

# Моноклональные антитела в терапии рассеянного склероза: от клинических исследований к практическому применению

Н.Ю. Лашч, ORCID: 0000-0003-2826-0560, e-mail: lashn@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание с мультифакториальной этиологией развития. РС в большинстве случаев имеет волнообразное течение (периоды обострений сменяются ремиссиями), со временем болезнь приобретает прогрессирующий характер, что ухудшает качество жизни пациентов. Более 30 лет активно применяется в клинической практике патогенетическая иммуномодулирующая терапия РС для профилактики обострений и прогрессирования РС. У пациентов с РС, у которых болезнь протекает с частыми обострениями и признаками радиологической активности демиелинизирующего процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, в настоящее время рекомендуется использовать препараты моноклональных антител. Для терапии первично-прогрессирующего РС зарегистрирован единственный препарат – окрелизумаб. Кроме того, окрелизумаб показан пациентам с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС. В арсенале российских неврологов имеется 18 препаратов, большинство входят в перечень жизненно необходимых, часть из них включена в программу «12 высокочастотных нозологий» (12 ВЗН), некоторые будут включены с 2021 г. Пациенты получают лечение бесплатно. Окрелизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно истощает популяцию CD20+ В-клеток. Истощение популяции В-клеток достигается с помощью нескольких механизмов, включая антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз, антителозависимую Т-клеточно-опосредованную цитотоксичность, комплемент-зависимую цитотоксичность и индукцию апоптоза. В статье представлены данные клинических исследований OPERA I и OPERA II. Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности терапии окрелизумабом у пациентов с РС. Описан клинический случай из практики невролога.

**Ключевые слова:** препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, ремиттирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, активный рассеянный склероз, безопасность и эффективность, окрелизумаб, иммуномодулирующая терапия

**Для цитирования:** Лашч Н.Ю. Моноклональные антитела в терапии рассеянного склероза: от клинических исследований к практическому применению. *Медицинский совет*. 2020;(8):88–94. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-88-94.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Monoclonal antibodies in the treatment of multiple sclerosis: from clinical research to practical application

Nataliia Yu. Lashch, ORCID: 0000-0003-2826-0560, e-mail: lashn@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune inflammatory demyelinating and neurodegenerative disease with a multifactorial etiology of development. MS in most cases has a wave-like course (periods of exacerbations and remissions), over time, the disease becomes progressive, which worsens the quality of life of patients. The drugs disease-modifying therapies (DMT) has been actively used in clinical practice for more than 30 years to prevent exacerbations and progression of MS. In patients with MS, in which the disease occurs with frequent exacerbations and signs of radiological activity of the demyelinating process, according to magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spinal cord, it is recommended to use monoclonal antibody preparations. The only drug registered for the treatment of primary progressive MS is ocrelizumab. In addition, ocrelizumab is indicated for patients with remitting and secondary progressive MS. Ocrelizumab is a humanized monoclonal antibody that selectively depletes a population of CD20+ B cells. The article presents data from clinical studies of OPERA I and OPERA II and describes a clinical case from the practice of a neurologist. Depletion of the B cell population is achieved by several mechanisms, including antibody-dependent cell-mediated phagocytosis, antibody-dependent T cell-mediated cytotoxicity, complement-dependent cytotoxicity, and apoptosis induction. The issues of efficacy and safety of ocrelizumab therapy in patients with MS are considered.

**Keywords:** remitting multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, DMT, active multiple sclerosis, safety, efficiency, ocrelizumab, immunomodulatory therapy, clinical case

**For citation:** Lashch N.Yu. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple sclerosis: from clinical research to practical application. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):88–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-88-94.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – самое распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее их к инвалидизации. По распространенности среди неврологических заболеваний ЦНС РС занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте – второе место после эпилепсии [1, 2]. Повышенное внимание к РС связано с увеличением числа пациентов во всем мире. Рост заболеваемости отмечается за счет улучшения методов диагностики, внедрения МРТ в рутинную практику врача, настороженности различных специалистов в отношении развития демиелинизирующих заболеваний, внедрения ранних уточняющих диагностических критериев. В настоящий момент этиология РС неизвестна. Причины, приводящие к запуску патологической аутоиммунной реакции, пока не найдены. Считается, что РС – это мультифакториальное заболевание, поэтому развитие процесса обусловлено несколькими факторами: генетической предрасположенностью в сочетании с условиями внешней среды, ухудшением экологической обстановки, особенностями питания, избыточной массой тела, курением, недостатком витамина D, наличием вирусных инфекций (вирусы кори, краснухи, ветряной оспы). Особую роль триггера дебюта РС отводят условно-патогенному вирусу Эпштейна – Барр и некоторым ретровирусам [1, 3]. Ежегодное увеличение числа пациентов с РС обуславливает необходимость постоянного изучения патогенетических механизмов и поиска новых, более эффективных препаратов для лечения. Современные научные исследования в области нейроиммунологии, генетики и молекулярной биологии позволили достигнуть значительного прогресса в понимании механизмов развития демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов при РС, разработать инновационные терапевтические подходы, тем самым увеличить продолжительность и повысить качество жизни пациентов, длительно сохранить их трудоспособность и социальную активность. Более 30 лет активно применяются в клинической практике препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Эффективность и безопасность данных препаратов показаны в многочисленных международных научно-клинических исследованиях на основе принципов доказательной медицины. В арсенале российских неврологов имеется 18 препаратов, большинство входят в перечень жизненно необходимых, часть из них включена в программу «12 высокотратных нозологий» (12 ВЗН), некоторые будут включены с 2021 г. Пациенты получают лечение бесплатно. Это инъекционные подкожные или внутримышечные препараты бета-интерферонов 1b и 1a, глатирамера ацетата, внутривенные инфузии митоксантрона, натализумаба, окрелизумаба, алемтузумаба, пероральные препараты терифлуноמיד, финголимод, диметилфумарат.

