapy was observed in the overall cohort of patients, from 0.53 to 0.10 per year ($Z=4.06$; $p<0.001$), and in MRI activity – from 1.38 to 0.09 new lesions on T2 images per year ($Z=3.88$; $p<0.001$). The overall NEDA-3 rate over 24 months of therapy was 76.64%. It has been shown that a CD19⁺ level above 20 cells/ml before the second infusion of the drug may indicate the onset of disease activity in the following 18 months.

Conclusion. The data obtained confirm the three-year efficacy and safety of ocrelizumab. The treatment has been shown to have a positive effect on NEDA-3 status.

Keywords: multiple sclerosis; secondary progressive MS; ocrelizumab; NEDA-3; prospective study.

Contact: Dmitry Sergeevich Kasatkin; dskasatkin@gmail.com

For citations: Kasatkin DS, Kiseleva EV, Stepanov IO, Spirina NN. Ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: real-world clinical practice experience in the Yaroslavl region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2026;18(1):57–64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-1-57-64>

В течение последних лет препараты, вызывающие деплецию клеток, несущих CD20, являются одним из доминирующих направлений в терапии рассеянного склероза (РС) [1]. Механизм действия анти-CD20 моноклональных антител состоит в деплеции CD20-клеток двумя механизмами — через систему комплемента (CDC) или через механизмы клеточной токсичности (ADCC). Наиболее значительным внешним проявлением использования препаратов является почти полное истощение пула В-лимфоцитов (CD19⁺), которое происходит к двум неделям после приема первой дозы с последующим длительным сохранением низкого или нулевого их уровня [2].

На настоящий момент в качестве патогенетической терапии РС в мире зарегистрировано четыре препарата, относящихся к этой группе: окрелизумаб, офатумумаб, ублитуксимаб, дивозилимаб; при этом все они относятся к высоко вероятно эффективным препаратам, изменяющим течение РС (ПИТРС).

Важно отметить, что окрелизумаб (Окревус) является наиболее изученной молекулой со значительным количеством накопленной информации как в рамках клинических исследований, так и при продолженном наблюдении после них. В качестве показаний для применения препарата выступают ремиттирующие формы РС, в том числе при наличии вторичного прогрессирования, а также первично-прогрессирующий РС (ППРС), в отличие от других препаратов группы [3].

Несмотря на значительную роль рандомизированных клинических исследований в формировании представления о лекарственном препарате, накопление опыта реальной клинической практики применения окрелизумаба существенно расширяет представление о месте препарата в стратегии лечения РС [4]. В оригинальном исследовании OPERA препарат назначался либо наивным пациентам, либо пациентам, получавшим интерфероны бета и глатирамера ацетат [5], что не вполне соответствует текущей популяции пациентов, нуждающихся в анти-CD20 терапии.

Отдельный интерес представляет использование окрелизумаба в когорте пациентов, имевших признаки прогрессирования на фоне предыдущей терапии или установленный диагноз «вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) с обострениями».

Для популяции пациентов в Российской Федерации опубликованные данные о применении окрелизумаба ограничены; в частности, в 2019 и 2020 гг. были опубликованы две статьи, описывающие первый опыт использования препарата (32 и 52 пациента соответственно, срок наблюдения — 1 год) [6, 7].

Цель исследования — изучение реальной клинической практики применения препарата окрелизумаб (Окревус) для популяции пациентов с РС Ярославской области в период с 2020 по 2025 г., а также уточнение иммунологических предикторов эффективности окрелизумаба.

Материал и методы. Проспективное наблюдательное одноцентровое исследование проведено на базе Научно-образовательного центра демиелинизирующих заболеваний ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (клиническая база — ГУЗ ЯО «Клиническая больница №2»). Исследование было одобрено комитетом по этике ГУЗ ЯО «Клиническая больница №2» в 2021 г. В исследование включались пациенты с уста-

новленным диагнозом РС по критериям МакДональда 2017 г. [8], получившие не менее 5 инфузий (24 мес терапии) препарата окрелизумаб (Окревус; Roche, Швейцария) в период с февраля 2021 г. по июль 2025 г., давшие информированное согласие на обработку данных в обезличенном виде. Пациенты оценивались каждые 6 мес на предмет наличия обострений, активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), смены терапии и ее причин, а также изменения неврологического статуса по Расширенной шкале оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [9]. В финальный анализ включены данные о пациентах, получивших 5 инфузий (24 мес). Оценивалось достижение статуса NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity), что включало в себя отсутствие активности на МРТ, отсутствие клинических рецидивов и отсутствие прогрессирования по EDSS [10]. Для пациентов с ППРС оценивался показатель NEPAD (No Evidence of Progression or Active Disease), определяемый как отсутствие подтвержденного прогрессирования в сочетании с отсутствием активности на МРТ [11]. Клиническая активность определялась как любой новый неврологический симптом, не связанный с лихорадкой или инфекцией, продолжающийся не менее 24 ч и сопровождающийся новыми неврологическими признаками [9]. Прогрессирование инвалидизации определялось как увеличение EDSS на 1,0 или 0,5 (или больше) по сравнению с исходным уровнем EDSS 4,0–5,0 и 5,5 или выше соответственно [12]. МРТ-активность определялась как появление новых либо увеличение в объеме имеющихся очагов на МРТ в T2-режиме или появление очагов, накапливающих контраст, на МРТ в T1-режиме, проводимой ежегодно, по сравнению с результатами исходной МРТ, проведенной в течение первых 6 мес. Под субоптимальным ответом на терапию понималось наличие активности по данным МРТ или клинической активности на фоне терапии, под неэффективностью — наличие МРТ-активности и клинической активности; оба показателя оценивались начиная с 6-го месяца после старта терапии.

