

# Опыт применения препарата окрелизумаб в рутинной практике

Е.В. Попова<sup>✉1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-2676-452X, e-mail: ani\_retake1@mail.ru

С.А. Рябов<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2186-791X, e-mail: xwpanda@yandex.ru

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

**Введение.** Применение в рутинной практике высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, требует тщательного подбора пациентов с целью минимизации рисков развития возможных нежелательных явлений. В настоящее время зарегистрированы препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, с разным механизмом действия. Это позволяет реализовывать индивидуальный подбор терапии с учетом многогранного патогенеза заболевания. Однако наличие отягощенного соматического анамнеза у больного может существенно ограничивать выбор препаратов лечащим врачом.

**Цель:** получение опыта применения препарата окрелизумаб для лечения больных рассеянным склерозом. **Материалы и методы.** С 2018 г. начали терапию препаратом окрелизумаб 52 больных РС: 32 больных с рецидивирующим рассеянным склерозом (РС) (23 с ремитирующим рассеянным склерозом (РРС) и 9 с вторично-прогрессирующим РС с обострениями) и 20 больных с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС). Введение препарата осуществлялось внутривенно капельно с использованием инфузomата в дозировке 600 мг каждые 6 месяцев в условиях дневного стационара с соблюдением утвержденного протокола премедикации и симптоматической терапии для профилактики возможных рисков развития нежелательных явлений. Начальная доза была разделена на 2 инфузии по 300 мг с интервалом в 2 недели [5]. Перед каждой инфузией обязательно повторялись развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови, серологические исследования (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), скрининг на туберкулез (1 раз в год). **Результаты.** Достигнутые результаты наглядно демонстрируют высокую эффективность окрелизумаба в виде снижения частоты обострений, активности заболевания по данным МРТ и замедления прогрессирования, что сопоставляется с данными проведенных ранее клинических исследований OPERA I, OPERA II и ORATORIO. После анализа данных динамики показателя инвалидизации по шкале EDSS отмечена стабилизация у больных ППРС и небольшое снижение у больных РРС. У пациентов с РРС обострений за период лечения зарегистрировано не было, так же как и не было отмечено объективных данных о прогрессировании у больных с ППРС.

Также отмечается хорошая переносимость терапии. Однако остается вопрос длительности терапии с учетом спектра безопасности.

**Ключевые слова:** ремитирующий рассеянный склероз, первично-прогрессирующий рассеянный склероз, моноклональное антитело, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), окрелизумаб

**Для цитирования:** Попова Е.В., Рябов С.А. Опыт применения препарата окрелизумаб в рутинной практике. *Медицинский совет.* 2020;(2):76–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-76-80.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The experience of using ocrelizumab in routine practice

Ekaterina V. Popova<sup>✉1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-2676-452X, e-mail: ani\_retake1@mail.ru

Sergey A. Ryabov<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2186-791X, e-mail: xwpanda@yandex.ru

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

**Introduction.** The routine use of highly effective drugs that alter the course of multiple sclerosis requires careful patient selection in order to minimize the risks of possible adverse events. At present, drugs modifying the course of multiple sclerosis have been registered with different mechanisms of action. This makes it possible to implement individual selection of therapy taking into account the multifaceted pathogenesis of the disease. However, the presence of a burdened somatic anamnesis in the patient may significantly limit the choice of drugs by the attending physician. **Aim:** to gain experience in using ocrelizumab to treat patients with multiple sclerosis. **Materials and methods.** From 2018 ocrelizumab therapy was started in 52 MS patients: 32 patients with recurrent multiple sclerosis (MS) (23 with remitting multiple sclerosis (RMS) and 9 with secondary progressive MS with exacerbations) and 20 patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS). The drug was administered intravenously in drops with infusion in a dose of 600 mg every 6 months in a daytime regimen with an approved protocol of premedication and symptomatic therapy to prevent possible risks of adverse events. The initial dose was divided into 2 infusions of 300 mg at intervals of 2 weeks [5]. Before each infusion, detailed clinical blood analysis, biochemical blood tests, serological tests (HIV, hepatitis B and C, syphilis), and screening for tuberculosis (once a year) were necessarily repeated. **The results.** The achieved results clearly demonstrate high efficacy of ocrelizumab in the form of reduction of exacerbations frequency, disease activity according to MRI data and slower progression, which is compared with the data from previous OPERA I, OPERA II and ORATORIO clinical trials. After analysis of the data of dynamics of disability index according to EDSS scale there was observed stabilization in PPMS patients and a slight

decrease in RMS patients. No exacerbations were registered in patients with RMS during the period of treatment, as well as no objective data on progression in patients with PPMS were noted.

