

Бойко О.В.<sup>1,2</sup>, Петров С.В.<sup>2</sup>, Лащ Н.Ю.<sup>1</sup>, Гусева М.Р.<sup>1</sup>, Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>Юсуповская больница, ООО «Нейро-клиника», Москва, Россия  
<sup>1</sup>117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>117186, Москва, ул. Нагорная, 17, корп. 6

## Опыт применения анти-В-клеточной терапии в патогенетическом лечении рассеянного склероза

Одним из перспективных направлений патогенетического лечения рассеянного склероза (РС) является анти-В-клеточная терапия с использованием окрелизумаба — моноклонального антитела против CD20-рецептора. Препарат показан при первично-прогрессирующем (ППРС), вторично-прогрессирующем (ВПРС) с обострениями и высокоактивном РС.

**Цель исследования** — анализ применения препарата в условиях повседневной неврологической практики у 32 больных с разными типами течения РС.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 32 больных с диагнозом РС по критериям МакДональда 2017 г.: 12 — с ППРС, 12 — с высокоактивным РС и 8 — ВПРС с обострениями. Средний индекс EDSS (Expanded Disability Status Scale) составлял 4,0 балла, наиболее тяжелое течение заболевания наблюдалось у пациентов с ВПРС. Все пациенты получили курс лечения окрелизумабом: 600 мг каждые 6 мес в виде внутривенных введений (с помощью инфузomата), начальная доза — по 300 мг через 2 нед. Срок наблюдения — от 6 до 18 мес.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с ППРС на фоне терапии окрелизумабом произошла стабилизация показателя EDSS, а у 6 (50%) — даже его небольшое снижение на 0,5–1,0 балл, что может быть связано с компенсацией имевшихся симптомов под влиянием курса патогенетического лечения. При высокоактивном РС только у 1 из 12 больных, получавших окрелизумаб, отмечено продолженное обострение заболевания. При последующем наблюдении на протяжении 6–18 мес ни у одного из пациентов не выявлено проявлений активности РС по данным магнитно-резонансной томографии, у всех больных балл EDSS снизился, что указывает на достижение стойкой ремиссии. При ВПРС с обострениями у 6 (75%) из 8 пациентов также установлено снижение показателя EDSS при отсутствии обострений. Нежелательных явлений, в том числе инфузионных реакций, на фоне введения препарата не зафиксировано. Препарат имеет хороший профиль переносимости и безопасности, удобен в применении.

**Заключение.** Терапия окрелизумабом позволит улучшить качество лечения пациентов с различными типами РС, что имеет большое медико-социальное значение.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; анти-В-клеточная терапия; патогенетическое лечение; окрелизумаб.

**Контакты:** Алексей Николаевич Бойко; [boykoan13@gmail.com](mailto:boykoan13@gmail.com)

**Для ссылки:** Бойко ОВ, Петров СВ, Лащ НЮ и др. Опыт применения анти-В-клеточной терапии в патогенетическом лечении рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):59–65.

### *Experience with anti-B-cell therapy in the pathogenetic treatment of multiple sclerosis*

*Boyko O.V.<sup>1,2</sup>, Petrov S.V.<sup>2</sup>, Lashch N.Yu.<sup>1</sup>, Guseva M.R.<sup>1</sup>, Boyko A.N.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;*

*<sup>2</sup>Yusupov Hospital, ООО «Neuro-Clinic», Moscow, Russia*

*<sup>1</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; <sup>2</sup>17, Nagornaya St., Build. 6, Moscow 117186*

One of the promising areas in the pathogenetic treatment of multiple sclerosis (MS) is anti-B-cell therapy using ocrelizumab, an anti-CD20 monoclonal antibody. The drug is indicated for primary progressive MS (PPMS), secondary progressive MS (SPMS) and exacerbations, and highly active MS.

**Objective:** to analyze the use of the drug in 32 patients with different types of MS in everyday neurological practice.

**Patients and methods.** The investigation included 32 patients diagnosed with MS using the 2017 McDonald criteria: 12 patients with PPMS, 12 with highly active MS and 8 with SPMS and exacerbations. The median Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was 4.0; the most severe course of the disease was observed in patients with SPMS. All the patients received a treatment cycle of 600-mg intravenous ocrelizumab injections (with an infusion pump) every 6 months; the initial dose was by 300 mg every 2 weeks. The follow-up period was 6 to 18 months.