В связи с особенностями субпопуляций пациентов, получающих терапию окрелизумабом, нами были выделены группы в зависимости от течения заболевания и особенностей предыдущего лекарственного анамнеза: группа 1 — пациенты с ремиттирующим течением РС, переведенные с платформенной терапии; группа 2 — пациенты с ВПРС с обострениями, переведенные с платформенной терапии; группа 3 — пациенты с ремиттирующим течением РС, переведенные с натализумаба; группа 4 — пациенты с ППРС.

Окрелизумаб назначался в соответствии с инструкцией к препарату: первый цикл 600 мг назначался в виде двух отдельных внутривенных инфузий по 300 мг с интервалом в 2 нед; последующие циклы назначались в виде одной внутривенной инфузии 600 мг каждые 6 мес. Реакции, связанные с инфузией, включали все симптомы и события, возникшие во время или в течение 24 ч после инфузии (в больнице или дома), и классифицировались как легкие, умеренные, тяжелые или угрожающие жизни в соответствии с Общими терминологическими критериями неблагоприятных событий версии 5.0.

Для части пациентов дополнительно было проведено исследование субпопуляций лимфоцитов (CD19⁺; CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺) до начала терапии, непосредственно после инфузии и через 6 мес (за 1–2 нед до следующего

введения) методом иммунофенотипирования (проточная цитофлюориметрия, безотмывочная технология). Забор проводился до 10 часов утра, использовались пробирки с ЭДТА, клетки инкубировались с набором моноклональных антител, меченных флуоресцентными красителями для идентификации клеток-мишеней (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ проводился при помощи онлайн-ресурса <https://stattech.ru/> и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), использовались методы описательной статистики. Для количественных переменных с распределением, не отличающимся от нормального, рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для описания количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального, использовали медиану и интерквартильный размах (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп были применены методы непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 , критерий знаков Z), для данных иммунофенотипирования дополнительно проводился ROC-анализ.

Результаты. Всего на 01.07.2025 в Центре получают терапию окрелизумабом 142 пациента, в анализ включены данные 107 пациентов (33 мужчины, 74 женщины), медианный возраст – 42,1 [34,5; 49,7] года, длительность заболевания – 10,3 [6,7; 16,9] года, продолжительность терапии до начала лечения окрелизумабом – 36,6 [25,9; 47,8] мес. Остальные пациенты на момент проведения анализа не достигли срока использования окрелизумаба в 24 мес, в связи с чем в итоговый анализ включены не были.

Основные демографические данные на момент включения в исследование представлены в табл. 1.

В целом в популяции медианный возраст составил более 35 лет, при этом группы с прогрессирующим течением были несколько старше (в среднем на 7–8 лет), что отражает тенденцию к назначению препарата пациентам молодого и среднего возраста. Пациенты с ремиттирующей формой РС, даже в случае наличия вторичного прогрессирования (группы 1 и 2), имели активное течение – частота обострений составляла 59 и 72% соответственно, при этом наблюдалась высокая активность по данным МРТ (70 и 82%). Среди пациентов, переведенных с терапии натали-

зумабом (группа 3), активность закономерно была ниже (около 27% – с обострениями и активностью по данным МРТ), что подтверждает факт перевода не только по причине безопасности, но и при субоптимальном ответе. Пациенты с первично-прогрессирующим течением (группа 4) не имели опыта терапии ПИТРС до назначения окрелизумаба. Следует отметить, что широкое использование препарата в Центре началось после его включения в федеральную программу высокотехнологичных нозологий в 2020 г., динамика назначений по годам: +37 в 2021 г., +36 в 2022 г., +28 в 2023 г., +34 в 2024 г. и +7 в 2025 г.

Через 24 мес терапии отмечалось значимое снижение частоты обострений во всей когорте пациентов с 0,53 до 0,10 в год ($Z=4,06$; $p<0,001$), при этом число пациентов с обострениями за указанный период составило 8,41%. Аналогичным образом отмечалось значимое снижение числа новых очагов по данным МРТ при оценке после пятой инфузии препарата – с 1,38 до 0,09 в год ($Z=3,88$; $p<0,001$), суммарно только 6,54% пациентов имели активность на МРТ в течение 2 лет наблюдения. С учетом наличия у 12,15% пациентов прогрессирования за данный промежуток времени, общий показатель NEDA-3 составил 76,64% (рис. 1).