There is also good tolerance of therapy. However, the question remains as to how long the therapy should take into account the safety spectrum.

**Keywords:** remitting multiple sclerosis, primary-progressive multiple sclerosis, monoclonal antibody, medications modifying the course of multiple sclerosis (MMCMS), ocrelizumab

**For citation:** Popova E.V., Ryabov S.A. The experience of using ocrelizumab in routine practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):76–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-76-80.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет в рутинную практику специалистов по рассеянному склерозу (РС) были внедрены разнообразные по механизму действия препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), в т. ч. и высокоэффективные лекарственные средства, которые воздействуют на разные мишени в патогенезе данного заболевания [1, 2]. У большей части пациентов отмечается ремитирующее течение РС, в связи с чем большинство разрабатываемых и внедряющихся в практику ПИТРС нацелены именно на данную категорию больных. При постановке диагноза «первично-прогрессирующий РС» (ППРС) до недавнего времени и врач, и пациент понимали, что ПИТРС, способных значительно замедлить нарастание инвалидизации, нет. В 2017 г. в России было зарегистрировано моноклональное антитело, приводящее к деpleции CD20+В-лимфоцитов и тем самым влияющее не только на подавление воспалительного компонента заболевания, но и на нейродегенерацию. Проведенные дорегистрационные клинические исследования препарата окрелизумаб показали высокую эффективность при рецидивирующем РС, а именно замедление прогрессирования инвалидизации и уменьшение активности заболевания, и при ППРС [3, 4].

Безусловно, данные клинических исследований играют большое значение для регистрации эффективных лекарственных средств, но особо ценным является именно получение собственного опыта в рутинной практике. В данной публикации представлен опыт применения препарата окрелизумаб у больных РС, наблюдающихся в межкрупном отделении РС ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2018 г. начали терапию препаратом окрелизумаб 52 больных РС: 32 больных с рецидивирующим РС (23 с ремитирующим РС (РРС) и 9 с вторично-прогрессирующим РС с обострениями) и 20 больных с ППРС. Далее пациенты с вторично-прогрессирующим РС с обострениями не анализировались в связи с малой численностью. Решение о назначении препарата окрелизумаб каждому больному принималось врачебной комиссией с учетом наличия показаний и отсутствия противопоказаний. Показанием для данной терапии у больных с РРС являлась неэффективность уже применяемой терапии ПИТРС, на фоне которой сохраняется высокая активность заболевания, и наличие противопо-

показаний к другой терапии 2-й линии, а также наличие высокой активности заболевания у нативных больных с противопоказаниями к другим препаратам 2-й линии. Для пациентов с ППРС сам диагноз являлся показанием для начала терапии препаратом окрелизумаб как единственным лекарственным средством, доказавшим эффективность при первично-прогрессирующем течении. Перед началом терапии, согласно клиническому руководству по применению лекарственного средства, все пациенты прошли обследование: клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, печеночных ферментов, анализ на гепатит В, гепатит С, ВИЧ, сифилис, обзорная рентгенография органов грудной клетки (для исключения туберкулеза), диаскинтест, тест на беременность у женщин детородного возраста, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга не менее чем за 3 месяца до начала терапии и онкологический скрининг (исследование молочной железы у женщин) [5]. Также проводилось иммунологическое исследование крови на anti-VZV-IgG. Введение препарата осуществлялось внутривенно капельно с использованием инфузomата в дозировке 600 мг каждые 6 месяцев в условиях дневного стационара с соблюдением утвержденного протокола премедикации и симптоматической терапии для профилактики возможных рисков развития нежелательных явлений. Начальная доза была разделена на 2 инфузии по 300 мг с интервалом в 2 недели [5]. Перед каждой инфузией обязательно повторялись развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови, серологические исследования (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), скрининг на туберкулез (1 раз в год).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов с РРС отмечалось практически равное распределение по полу (11 мужчин и 12 женщин), в отличие от группы больных с ППРС, где преобладали мужчины (12 мужчин и 8 женщин) (табл.). Дебют заболевания у пациентов с РРС в среднем отмечался в возрасте  $22,48 \pm 6,86$  года, в отличие от группы ППРС, где средний возраст дебюта заболевания был в возрасте  $37 \pm 10,16$  года. Выявленные различия в возрасте дебюта сопоставимы с данными ранее проводимых эпидемиологических исследований [6, 7]. Большинство пациентов с РРС до начала лечения препаратом окрелизумаб применяли другие ПИТРС, и средняя длительность заболевания на момент