**Results and discussion.** During ocrelizumab therapy, the patients with PPMS showed stabilization of EDSS score; and 6 (50%) had even its slight decrease by 0.5–1.0 scores, which may be caused by compensation for the existing symptoms due to pathogenetic treatment. In highly active MS, only 1 of the 12 ocrelizumab-treated patients had an ongoing exacerbation of the disease. During a subsequent 6–18-month follow-up, magnetic resonance imaging revealed that none of the patients had manifestations of MS activity; the EDSS score decreased in all the patients, indicating their achievement of stable remission. Six (75%) of the 8 patients with SPMS and exacerbations also displayed a decrease in EDSS score in the absence of exacerbations. No adverse events, including infusion reactions, were recorded during drug administration. The drug has a good tolerance and safety profile and ease-to-use.

**Conclusion.** Ocrelizumab therapy will be able to improve the quality of treatment in patients with different types of MS, which is of great medical and social importance.

**Keywords:** multiple sclerosis; anti-B-cell therapy; pathogenetic treatment; ocrelizumab.

**Contact:** Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

**For reference:** Boyko OV, Petrov SV, Lashch NYu, et al. Experience with anti-B-cell therapy in the pathogenetic treatment of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(1):59–65.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-1-59-65

Перспективным направлением патогенетического лечения рассеянного склероза (РС) является селективная иммуносупрессия с использованием моноклональных антител (МАТ). Среди препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), все чаще используют МАТ, особенно при активном течении заболевания. Одним из наиболее востребованных на сегодняшний день препаратов МАТ является окрелизумаб – гуманизированное МАТ против CD20-рецептора, который экспрессируется преимущественно на В-клетках, в основном на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти [1]. После связывания с антигеном CD20 окрелизумаб селективно уменьшает количество В-клеток посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза. При этом сохраняются предшественники В-клеток и плазматические клетки, т. е. возможно восстановление клеточного пула и наличие существующего гуморального иммунитета [2]. В-клетки участвуют в иммунопатогенезе РС путем продукции аутоантител и активационных цитокинов, а также представляя антигены сенсибилизированным клеткам, в том числе при формировании эктопических лимфоидных фолликулов в оболочках мозга [3, 4]. Образование этих фолликулов наиболее выражено при прогрессирующем течении РС, связано с развитием кортикальных очагов демиелинизации и диффузной атрофии, являясь одной из целей анти-В-клеточной терапии [5–7]. Часть активированных Т-клеток также экспрессируют CD20-рецептор и служат мишенью для окрелизумаба [8].

В настоящее время все большее распространение получает классификация РС по типу течения, в которой выделяют РС с обострениями (РСО), в том числе ремиттирующий РС (РРС) и вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) с обострениями, а также прогрессирующий РС, в том числе первично-прогрессирующий (ППРС) [9]. В крупных рандомизированных двойных слепых мультицентровых клинических исследованиях доказана высокая эффективность окрелизумаба при лечении как РСО по сравнению с высокодозным интерфероном бета-1а (ИФНβ) 44 мкг подкожно 3 раза в неделю [10], так и ППРС по сравнению с плацебо [11].

У пациентов с РСО окрелизумаб по сравнению с ИФНβ достоверно снижал среднегодовую частоту обострений на 46% ( $p < 0,0001$ ), а также риск прогрессирования инвалидизации – относительное снижение риска прогрессирования по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) составило 40% [10]. Во время курса терапии окрелизумабом отмечено практически полное подавление МР-активности, характеризующей аутоиммунное воспаление: общее количество накапливающих контрастное вещество

очагов на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) оказалось на 94% меньше при лечении окрелизумабом, чем при терапии ИФНβ ( $p < 0,0001$ ) [10]. Статус NEDA (No Evidence of Disease Activity), при котором нет клинических и нейровизуализационных признаков активности или прогрессирования РС, за двухлетний период достигнут у 48% пациентов в группе окрелизумаба, что существенно выше, чем в группе ИФНβ (25–29%).

При ППРС окрелизумаб достоверно замедлял прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS на 24% по сравнению с плацебо [11]. Общий объем очагов на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) при ППРС увеличился на 7,4% в группе плацебо, тогда как в группе окрелизумаба он уменьшился на 3,4% ( $p < 0,001$ ). Менее выраженной была атрофия головного и спинного мозга (0,90% в группе окрелизумаба и 1,09% в группе плацебо;  $p = 0,02$ ) [11]. Таким образом, окрелизумаб является первым и пока единственным препаратом для патогенетического лечения ППРС.

Учитывая эти данные, окрелизумаб может быть рекомендован при лечении практически всех форм течения РС (за исключением ВПРС без обострений), но наиболее активно его назначают больным с ППРС, высокоактивным РСО (т. е. при частых обострениях), а также при ВПРС с обострениями при неэффективности высокодозного ИФНβ (препарат первой линии терапии при этом типе течения РС) [12].

На кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и в Юсуповской больнице («Нейро-клиника») окрелизумаб применяется в патогенетическом лечении РС в течение нескольких лет.

**Цель исследования** – анализ применения препарата в условиях повседневной неврологической практики у 32 больных с разными типами течения РС.

**Пациенты и методы.** Курс окрелизумаба (Окревус, Рош, Швейцария) получили 32 пациента с диагнозом РС по критериям МакДональда 2017 г. [13]. Клинико-демографические характеристики пациентов приведены в табл. 1. Среди них было 16 (50%) женщин (в группе ППРС было больше муж-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики 32 больных РС до начала терапии окрелизумабом

| Показатель             | Тип течения РС |                           |                           |
|------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|
|                        | ППРС (n=12)    | высокоактивный РРС (n=12) | ВПРС с обострениями (n=8) |
| Женщины, n (%)         | 5 (42)         | 6 (50)                    | 5 (62,5)                  |
| Возраст, годы*         | 49,1 (29–58)   | 28,5 (19–48)              | 39,3 (28–58)              |
| Длительность РС, годы* | 6,2 (3–10)     | 1,8 (0,5–2)               | 7,7 (6–13)                |
| Число обострений, n*   | 0              | 3,6 (2–5)                 | 5,7 (3–10)                |
| EDSS, баллы*           | 3,6 (2,5–5,5)  | 3,7 (3,0–5,0)             | 4,6 (3,5–5,5)             |

\*Представлены среднее значение и разброс показателей.

чин), возраст больных составлял от 19 до 58 лет (в среднем 38,8 года, самые старшие пациенты были в группе ППРС, а самые молодые – в группе высокоактивного РС), длительность РС колебалась от 6 мес до 13 лет (в группе высокоактивного РС она составляла менее 2 лет, а в группе ВПРС – более 6 лет). Число обострений при РС до начала лечения варьировало от 2 до 10, при этом при высокоактивном РС у всех пациентов было более 2 обострений за 6–12 мес наблюдения. По тяжести РС (показатели EDSS [14]) пациенты были близки, наиболее тяжелыми были пациенты с ВПРС.

У 12 пациентов имелся ППРС длительностью в среднем 6,2 года. Этот тип течения характеризуется постепенным неуклонным прогрессирующим инвалидизацией с самого начала заболевания, возможно, с эпизодами более активного нарастания тяжести, которое иногда обозначают как обострение при ППРС, но без ремиссий [15, 16], в соответствии с критериями МакДональда 2017 г. [13]. У таких пациентов инвалидизация происходит быстрее, чем у больных РС, наиболее выражены медико-социальные проблемы и ухудшение качества жизни [16, 17]. У 12 больных, включенных в данное исследование, чуть более чем за 6 лет течения РС тяжесть состояния по шкале EDSS увеличилась в среднем до 3,6 балла, т. е. неуклонно нарастала в среднем на 0,5–1,0 балл в год.

В 12 случаях наблюдалось высокоактивное течение РС. У всех этих пациентов с РС было 2 и более тяжелых обострения, приведших к нарастанию неврологического дефицита на  $\geq 1$  балл по шкале EDSS, при активных изменениях на МРТ. В таких случаях рекомендуется сразу начинать лечение ПИТРС второй линии, в том числе окрелизумабом [18, 19].

ВПРС с обострениями страдали 8 больных. При этом типе течения период с обострениями и ремиссиями (РС) сменяется неуклонным нарастанием тяжести состояния с обострениями (ВПРС с обострениями). Согласно международным и российским рекомендациям, окрелизумаб в таких случаях назначают как препарат второй линии при неэффективности высокодозного ИФН $\beta$  [12, 19]. Все эти пациенты ранее в течение 2–12 лет получали лечение высокодозным ИФН $\beta$ , на фоне которого сохранялись обострения и прогрессирование EDSS, что было расценено как неоптимальный ответ на терапию [20]. Им проводили эскалацию терапии и назначали окрелизумаб как ПИТРС второй линии.