В когорту пациентов с признаками вторичного прогрессирования процесса на фоне терапии было включено 27 пациентов, получивших не менее пяти введений окрелизумаба, демографические характеристики приведены в табл. 1. Четырнадцать человек были переведены с интерферонов, в том числе четыре – с пегилированного интерферона, пять – с терифлуномида, четыре – с натализумаба, три – с глатирамера ацетата. За 24 мес частота обострений в этой группе значимо снизилась с 0,73 до 0,06 ($Z=2,66$; $p=0,007$), МРТ-активность – с 2,27 до 0,20 очага в год ($Z=2,77$; $p=0,006$). Важным ожидаемым от терапии эффектом было установление меньшей степени прогрессирования или стабилизация процесса. В итоге медианный балл EDSS в группе в конце наблюдения был несколько выше – 6,0 [6,0; 6,5], что в среднем составило +0,13 балла. При этом только у пяти пациентов была отмечена отрицательная динамика балла EDSS (на 0,5). Общий показатель NEDA-3 за 2 года составил 77,8% (рис. 2).

Таблица 1. Демографические характеристики выборки пациентов

Table 1. Demographic characteristics of the patient sample

Характеристика	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=50)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=11)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	44,1 [38,2; 52,9]	42,5 [33,7; 49,5]	39,8 [34,5; 42,1]	49,0 [35,1; 56,3]
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	13,6 [8,8; 18,1]	10,2 [6,3; 18,0]	8,7 [5,9; 15,7]	9,8 [4,2; 11,8]
Длительность терапии ПИТРС, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	97,8 [57,8; 139,7]	80,8 [30,1; 112,0]	81,9 [56,9; 134,2]	0
Число обострений за последний год, $M \pm SD$	0,7 \pm 0,6	1,0 \pm 0,7	0,3 \pm 0,5	0
Доля пациентов с обострениями за год, %	59,2	72,0	27,8	0
Доля пациентов с новыми очагами на МРТ в T2-режиме за год, %	70,4	82,0	27,8	11,1
Доля пациентов с очагами, накапливающими контраст, на МРТ в T1-режиме за год, %	33,3	54,0	21,1	0
Уровень инвалидизации по EDSS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [5,5; 6,5]	4,5 [3,1; 5,5]	4,0 [2,7; 5,3]	5,5 [5,5; 6,0]

Когорта пациентов с субоптимальным ответом или неэффективностью терапии умеренно вероятно эффективными (УВЭ) ПИТРС, в том числе модуляторами S1P-рецепторов (группа 2), составила 50 человек, демографические характеристики приведены в табл. 1. Большинство пациентов были переведены с короткодействующих интерферонов

(n=15) и пэгинтерферона (n=15), остальные – с глатираме-ра ацетата (n=6), терифлуномида (n=5), финголимода (n=3), понесимода (n=2) и диметилфумарата (n=1). За указанный период наблюдения частота обострений снизилась с 0,80 до 0,08 в год (Z=3,25; p=0,001), число новых очагов на МРТ в T2-режиме – с 2,08 до 0,08 в год (Z=3,88; p<0,001).

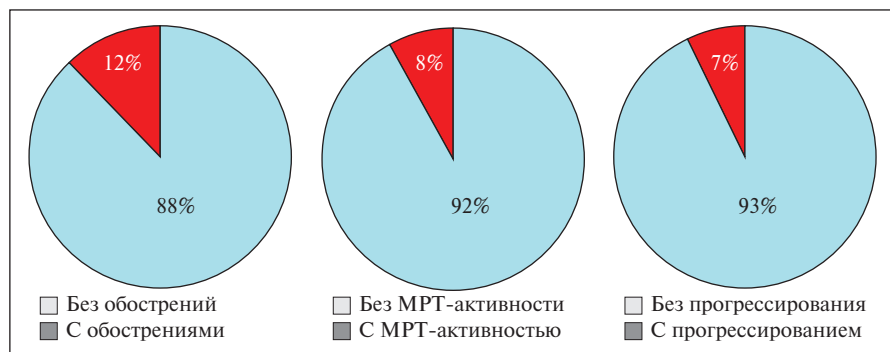


Рис. 1. Компоненты NEDA-3 у пациентов на фоне терапии окрелизумабом в течение 24 мес (общая когорта, n=107)

Fig 1. NEDA-3 components in patients receiving ocrelizumab therapy for 24 months (total cohort, n=107)