● **Таблица.** Характеристика групп больных РРС и ППРС  
● **Table.** Characteristics of the groups of patients with RMS and PPMS

	Группа пациентов с РРС (n = 23)	Группа пациентов с ППРС (n = 20)
Соотношение мужчин к женщинам	м. : ж. 11 : 12	м. : ж. 12 : 8
Возраст дебюта заболевания, лет	22,48 ± 6,86 (10–41)	37 ± 10,16 (19–58)
Возраст начала терапии ПИТРС, лет	25 ± 6,11 (13–41)	-
Средняя частота обострений в год до начала терапии препаратом окрелизумаб	2,87 ± 0,92 (1–4)	-
Возраст начала терапии окрелизумабом, лет	29,48 ± 7,82 (16–47)	43,9 ± 10,26 (23–60)
Длительность заболевания на момент начала терапии ПИТРС, лет	2,48 ± 2,9 (0–12)	-
Длительность заболевания на момент начала терапии окрелизумабом, лет	6,91 ± 6,46 (0–25)	7 ± 5,3 (1–19)
Коморбидность: аутоиммунные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, гинекологические заболевания	17,39% (4 пац.) 8,7% (2 пац.) 8,7% (2 пац.)	10% (2 пац.) 10% (2 пац.)

начала терапии составляла  $2,48 \pm 2,9$  года. Данный показатель, безусловно, требует особого анализа для выявления причин, приводящих к отсроченному началу лечения, учитывая хроническое, инвалидизирующее течение заболевания. На момент начала терапии препаратом окрелизумаб длительность заболевания у пациентов с РРС составляла  $6,91 \pm 6,46$  года и у пациентов с ППРС –  $7 \pm 5,3$  года, а средний балл инвалидизации по шкале EDSS у больных с РРС составлял  $2,83 \pm 1,37$  и у больных с ППРС –  $4,5 \pm 1,3$ .

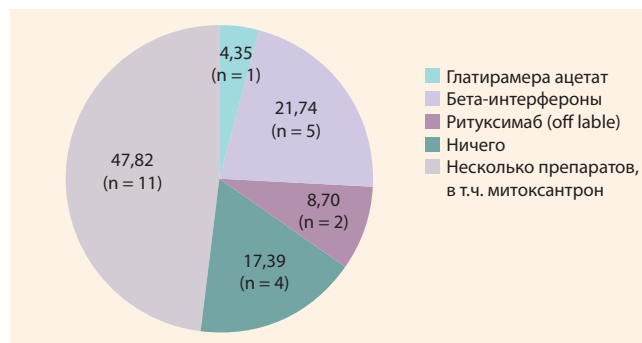
Рутинная практика отличается от клинических исследований, в т. ч. и возможностью применения лекарственного средства у больных с наличием соматического отягощенного анамнеза. Среди наших больных, кому назначен был препарат окрелизумаб, у больных с РРС в 17,39% случаев отмечались аутоиммунные заболевания, в 8,7% случаев – сердечно-сосудистая патология и в 8,7% случаев – гинекологические заболевания. Среди больных с ППРС аутоиммунные заболевания отмечались у 10% пациентов и сердечно-сосудистая патология также в 10% случаев.

Большинство пациентов с РРС до начала терапии препаратом окрелизумаб применяли другие ПИТРС (рис. 1). В 47,82% случаев ранее больные с РРС получали терапию несколькими ПИТРС (в т. ч. применялась и неселективная иммуносупрессия препаратом митоксантрон), однако были и больные, ранее не получавшие терапию (17,39%), которым препарат окрелизумаб был назначен сразу после постановки диагноза в связи с выявлением критериев высокой активности заболевания и наличием противопоказаний к другим ПИТРС 2-й линии.