Курс окрелизумаба составляет 600 мг каждые 6 мес в виде внутривенных (в/в) инфузий. Начальную дозу препарата вводили в виде двух отдельных в/в инфузий: 1-я инфузия – 300 мг, через 2 нед – еще 300 мг. Следующую дозу вводили через 6 мес после 1-й инфузии начальной дозы. В последующем препарат вводится в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 мес. В нашем исследовании более 50% пациентов получили два курса окрелизумаба. До начала курса проводили: 1) клиническое обследование, включавшее подробный сбор анамнеза, полный неврологический осмотр; 2) клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой; 3) биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, печеночных ферментов; 4) анализ на гепатит В, С, ВИЧ; 5) обзорную рентгенографию органов грудной клетки (для исключения туберкулеза) и диаскинтест; 6) тест на беременность у женщин детородного возраста; 7) МРТ головного мозга не менее чем за 3 мес до начала терапии; 8) онкологический скрининг, со-

ласно возрастным и половым рекомендациям. Перед каждой инфузией повторно выполняли развернутый клинический и биохимический анализы крови, серологические исследования (ВИЧ, гепатит В и С), скрининг на туберкулез (1 раз в год).

Препарат назначали с учетом показаний и противопоказаний, согласно инструкции [21]. Окрелизумаб вводили с помощью инфузомата, медленно, под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения инфузионных реакций, с последующим наблюдением не менее 1 ч после завершения инфузии. Перед каждым введением окрелизумаба проводили премедикацию метилпреднизолоном 100 мг в/в за 30 мин и антигистаминным препаратом (дифенгидрамин или цетиризин) за 30–60 мин до каждой инфузии. В случае клинической необходимости дополняли премедикацию антипиретиком (ацетаминофен или парацетамол) примерно за 30–60 мин до каждой инфузии окрелизумаба. Осуществляли контроль артериального давления, поскольку на фоне терапии окрелизумабом возможно его снижение.

В клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были инфузионные реакции (ИР) различной степени тяжести, развитие которых может быть связано с высвобождением цитокинов и/или химических медиаторов. Симптомы ИР могут развиваться во время любой инфузии, но наиболее часто они возникают в течение 24 ч после первого введения окрелизумаба [10, 11]. ИР могут проявляться в виде зуда, сыпи, крапивницы, эритемы, раздражения горла, боли в ротоглотке, одышки, отека глотки или гортани, приливов, снижения артериального давления, повышения температуры тела, повышенной утомляемости, головной боли, головокружения, тошноты и тахикардии. На момент подготовки публикации половина больных получили два и более введенных препарата. Ни в одном случае не отмечено развития ИР.

**Результаты и обсуждение.** У всех пациентов с ППРС наблюдалась стабилизация показателя EDSS, а у 6 (50%) – даже его небольшое снижение на 0,5–1,0 балл. Это может быть связано с компенсацией имевшихся симптомов на фоне курса патогенетического лечения. В исследовании III фазы, включавшем пациентов с ППРС, улучшение ряда показателей неврологического статуса выявлено в 20% случаев, наиболее часто у молодых пациентов с активным течением ППРС и наличием новых очагов по данным МРТ [22]. В нашем исследовании у 8 (66,7%) из 12 больных ППРС за 6 мес до начала лечения отмечено существенное нарастание тяжести состояния, а у 5 из 12 (41,7%) при МРТ выявлены новые очаги в головном или спинном мозге на T2-ВИ. На рис. 1 представлены кривые изменения показателя EDSS (за 6 мес до начала лечения, на момент проведения 1-й инфузии окрелизумаба и через 6 и 12 мес после нее). Как видно на рисунке, ни у одного из получавших лечение пациентов в последующие 6–12 мес не выявлено нарастания балла по EDSS. По данным этого исследования, конечно, нельзя утверждать, что прогрессирование ППРС прекратилось, но темпы инвалидизации отчетливо снизились.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

*Пациент А., 46 лет, страдает РС на протяжении 10 лет. Начало заболевания с шаткости при ходьбе, через 2 года из-за*