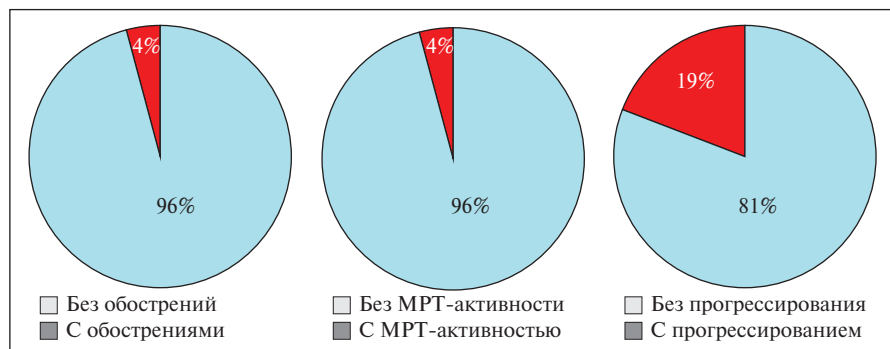


Рис. 2. Компоненты NEDA-3 у пациентов на фоне терапии окрелизумабом в течение 24 мес (ВППС с обострениями, переключение с других ПИТРС; n=27)

Fig 2. NEDA-3 components in patients receiving ocrelizumab therapy for 24 months (secondary progressive MS with exacerbations, switching from other DMTs; n=27)

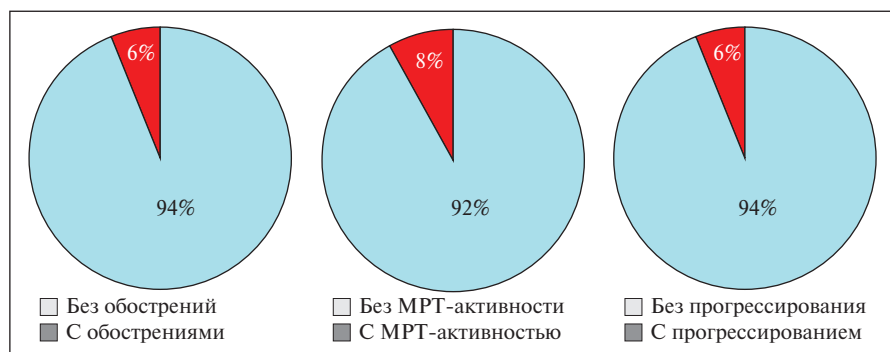


Рис. 3. Компоненты NEDA-3 у пациентов на фоне терапии окрелизумабом в течение 24 мес (ремиттирующее течение, переключение с УВЭ ПИТРС вследствие неэффективности; n=50)

Fig 3. NEDA-3 components in patients receiving ocrelizumab therapy for 24 months (remitting course, switching from Moderate Efficacy DMTs due to ineffectiveness; n=50)

Балл EDSS в конце наблюдения составил 4,0 [2,5; 5,0], что в среднем ниже исходного на 0,26 балла: у трех пациентов отмечено увеличение балла на 1,0, у 16 – регресс на 0,5–1 балл, у 31 – уровень инвалидизации остался неизменным. Достижение статуса NEDA-3 в этой группе составило 82,0% (рис. 3).

Группа 3 в текущем исследовании состояла из 19 пациентов, переключенных с натализумаба по различным причинам: в семи случаях – из-за высокого риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, в шести – из-за субоптимального ответа и в шести – из-за неэффективности терапии. За 24 мес частота обострений незначительно снизилась с 0,28 до 0,11 в год (Z=0,75; p=0,449), активность по МРТ – с 0,28 до 0,06 (Z=1,22; p=0,220). При этом важно отметить, что активность после переключения наблюдалась как в первые 6 мес, так и в более поздний период и не различалась в зависимости от причины переключения (эффективность или безопасность). Общий показатель NEDA-3 в этой группе составил 63,1% (рис. 4).

В группу 4 текущего исследования были включены пациенты с ПППС, всего 11 человек, демографические характеристики приведены в табл. 1. Пациенты до начала терапии окрелизумабом по объективным причинам не получали патогенетической терапии. В течение 24 мес терапии прогрессирование заболевания на 0,5 балла по EDSS наблюдалось у трех пациентов, на 1,0 балла – у одного, остальные семь пациентов имели стабильное состояние, МРТ-активность за время терапии не отмечалась. Достижение статуса NEPAD составило 63,6%.

При сопоставлении группы с ВППС (группа 1) и других двух групп – пациентов с неэффективностью терапии УВЭ ПИТРС (группа 2) и переключенных с натализумаба (группа 3) – было установлено отсутствие значимых различий по уровню NEDA-3: группа 1 – 77,8%, группа 2 – 82,0% и группа 3 – 63,1% ($\chi^2=2,777$; p=0,250). Сопоставление отдельных

составляющих NEDA-3 также не выявило различий, однако прогрессирование в группе 1 умеренно значимо отличалось от группы 2 ($\chi^2=4,404$; $p=0,036$), что, в целом, закономерно с учетом базовой разницы по данному показателю в указанных группах.

Наиболее часто регистрировались нежелательные явления, связанные с инфузией (головная боль, тахикардия, диспноэ): легкие – у 12 (18%) пациентов, умеренные – у 16 (24%); преимущественно они наблюдались в течение первого введения. Тяжелых реакций отмечено не было. Среди зафиксированных инфекционных событий было четыре эпизода инфекции мочевыводящих путей (6,0%), одна вирусная пневмония (1,5%); ни одно из них не достигло степени серьезного. Из прочих нежелательных явлений отмечалось увеличение спастичности через несколько недель после инфузии – у четырех человек (6,0%), что в одном из случаев привело к смене терапии.