Среди больных РРС два курса инфузий прошли 23 пациента и три курса инфузий 11 больных (оставшимся 12 пациентам третий курс планируется на весну 2020 г.). Среди больных ППРС все 20 человек прошли полных три курса

● **Рисунок 1.** ПИТРС до начала терапии больных РРС препаратом окрелизумаб

● **Figure 1.** MMCS before the treatment of patients with RMS with the ocrelizumab drug

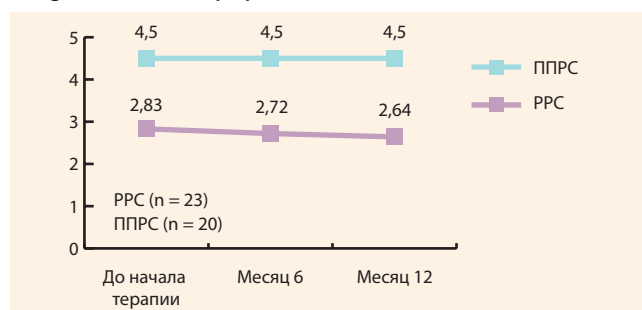


инфузий. В период первого курса инфузий среди больных отмечались инфузионные реакции в виде головной боли (в 15% случаев среди больных с ППРС), что купировалось снижением скорости введения препарата с последующим восстановлением скорости через 30 минут. Также отмечался небольшой подъем температуры до субфебрильных значений в течение 24 часов после первого курса инфузий в 17,39% случаев среди больных РРС и в 15% случаев среди больных ППРС, что корректировалось применением жаропонижающих препаратов. Каких-либо серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было.

После анализа данных динамики показателя инвалидизации по шкале EDSS отмечена стабилизация у больных ППРС и небольшое снижение у больных РРС (рис. 2). У пациентов с РРС обострений за период лечения зарегистрировано не было, так же как и не было отмечено объективных данных о прогрессировании у больных с ППРС.

● **Рисунок 2.** Динамика инвалидизации по шкале EDSS

● **Figure 2.** Disability dynamics on the EDSS scale

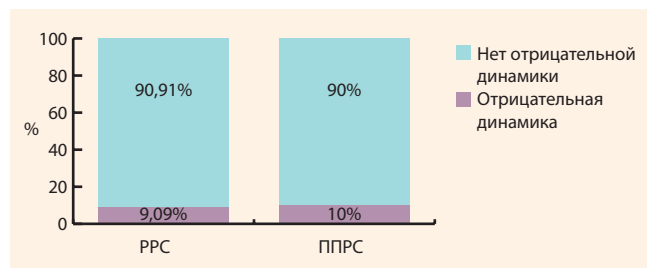


Через 6 месяцев после проведенного первого курса инфузий всем пациентам была проведена МРТ головного мозга с контрастированием. У большинства пациентов каких-либо признаков отрицательной динамики выявлено не было (наличие T1+Gd-очагов, наличие новых очагов в T2-режиме, увеличение в размерах ранее выявленных очагов) (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе применения препарата окрелизумаб в рутинной практике мы отметили достижение NEDA (No Evidence of

● **Рисунок 3.** Данные МРТ головного мозга через 6 месяцев после первого курса инфузий препарата окрелизумаб  
 ● **Figure 3.** Brain MRI data 6 months after the first course of ocrelizumab drug infusions



Disease Activity) у больных с PPC (значимое снижение частоты обострений, активности по данным МРТ и прогрессирования инвалидизации). У больных с ППРС был достигнут NEP (No Evidence of Progression), что заключалось в стабилизации балла по шкале EDSS, отсутствии прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, ухудшении функции ходьбы и движений в руках. Достижение NEDA и NEP соответствует данным дорегистрационных клинических исследований OPERA I, OPERA II и ORATORIO [2, 3]. Безусловно, значимость препарата для лечения больных РС велика с учетом высокой эффективности и хорошим спектром безопасности. Однако еще большее значение препарат приобретает в связи с доказанной эффективностью именно у больных с ППРС. Ранее неоднократно были попытки исследовать эффективность при ППРС таких препаратов, как глатирамера ацетат, высокодозных бета-интерферонов и финголимода, однако ни одно из лекарственных средств не показало ожидаемой эффективности, в связи с чем данная категория больных длительный период времени оставалась без патогенетической терапии [8–14]. Уточнение звеньев патогенеза РС, и в т. ч. ППРС, а именно роли В-клеток, позволило пересмотреть подходы к терапии [15–18]. Проведенное ранее клиническое исследование ORATORIO (рандомизированное двойное слепое международное многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата окрелизумаб) на популяции 732 пациентов с ППРС наглядно продемонстри-