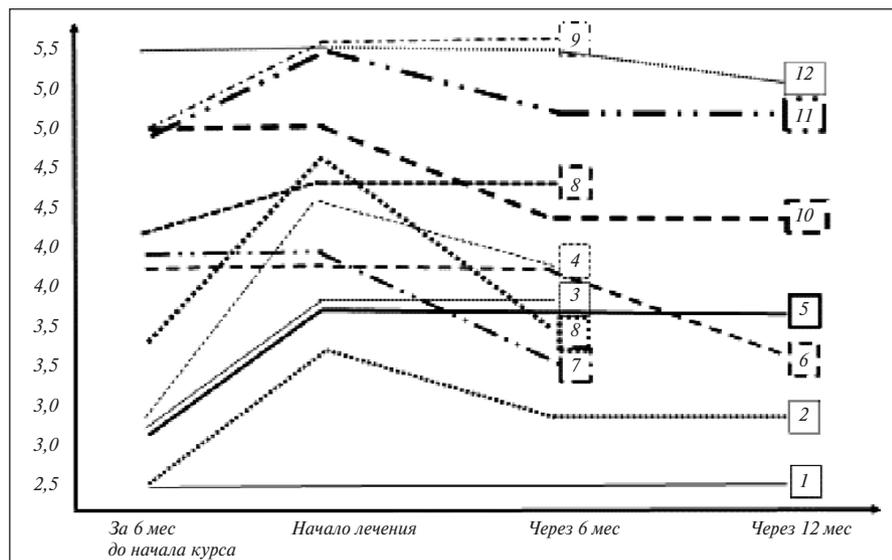


Рис. 1. Динамика показателя EDSS у 12 больных с ППРС, получивших лечение окрелизумабом: за 6 мес до начала лечения, на момент 1-й инфузии, через 6 и 12 мес

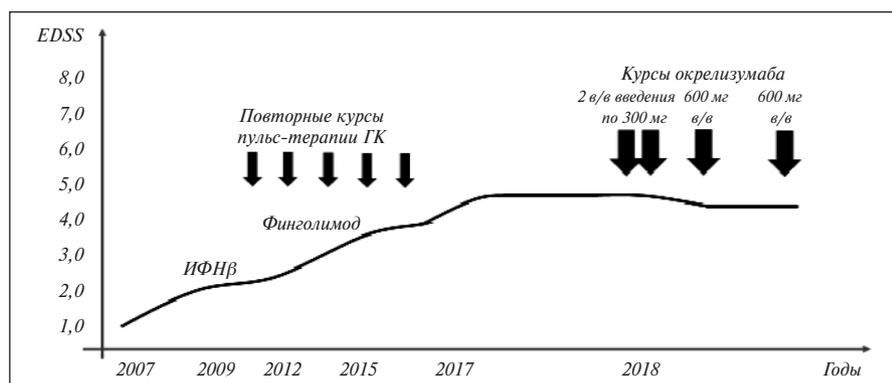


Рис. 2. Динамика течения заболевания и показателя EDSS у пациента А., 46 лет, с ППРС

нарастания нарушений походки проведена МРТ головного мозга, при которой выявлены множественные очаги повышенной интенсивности на Т2-ВИ перивентрикулярно и в мозолистом теле, без накопления контрастного вещества. Получал высокодозный ИФНβ, на фоне лечения продолжала нарастать слабость в ногах. Четких обострений и ремиссий не было.

Таблица 2. Течение РС с обострениями (высокоактивный РРС и ВПРС с обострениями) у пациентов на фоне терапии окрелизумабом

| Показатель                         | Тип течения РС     |                     |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|
|                                    | высокоактивный РРС | ВПРС с обострениями |
| Число больных, n                   | 12                 | 12                  |
| Проведено не менее 2 курсов, n (%) | 6 (50)             | 3 (37,5)            |
| Число обострений, n                | 1*                 | 0                   |
| Прогрессирование по EDSS, n        | 0                  | 0                   |
| Снижение балла EDSS (≥0,5), n (%)  | 12 (100)           | 6 (75)              |

\*Продолженное обострение, не прекратившееся после первого введения окрелизумаба, случай репортирован в Росздравнадзор.

В 2012 г. в связи с неэффективностью ИФНβ был отменен и начата терапия финголимодом, который пациент получал на протяжении года без существенных изменений в темпах нарастания слабости в ногах и пошатывания при ходьбе. При этом неоднократно в разных стационарах, несмотря на диагноз ППРС, проводились курсы пульс-терапии глюкокортикоидами (ГК, метилпреднизолон и дексаметазон) также без существенного улучшения состояния. В 2017 г. обратился в Юсуповскую больницу, где при проведении дообследования выявлены олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости, изменения зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов, исключены другие причины прогрессирующего поражения ЦНС. При осмотре в клинической картине преобладал нижний спастический парализ с высоким мышечным тонусом и патологическими стопными знаками, также в координаторных пробах отмечены интенция и дисметрия с двух сторон, большие справа, в позе Ромберга – пошатывание во все стороны, депрессия. При повторном осмотре через 6 мес отмечено нарастание слабости в ногах и появление слабости в левой руке, задержки мочеиспускания, EDSS – 5,0 баллов. При МРТ определялся новый очаг на Т2-ВИ в грудном отделе спинного мозга. Было принято решение о назначении окрелизумаба. В настоящее время проведено уже три курса введения препарата, после первого курса показатель EDSS незначительно снизился (до 4,5 балла), регрессировала слабость в руке, отмечается стабилизация EDSS (рис. 2). При комплексном обследовании НЯ не выявлено, сохраняется снижение уровня CD19+ клеток в крови.