Выбывание из когорты после достижения 24 мес терапии отмечалось в трех группах: в группе 1 – три человека (одна в связи с беременностью, один в связи с достижением балла EDSS 7,0 и отказом от терапии, один по причине плохой переносимости терапии – выраженная спастичность до

2 мес после инфузии); в группе 2 – два человека (оба в связи с достижением балла EDSS 7,0); в группе 3 – нет выбывших; в группе 4 – одна пациентка (в связи с беременностью).

При исследовании субпопуляций лимфоцитов установлено, что в группе в целом исходно имелись нормальные показатели уровня В-клеток ($CD19^+$) – 358,9 (Ме 257 [169; 419]) кл/мл; Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) – 1036,0 (Ме 893 [664; 1279]) кл/мл, Т-киллеров – 558,8 (Ме 496 [331; 672]) кл/мл. После первого введения препарата наблюдалось закономерное снижение содержания В-клеток до нулевого уровня у всех пациентов, при этом уровень Т-лимфоцитов значимо не различался и составил 963,0 (Ме 853 [654; 1121]) и 498,7 (Ме 389 [237; 589]) кл/мл соответственно. Следующее исследование проводилось за 1–2 нед до инфузии окрелизумаба, при этом выявлялась репопуляции В-клеток – 9,21 (Ме 5 [2; 10]) кл/мл при относительно неизменных показателях Т-клеток – 901,8 (Ме 811 [662; 1118]) и 517,5 (Ме 494 [362; 603]) кл/мл соответственно (рис. 5).

Для поиска потенциальных предикторов эффективности окрелизумаба было проведено сравнение показателей репопуляции клеток в когортах, сохранявших и не сохранявших NEDA-3 в течение следующих 18 мес после второй инфузии (с 6-го до 24-го месяца). Все исследованные показатели на исходном этапе не имели различий в группах с оптимальным и неоптимальным ответом. В когорте с оптимальным ответом перед второй инфузией средние показатели составили для $CD19^+$ 6,0 (Ме 5 [0; 9]) кл/мл, что было значимо меньше ($U=355,5$; $z=-2,530$; $p=0,011$), чем в группе с неоптимальным ответом – 14,1 (Ме 7 [4; 14]) кл/мл. Значения уровня $CD3^+CD4^+$ значимо не различались – 897,8 (Ме 788 [650; 1221]) и 908,2 (Ме 836 [706; 1037]) кл/мл соответственно. Показатель, отражающий количество цитотоксических Т-лимфоцитов $CD3^+CD8^+$, был несколько выше в когорте с неоптимальным ответом – 569,0 (Ме 540 [429; 664]) кл/мл по сравнению с оптимальным – 484,6 (Ме 463 [302; 572]) кл/мл, однако не достиг степени значимости (рис. 6).

При анализе данных в зависимости от популяции пациентов (табл. 2) было установлено сохранение выявленной закономерности в отношении меньшей репопуляции В-клеток при наличии последующей эффективности терапии в когорте пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС ($U=355,5$; $z=-2,530$; $p=0,011$), но не в когорте ППРС (см. табл. 2). Предварительно выявленная закономерность, касающаяся более высокого уровня $CD3^+CD8^+$ у пациентов с неоптимальным ответом в отдельных когортах, не подтвердилась.

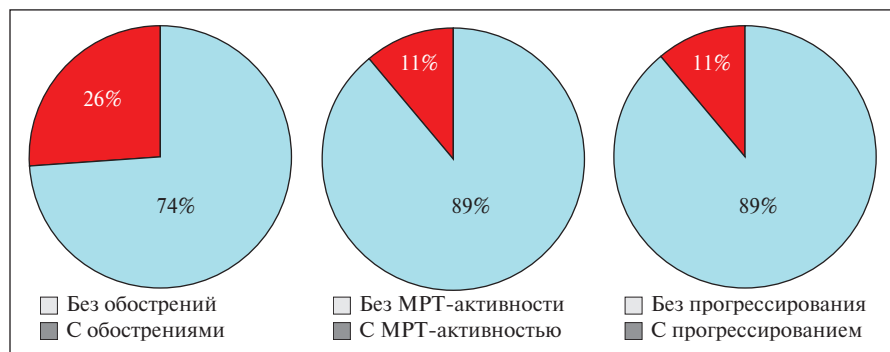


Рис. 4. Компоненты NEDA-3 у пациентов на фоне терапии окрелизумабом в течение 24 мес (переключение с натализумаба; $n=19$)

Fig. 4. NEDA-3 components in patients receiving ocrelizumab therapy for 24 months (switching from natalizumab; $n=19$)