ровало достоверную разницу к 120-й неделе от начала терапии между группами активного препарата и плацебо в показателе подтвержденного прогрессирования инвалидизации [19]. Неуклонное нарастание инвалидизации пациентов с ППРС чаще всего происходит именно за счет усугубления двигательных нарушений, в т. ч. в нижних конечностях. К моменту завершения терапии по протоколу ORATORIO было отмечено, что у больных ППРС на фоне применения препарата окрелизумаб значимо замедляется прогрессирование усугубления нарушения ходьбы, что было зарегистрировано в ходе динамического тестирования ходьбы на 25 ф. Особое значение занимает в оценке эффективности терапии анализ данных МРТ: в ходе клинического исследования на фоне терапии препаратом окрелизумаб общий объем гиперинтенсивных очагов на T2-взвешанных изображениях не только не увеличился, но даже снизился на 3,4%, а процент потери объема мозга составил 0,9%. Полученные данные в ходе применения препарата окрелизумаб в повседневной практике сопоставимы с проведенными ранее клиническими исследованиями, однако необходим опыт более длительного применения для углубленной оценки спектра безопасности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время для лечения больных РС разрабатываются и внедряются новые эффективные препараты, которые позволяют существенно снизить активность заболевания и предотвратить инвалидизацию даже при труднокурабельном на первый взгляд течении. Однако не стоит забывать, что чем раньше начинается адекватное лечение, тем больше вероятность стабилизировать пациента и сохранить высокий уровень качества жизни [20]. Делая выбор в пользу того или иного препарата, специалист должен взвешивать пользу и возможные риски. Остается вопрос о возможной длительности применения терапии препаратом окрелизумаб с учетом возможных рисков нежелательных явлений при длительном применении. MC

Поступила / Received 19.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2020

Принята в печать / Accepted 13.02.2020

## Список литературы

1. Reich D.S., Lucchinetti C.F., Calabresi P.A. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
2. Gandhi R., Laroni A., Weiner H.L. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010;221(1–2):7–14. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.015.
3. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
4. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., et al.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
5. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Захарова М.Н., Спирин Н.Н., Попова Е.В., Алифиров В.М., Власов Я.В., Сиверцева С.А., Хабиров Ф.А., Шумилина М.В., Евдошенко Е.П. 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.
6. Попова Е.В., Антипова Л.Н., Бабичева Н.Н. и др. Особенности течения первично-прогрессирующего рассеянного склероза в российской популяции пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;(8 вып. 2):155. doi: 10.17116/jnevro2018118082128.
7. Ebers G. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. Mult Scler. 2004;10(Suppl 1):8–13; discussion 13–15. doi: 10.1191/1352458504ms1025oa.
8. Ziemssen T., Rauer S., Stadelmann C. et al. Evaluation of Study and Patient Characteristics of Clinical Studies in Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138243. doi: 10.1371/journal.pone.0138243.
9. Wolinsky J.S., Narayana P.A., 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;61(1):14–24. doi: 10.1002/ana.21079.
10. Hawker K., O'Connor P., Freedman M.S. 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;66(4):460–471. doi: 10.1002/ana.21867.
11. Lublin F., Miller D.H., Freedman M.S. et al.; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1075–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8.