При высокоактивном РС у больных в среднем за 1,8 года течения РРС возникло от 2 до 5 обострений (в среднем 3,6), что привело к развитию инвалидизации от 3 до 5 баллов (в среднем 3,7 балла по EDSS). Активное течение РС проявлялось и на МРТ в виде большого количества новых очагов на Т2-ВИ и активных (накапливающих контрастное вещество) очагов на Т1-ВИ. Этим пациентам сразу была начата терапия второй линии ПИТРС – окрелизумабом. У 1 пациента после первого введения 300 мг препарата отмечено усиление слабости в левой ноге. При проведении повторной МРТ выявлен очаг в спинном мозге, активно накапливающий контрастное вещество на Т1-ВИ. После пульс-терапии метилпреднизолоном слабость в ноге регрессировала.

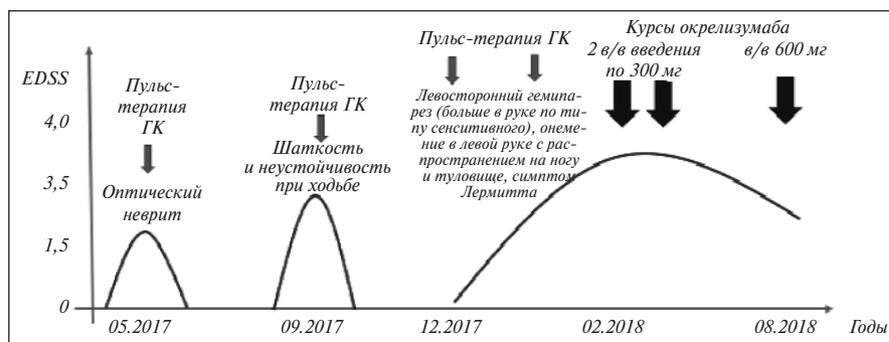
Данный случай был репортирован в Росздравнадзор. В последующем ни у одного из леченных нами пациентов на протяжении 6–12 мес наблюдения не выявлено клинических и МРТ-проявлений активности РС, у всех пациентов наблюдалось снижение показателей EDSS на 0,5–2 балла, что указывает на достижение ремиссии (табл. 2). НЯ на фоне введения препарата не отмечено.

В качестве иллюстрации приводим еще одно клиническое наблюдение.

**Пациент Н., 24 лет,** заболел остро в мае 2017 г., когда развился оптический неврит справа, с выраженной болью за глазом и снижением остроты зрения до 0,3. На фоне пульс-терапии ГК симптомы регрессировали. При МРТ выявлены множественные очаги повышенной интенсивности на Т2-ВИ. В сентябре 2017 г. — повторное обострение в виде неустойчивости и пошатывания при ходьбе. При МРТ выявлены новые очаги на Т2-ВИ и активный очаг, накапливающий контрастный препарат на Т1-ВИ. Проведена пульс-терапия ГК с положительным эффектом. Но в декабре 2017 г. возникли левосторонний гемипарез (больше в руке, по типу афферентного), онемение в левой руке с распространением на ногу и туловище, симптом Лермитта. При МРТ обнаружены новые очаги перивентрикулярно и очаг в шейном отделе спинного мозга, активно накапливающий контрастное вещество на Т1-ВИ. При дообследовании выявлены олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости, изменения зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов, исключены другие причины поражения ЦНС. Несмотря на два курса ГК, симптомы сохранялись. При осмотре в январе 2018 г. выявлены горизонтальный мелкоамашистый нистагм в обе стороны, межъядерная офтальмоплегия. Парез левой руки, более отчетливо в пробах на адиадохокинез, снижение мышечного тонуса больше слева, сухожильные и периостальные рефлексы с рук оживлены с двух сторон, с ног повышены, больше слева, брюшные рефлексы отсутствуют, симптом Бабинского слева. Парестезии в левой кисти. Симптом Лермитта. Снижение глубокой чувствительности на конечностях слева. Дисметрия в координаторных пробах слева. Дисфория, астения. EDSS — 3,5 балла. В январе 2018 г. при МРТ головного мозга определялось 9 очагов повышенной интенсивности на Т2-ВИ перивентрикулярно, в мозолистом теле, стволе мозга и мозжечке, а при МРТ спинного мозга — 2 очага в шейном отделе (рис. 3). Один очаг в головном мозге и новый очаг в спинном мозге накапливали контрастное вещество на