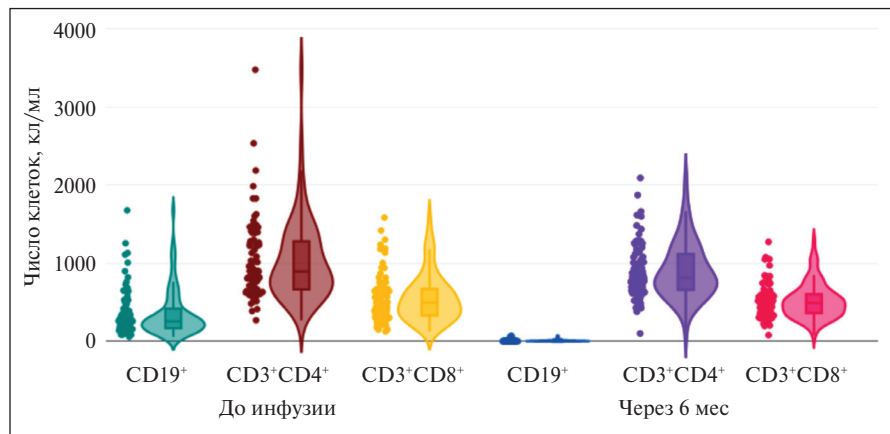


Рис. 5. Динамика субпопуляций лимфоцитов перед инфузией окрелизумаба и после репопуляции через 6 мес ($n=77$)

Fig. 5. Dynamics of lymphocyte subpopulations before ocrelizumab infusion and after repopulation after 6 months ($n=77$)

Для поиска критического значения уровня В-клеток перед выполнением инфузии был проведен ROC-анализ (площадь под кривой – 0,684), который показал, что за уровень, потенциально свидетельствующий о последующем неоптимальном ответе, может быть принято значение 20 кл/мл; если значение выше, риск развития активности по МРТ и/или клинического обострения в последующие

18 мес существенно выше. Чувствительность составила 73%, специфичность – 79%.

Обсуждение. Назначение окрелизумаба пациентам с РРС с признаками начинающегося прогрессирования и установленного вторичного прогрессирования является одной из возможных опций в случае сохранения у них клинической и/или МРТ-активности [13]. По результатам на-

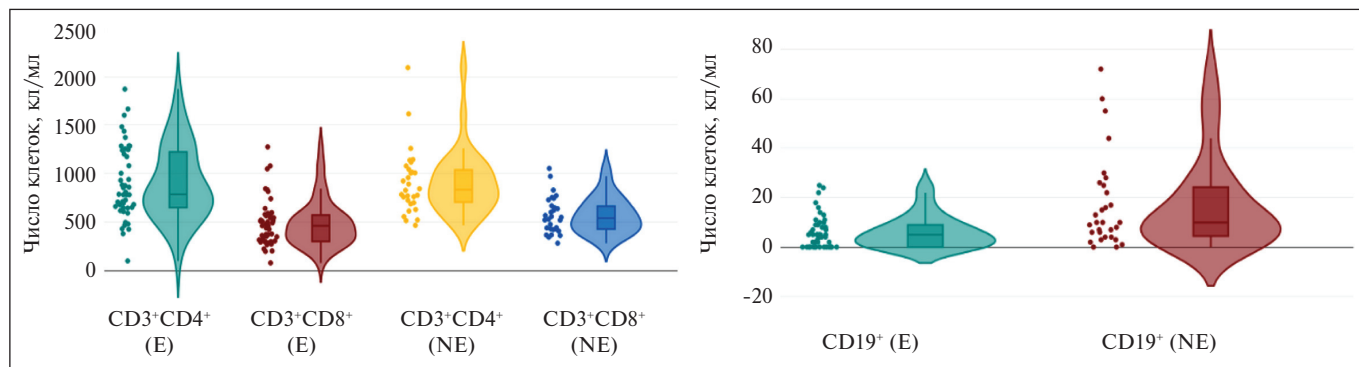


Рис. 6. Репопуляция лимфоцитов перед инфузией окрелизумаба во время визита на 6-м месяце в когорте оптимального (E) и неоптимального (NE) ответа (n=77)

Fig. 6. Lymphocyte repopulation prior to ocrelizumab infusion during the 6-month visit in the optimal (E) and non-optimal (NE) response cohorts (n=77)

Таблица 2. Динамика субпопуляций лимфоцитов до инфузии окрелизумаба и через 6 мес после ее проведения в когортах оптимального и неоптимального ответа (n=77)

Table 2. Dynamics of lymphocyte subpopulations before ocrelizumab infusion and 6 months after infusion in the optimal and suboptimal response cohorts (n=77)