12. Leary S., Miller D., Stevenson V., Brex P., Chard D., Thompson A. Interferon B-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60(1):44–51. doi: 10.1212/wnl.60.1.44.
13. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. et al.; for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
14. 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. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(10):1195–1205. doi: 10.1177/1352458509106937.
15. Lovato L., Willis S., Rodig S. et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(Pt 2):534–541. doi: 10.1093/brain/awq350.
16. Frischer J., Bramow S., Dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1175–1189. doi: 10.1093/brain/awp070.
17. Kutzelnigg A., Lucchinetti C., Stadelmann C. et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(Pt 11):2705–2712. doi: 10.1093/brain/awh641.
18. Serafini B., Rosicarelli B., Magliozzi R., Stigliano E., Aloisi F. Detection of Ectopic B-cell Follicles with Germinal Centers in the Meninges of Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Brain Pathology*. 2004;14(2):164–174. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.
19. Juanatey A., Blanco-Garcia L., Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018;66(12):423–433. doi: 10.33588/rn.6612.2018132.
20. He A., Merkel B., Zhovits L. Early start of high-efficacy therapies improves disability outcomes over 10 years. ECTRIMS Online Library. 10/11/18; 228762; p. 919. Available at: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228762/anna.he.early.start.of.high-efficacy.therapies.improves.disability.outcomes.html>.

## References

1. Reich D.S., Lucchinetti C.F., Calabresi P.A. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–180. doi: 10.1056/NEJMr1401483.
2. Gandhi R., Laroni A., Weiner H.L. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010;221(1–2):7–14. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.015.
3. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
4. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., et al.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
5. Boyko A.N., Davydovskaya M.V., Khachanova N.V., Zakharova M.N., Spirin N.N., Popova E.V., Alifirova V.M., Vlasov Y.V., Sivertseva S.A., Khabirov F.A., Shumilina M.V., Evdoshenko E.P. Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):16–25. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25.
6. Popova E.V., Antipova L.N., Babicheva N.N. et al. Features of a current of primary progressive multiple sclerosis patients in the Russian population. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;8 Vol. 2):155. (In Russ.) doi: 10.17116/jev-2018118082128.
7. Ebers G. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. Mult Scler. 2004;10(Suppl 1):8–13; discussion 13–5. doi: 10.1191/1352458504ms1025oa.
8. Ziemssen T., Rauer S., Stadelmann C. et al. Evaluation of Study and Patient Characteristics of Clinical Studies in Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138243. doi: 10.1371/journal.pone.0138243.
9. Wolinsky J.S., Narayana P.A., 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;61(1):14–24. doi: 10.1002/ana.21079.
10. Hawker K., O'Connor P., Freedman M.S. 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;66(4):460–471. doi: 10.1002/ana.21867.
11. Lublin F., Miller D.H., Freedman M.S. et al.; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1075–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8.
12. Leary S., Miller D., Stevenson V., Brex P., Chard D., Thompson A. Interferon B-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60(1):44–51. doi: 10.1212/wnl.60.1.44.
13. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. et al.; for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
14. 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. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(10):1195–1205. doi: 10.1177/1352458509106937.
15. Lovato L., Willis S., Rodig S. et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(Pt 2):534–541. doi: 10.1093/brain/awq350.
16. Frischer J., Bramow S., Dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1175–1189. doi: 10.1093/brain/awp070.
17. Kutzelnigg A., Lucchinetti C., Stadelmann C. et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(Pt 11):2705–2712. doi: 10.1093/brain/awh641.
18. Serafini B., Rosicarelli B., Magliozzi R., Stigliano E., Aloisi F. Detection of Ectopic B-cell Follicles with Germinal Centers in the Meninges of Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Brain Pathology*. 2004;14(2):164–174. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.
19. Juanatey A., Blanco-Garcia L., Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018;66(12):423–433. doi: 10.33588/rn.6612.2018132.
20. He A., Merkel B., Zhovits L. Early start of high-efficacy therapies improves disability outcomes over 10 years. ECTRIMS Online Library. 10/11/18; 228762; p. 919. Available at: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228762/anna.he.early.start.of.high-efficacy.therapies.improves.disability.outcomes.html>.

## Информация об авторах:

**Попова Екатерина Валериевна**, к.м.н., заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы»; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; ассистент, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ani\_retake1@mail.ru

**Рябов Сергей Андреевич**, клинический ординатор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: xwpanda@yandex.ru

## Information about the authors:

**Ekaterina V. Popova**, Cand. of Sci. (Med), head of the interdistrict multiple sclerosis unit, State Budgetary Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital №24 of the Department of Health of the City of Moscow"; 10 Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russian Federation; assistant, department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; e-mail: ani\_retake1@mail.ru

**Sergey A. Ryabov**, clinical resident, department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; e-mail: xwpanda@yandex.ru