**Рис. 3.** МРТ головного и спинного мозга пациента Н., 24 лет. Январь 2018 г.: на Т2-ВИ отмечаются несколько очагов перивентрикулярно (а), два очага в спинном мозге (б), один из которых активно накапливает парамагнитное контрастное вещество на Т1-ВИ (в). Август 2018 г.: накопления контрастного препарата очагом в спинном мозге не выявлено (г)



**Рис. 4.** Динамика течения заболевания и показателя EDSS у пациента Н., 24 лет, с высокоактивным РС



**Рис. 5.** Динамика течения заболевания и показателя EDSS у пациентки Н., 41 года, с ВППС с обострениями и недостаточной эффективностью курса терапии высокодозным ИФНβ

Т1-ВИ. Учитывая высокоактивное течение РРС с тремя обострениями за 8 мес заболевания, принято решение о проведении курса терапии окрелизумабом: первое введение — в феврале, повторный курс — в августе. НЯ при введении препарата не отмечено. На этом фоне произошел существенный регресс симптоматики (EDSS 1,5 балла), в течение года наблюдения обострений не было.

На рис. 4 представлена динамика состояния пациента. Своевременное назначение высокоэффективного препарата MAT второй линии позволило снизить аутоиммунно-воспалительную активность заболевания. При повторном проведении МРТ в августе 2018 г. новых или активных очагов в головном и

спинном мозге не выявлено. В феврале 2019 г. планируется повторное введение препарата.

Третья группа пациентов включала 8 больных (5 женщин) ВПРС с обострениями. У этих пациентов длительность РС составляла от 6 до 13 лет (в среднем 7,7 года), сохранялись обострения заболевания, несмотря на длительный курс лечения высокодозным ИФНβ. При этом отмечалось неуклонное нарастание тяжести состояния по EDSS вне обострений, что позволило диагностировать ВПРС с обострениями. В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями единственным препаратом второй линии при данном типе течения РС является окрелизумаб [12, 19]. На фоне 6–12-месячного курса терапии этим препаратом ни в одном случае не отмечено обострения ВПРС, а у 6 (75%) из 8 пациентов балл по EDSS снизился, что, безусловно, можно расценить как очень позитивный результат при ВПРС (см. табл. 2).

Приводим следующее наблюдение.

**Пациентка Н.**, 41 года, заболела в 1999 г., начало заболевания тяжелое, по типу острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) с хорошим регрессом симптомов после курса пульс-терапии ГК. В 2003–2011 гг. пациентка неоднократно отмечала переходящие ухудшения состояния в виде нарастания слабости и координаторных нарушений, которые регрессировали самостоятельно. В 2012 г. — тяжелое обострение с двигательными нарушениями, после которого был проведен курс лечения высокодозным ИФНβ. Несмотря на терапию ПИТРС, в 2014 и 2015 гг. возникали повторные обострения. Слабость в ногах стала нарастать и между обострениями. Последний курс пульс-терапии ГК — в конце 2017 г., наблюдался умеренный эффект, показатель EDSS сохранялся на уровне 5 баллов. Учитывая недостаточную эффективность ИФНβ, проведена эскалация терапии ПИТРС, в качестве ПИТРС второй линии назначен окрелизумаб. Проведено два курса лечения этим препаратом, за 10 мес наблюдения обострений не было, отмечается улучшение состояния со снижением показателя EDSS до 4 баллов. На рис. 5 показана динамика состояния этой пациентки.

**Заключение.** Таким образом, показаниями для проведения курса МАТ препаратом окрелизумаб является диагноз ППРС, высокоактивного РС или ВПРС с обострениями. При всех этих вариантах течения РС отмечается пози-

тивная клиническая динамика на фоне снижения активности патологического процесса, отсутствия обострений, стабилизации, а в некоторых случаях и уменьшения степени инвалидизации. При ППРС окрелизумаб — пока единственный ПИТРС [12]. На основании подгруппового анализа данных клинического исследования показано, что препарат может обладать максимальной эффективностью у тех пациентов с ППРС, которые имели признаки активности (клинически в виде обострений или по данным МРТ), а также были моложе 45 лет [23]. Также этот препарат пока является единственным методом эскалации терапии при ВПРС с обострениями, т. е. при неэффективности ИФНβ [12]. При высокоактивном течении РС окрелизумаб — один из препаратов первого выбора наряду с другими МАТ.