Группа	Количество лимфоцитов по субпопуляциям					
	CD19 ⁺	до инфузии CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	перед инфузией в 6 мес CD19 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺
<i>Общая когорта</i>						
РРС + ВПРС:						
среднее	381,7	1065,7	571,3	9,4	910,4	524,0
Ме [25-й; 75-й перцентили]	269 [181; 477]	923 [664; 1385]	498 [351; 703]	5 [2; 10]	828 [662; 1138]	494 [362; 598]
ППРС:						
среднее	162,5	779,8	451,5	7,1	827,7	461,8
Ме [25-й; 75-й перцентили]	132 [113; 208]	744 [656; 886]	437 [312; 569]	7 [3; 10]	780 [664; 902]	469 [270; 628]
<i>Данные по пациентам, имевшим NEDA в промежутке 6–24 мес</i>						
РРС + ВПРС (NEDA-3+):						
среднее	330,37	997,2	522,4	6,0	902,2	501,3
Ме [25-й; 75-й перцентили]	252 [177; 350]	821 [641; 1279]	444 [300; 670]	5 [0; 9]	811 [650; 1221]	464 [324; 583]
ППРС (NEDA-3+):						
среднее	164,25	709,5	368,5	6,2	849,7	305,7
Ме [25-й; 75-й перцентили]	158 [114; 208]	719 [625; 803]	353 [287; 434]	7 [5; 8]	747 [651; 945]	254 [218; 342]
<i>Данные по пациентам, не соответствовавшим NEDA в промежутке 6–24 мес</i>						
РРС + ВПРС (NEDA-3-):						
среднее	453,2	1173,5	643,5	14,5	933,2	564,5
Ме [25-й; 75-й перцентили]	333 [240; 642]	1034 [815; 1398]	571 [422; 756]	7 [4; 14]	892 [712; 1081]	530 [428; 655]
ППРС (NEDA-3-):						
среднее	153,4	781,6	468,4	7,8	738,4	535,2
Ме [25-й; 75-й перцентили]	124 [118; 141]	715 [632; 884]	484 [304; 586]	7 [4; 10]	779 [522; 844]	621 [428; 649]

шего исследования, в группе пациентов с ВППС на фоне терапии окрелизумаб в течение 24 мес статус NEDA-3 был достигнут у 77,8% пациентов. Однако медиана балла EDSS в данной группе продемонстрировала небольшой рост до 6,0 [6,0; 6,5] балла. Важно отметить, что имеются популяционные данные о том, что использование окрелизумаба и при более высоком уровне инвалидизации (свыше 6,5) может иметь положительный эффект в виде замедления прогрессирования [14], поэтому пациенты с продолжающимся прогрессированием, но со снижением его скорости, вероятно, могут продолжить использование препарата и в дальнейшем.

В группе пациентов, имеющих субоптимальный ответ или неэффективность терапии УВЭ ПИТРС, NEDA-3 составила 82%, что несколько выше, чем данные оригинального рандомизированного исследования (47%) и данные итальянского регистра (64%) [15], однако сопоставимо с таковыми (84%) для данных турецкого исследования 2024 г. [16].

Переключение пациентов с высоким титром антител к JC-вирусу с терапии натализумабом на окрелизумаб является одним из вариантов тактики для снижения риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [17]. Помимо этого, смена терапии возможна при наличии активности или при появлении признаков прогрессирования на фоне терапии натализумабом [18]. В группе пациентов, переключенных с натализумаба, общий показатель NEDA-3 составил 63,1%, что несколько ниже, чем в других исследованиях (92%) [19, 20].

Окрелизумаб является единственным на данный момент препаратом с доказанной эффективностью, зарегистрированным для терапии первично-прогрессирующей формы РС [3]. У пациентов с ПППС в нашей выборке достижение показателя NEDA через 24 мес терапии составило 63,6%, что несколько ниже данных других наблюдательных исследований (72,5%) [21]; это, вероятно, связано с относительно поздним назначением терапии и более высоким уровнем инвалидизации в нашем случае.

Доля пациентов, имеющих легкие и умеренные инфузионные реакции, в общей выборке составила 42%, что было сопоставимо с таковой в основных клинических исследованиях (ORATORIO – 39,9%, OPERA 1 – 30,7%, OPERA 2 – 37,6%) [22] и было выше, чем в других наблюдательных исследованиях [19, 23]. Оценка безопасности и переноси-

мости терапии в реальной клинической практике имеет значительные ограничения, в частности, имеются трудности с установлением числа перенесенных инфекционных заболеваний [24], но, несмотря на это, был выявлен сопоставимый спектр нежелательных явлений: общая доля пациентов с нежелательными явлениями составила 55,2%.

В группе больных с оптимальным ответом на терапию уровень CD19⁺ перед второй инфузией был значимо ниже, чем у пациентов с неоптимальным ответом, также выявлена закономерность, касающаяся меньшей репопуляции В-клеток в когорте пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС при наличии последующей эффективности терапии в данной группе. С помощью ROC-анализа был определен прогностически благоприятный уровень В-клеток перед второй инфузией, который составил 20 кл/мл и ниже. Если значение выше, риск развития активности по данным МРТ и/или клинического обострения в последующие 18 мес существенно повышается.

Заключение. Полученные в ходе данного одноцентрового проспективного наблюдательного исследования данные подтверждают краткосрочную (трехлетнюю) эффективность, переносимость и безопасность окрелизумаба, в том числе и в ранее мало описанных когортах – среди пациентов с признаками вторичного прогрессирования, а также после переключения с натализумаба. В отличие от предыдущих, в данном исследовании представлены данные по достижению статуса NEDA-3, недоступные в других реальных исследованиях на российской популяции, а также более длительный период наблюдения. Эффективность использования окрелизумаба очевидна для всех категорий пациентов, от «наивных» до тех, кто переходит на него с препаратов первого и второго ряда. Впервые показана эффективность терапии для пациентов с ВППС с обострениями в условиях реальной практики в российской популяции. Для определения оптимальных стратегий эффективного и безопасного применения окрелизумаба необходимы дальнейшие исследования профиля безопасности, особенно у пожилых людей и лиц, длительно принимавших препарат.

Ограничения исследования. Основными ограничениями данного исследования являются небольшая выборка, относительно короткий срок наблюдения и отсутствие контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Frisch ES, Pretsch R, Weber MS. A Milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20-Yet Progress Continues. *Neurotherapeutics*. 2021 Jul;18(3):1602-22. doi: 10.1007/s13311-021-01048-z
2. 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
3. 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
4. Montalban X, Matthews PM, Simpson A, et al. Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: A systematic review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 Mar;10(3):302-11. doi: 10.1002/acn3.51732
5. 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
6. Бойко ОВ, Петров СВ, Лашч НЮ и др. Опыт применения анти-В-клеточной терапии в патогенетическом лечении рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):59-65. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-59-65
7. Boyko OV, Petrov SV, Lashch NYu, et al. Experience with anti-B-cell therapy in the pathogenetic treatment of multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):59-65 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-59-65
7. Попова ЕВ, Рябов СА. Опыт применения препарата окрелизумаб в рутинной практике. *Медицинский Совет*. 2020;(2):76-80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-76-80
7. Popova EV, Ryabov SA. The experience of using ocrelizumab in routine practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):76-80 (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-76-80

8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
10. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdova E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1179-87. doi: 10.1177/1352458517703193
11. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Ann Neurol.* 2018 Oct;84(4):527-36. doi: 10.1002/ana.25313
12. Sharrad D, Chugh P, Slee M, Bacchi S. Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2023 Oct;78:104899. doi: 10.1016/j.msard.2023.104899
13. Bayas A, Christ M, Faissner S, et al. Disease-modifying therapies for relapsing/active secondary progressive multiple sclerosis – a review of population-specific evidence from randomized clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023 Jan 24;16:17562864221146836. doi: 10.1177/17562864221146836
14. Houtchens M, Howard D. Ocrelizumab in highly disabled progressive multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Feb;82:105345. doi: 10.1016/j.msard.2023.105345
15. 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
16. 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
17. Santiago-Setien P, Barquin-Rego C, Hernandez-Martinez P, et al. Switch to ocrelizumab in MS patients treated with natalizumab in extended interval dosing at high risk of PML: A 96-week follow-up pilot study. *Front Immunol.* 2023 Feb 1;14:1086028. doi: 10.3389/fimmu.2023.1086028
18. Vermersch P, De Seze J, Clavelou P, et al. Expert opinion: Criteria for second-line treatment failure in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov;36:101406. doi: 10.1016/j.msard.2019.101406
19. Ellwardt E, Rolfes L, Klein J, et al. Ocrelizumab initiation in patients with MS: A multicenter observational study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Apr 9;7(4):e719. doi: 10.1212/NXI.0000000000000719
20. Brown JD, Muston BT, Massey J. Switching from natalizumab to an anti-CD20 monoclonal antibody in relapsing remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Jun;86:105605. doi: 10.1016/j.msard.2024.105605
21. Chisari CG, Bianco A, Brescia Morra V, et al. Italian MS Registry. Effectiveness of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis: a Multicenter, Retrospective, Real-world Study (OPPORTUNITY). *Neurotherapeutics.* 2023 Oct;20(6):1696-706. doi: 10.1007/s13311-023-01415-y
22. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2022 Feb;82(3):323-34. doi: 10.1007/s40265-022-01672-9
23. Prockl V, Nickel FT, Utz KS, et al. Real world application of ocrelizumab in multiple sclerosis: Single-center experience of 128 patients. *J Neurol Sci.* 2020 Aug 15;415:116973. doi: 10.1016/j.jns.2020.116973
24. Спирин НН, Касаткин ДС, Степанов ИО и др. Побочные эффекты терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), по данным регистра рассеянного склероза Ярославской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(8):27-33. Spirin NN, Kasatkin DS, Stepanov IO, et al. Side-effects of the treatment with disease modifying drugs in patients with multiple sclerosis: an analysis of register data in the Yaroslavl region. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(8):27-33 (In Russ.).

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

27.11.2025 / 02.02.2026 / 03.02.2026

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.

Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>

Киселева Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5544-9655>

Степанов И.О. <https://orcid.org/0000-0002-1737-4979>

Спирина Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5883-1216>