Препарат имеет хороший профиль переносимости и безопасности. Наиболее частыми НЯ при лечении окрелизумабом являются ИР, число которых в клинических исследованиях было максимальным во время 1-й инфузии начальной дозы окрелизумаба (27,5%) и снижалось до <10% на момент введения 4-й дозы [10, 11]. Большинство инфузионных реакций в исследованиях III фазы были легкой или умеренной степени тяжести. В нашей группе у 32 пациентов не отмечено ни одного случая НЯ в виде ИР. На фоне анти-В-клеточной терапии в исследованиях II и III фаз с участием большого количества пациентов [10, 11] не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций. Особо обсуждается вопрос о повышении риска онкологических заболеваний при лечении окрелизумабом. При объединении данных трех исследований III фазы оказалось, что рак молочной железы диагностирован у 6 пациенток в группе окрелизумаба [10, 11], хотя эти показатели не выходили за рамки ожидаемых, по данным эпидемиологических исследований при РС [24]. У наших 32 пациентов в течение 6–12 мес не выявлено ни одного подобного случая, что не исключает необходимости тщательного контроля в последующем. При этом окрелизумаб удобен в применении — в/в раз в 6 месяцев. Активное внедрение окрелизумаба в повседневную практику неврологов позволит существенно повысить качество лечения пациентов с разными типами течения РС, что имеет большое медико-социальное значение, особенно при активном течении РС у молодых пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun.* 2005;8:140-74. doi: 10.1159/000082102
2. Klein C, Lammens A, Schafer 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.
3. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016 Jul;15(7):714-8. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.006. Epub 2016 Mar 9.
4. Bittner S, Ruck T, Wiendl H, et al. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017 Jan;10(1):51-66. doi: 10.1177/1756285616666741. Epub 2016 Sep 2.
5. Absinta M, Vuolo L, Rao A, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015 Jul 7;85(1):18-28. doi: 10.1212/WNL.0000000000001587. Epub 2015 Apr 17.
6. 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.
7. Бойко ОВ, Хорошилова ИИ, Петров СВ и др. Возможные дополнительные механизмы действия окрелизумаба при рассеянном склерозе (на примере клинического случая). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;(2):116-20. [Boiko OV, Khoroshilova II, Petrov SV, et al. Possible additional mechanisms of action of ocrelizumab in multiple sclerosis (on the example of a clinical case). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;(2):116-20. (In Russ.)].
8. Gingele S, Jacobus TL, Konen FF, et al. Ocrelizumab depletes CD20+ T cells in multiple sclerosis patients. *Cells.* 2018 Dec 28;8(1). pii: E12. doi: 10.3390/cells8010012.
9. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1: 1-5. doi: 10.1159/000367614. Epub 2014 Sep 26.
10. 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):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.

11. 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):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
12. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
15. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):584-94. Epub 2006 Jan 9.
16. Попова ЕВ, Брюхов ВВ, Бойко АН, Кротенкова МВ. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз как атипичный демиелинизирующий процесс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(2):42-6. [Popova EV, Bryukhov VV, Boiko AN, Krotenkova MV. Primary-progressive multiple sclerosis as atypical demyelinating process. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(2):42-6. (In Russ.)].
17. Власов ЯВ, Чураков МВ, Курапов МА и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;(2):40-6. [Vlasov YaV, Churakov MV, Kurapov MA, et al. Primary-progressive multiple sclerosis in Russia: medical and sociological research involving patients and neurologists. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;(2):40-6. (In Russ.)].
18. Soerensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun;27(3):246-59. doi: 10.1097/WCO.0000000000000096.
19. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;(2):92-106. [Boiko AN, Gusev EI. Modern algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;(2):92-106. (In Russ.)].
20. Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;(8-2):44. [Criteria of treatment failure and the cancellation of PITRS of the first line and replace to second-line drugs. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;(8-2):44. (In Russ.)].
21. Инструкция по медицинскому применению окрелизумаба (OCREVUS®). Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Instruction for medical use of ocrelizumab (OCREVUS®). Ministry of health of the Russian Federation.] [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t=c1311926-a0fe-4493-ba2b-e2874b4190f7](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t=c1311926-a0fe-4493-ba2b-e2874b4190f7).
22. Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, et al. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2018 Dec;24(14):1862-1870. doi: 10.1177/1352458518808189. Epub 2018 Nov 12.
23. Wolinsky J, Montalban X, Arnold DL, et al. Evaluation of No Evidence of Progression (NEP) in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2017; February 23-25; Orlando, FL, USA. Poster P015.
24. Hauser SL, Belachew S, Kappos L. Ocrelizumab in primary progressive and relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1694. doi: 10.1056/NEJMc1702076.

Поступила 30.11.2018

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ЗАО «РОШ-Москва». 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.