Современные ПИТРС позволяют существенно снизить, а иногда практически полностью контролировать актив-

ность демиелинизирующего процесса у пациентов, однако влиять на нейродегенерацию – более сложная задача, над решением которой работают ученые в разных странах. Основная задача врача при назначении ПИТРС – индивидуальный подбор терапии для каждого пациента, постоянный мониторинг эффективности и безопасности назначенного лечения, а при его неэффективности – своевременное изменение лечения. Идеальная цель терапии – достичь 100% критерия NEDA (No Evidence of Disease Activity – нет данных за активность заболевания (НДАЗ)) – нет обострений, нет прогрессирования инвалидности (по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала оценки степени инвалидизации), нет активности по данным МРТ (нет новых или увеличенных очагов на T2-взвешенных изображениях или очагов, накапливающих контраст на T1-взвешенных изображениях) [4–6]. В настоящее время нет единого препарата, достигающего этой цели. У многих пациентов часто наблюдается клиническая и субклиническая активность заболевания, а неврологическая инвалидизация продолжает увеличиваться. Таким образом, всегда существует потребность в более эффективном лечении с приемлемыми профилями безопасности [7].

Тактика активного лечения (особенно на ранних стадиях заболевания), применение современных генно-инженерных и иммуномодулирующих препаратов, симптоматической медикаментозной и немедикаментозной терапии, использование физиотерапевтических методик, робототехники и методов психологической коррекции меняют прогноз течения РС у большинства пациентов. Однако у части пациентов ни один из методов не останавливает активность и прогрессирование болезни. Это стимулирует исследователей к дальнейшему изучению механизмов демиелинизации и нейродегенерации при РС.

Патогенез РС складывается из комплекса иммунопатологических и биохимических реакций, развивающихся в нервной системе [2, 8]. Считается, что иммунные процессы индуцируются антигенными структурами ЦНС, прежде всего основным белком миелина и гликопротеином миелина – макромолекулами олигодендроцита. Активация Т-лимфоцитов на периферии (вне ЦНС) является начальным механизмом иммунопатогенеза РС [9]. Следующим этапом патологического процесса является проникновение аутореактивных Т-лимфоцитов в ЦНС через гематоэнцефалический барьер посредством активации экспрессии молекул адгезии и присоединения к эндотелиальным клеткам сосудов. В ЦНС активированные Т-клетки, а также макрофаги и клетки микроглии выделяют различные провоспалительные цитокины, которые индуцируют адгезивные рецепторы на эндотелиальных и иммунных клетках, что также усиливает миграцию соответствующих иммунокомпетентных клеток к новому очагу воспаления. Помимо Т-клеточного звена иммунной системы одну из основных ролей при повреждении нервной ткани играют В-лимфоциты [10]. Предполагают, что механизм участия В-клеток при РС связан с презентацией антигена [11], производством аутоантител [12, 13] или синтеза цитокинов [11] и образованием эктопических

лимфоидных фолликулов в мозговых оболочках, что, возможно, способствует демиелинизации, нейродегенерации и поддержанию хронического воспаления в тканях головного и спинного мозга [14–17].

Наиболее перспективными в отношении влияния на В-клетки являются моноклональные антитела к мембранному белку CD20. CD20 представляет собой поверхностный антиген, который обнаруживается на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти, однако не экспрессируется на более ранних предшественниках В-клеток или плазматических клетках. Основная их роль в патогенезе РС заключается в продукции аутоантител, провоспалительных цитокинов, представлении антигенов Т-клеткам, миграции антигенов и в формировании эктопических лимфоидных фолликулов. Данный антиген к CD20 регулирует все стадии созревания В-лимфоцитов и транспорт ионов кальция через клеточную мембрану. Моноклональные антитела связываются на поверхности В-лимфоцитов с рецепторами CD20, что уменьшает пул данных клеток и ведет к стиханию иммунопатологического воспаления [6, 18]. Однако точный механизм, посредством которого достигается терапевтический клинический эффект анти-В-клеточной терапии при РС, полностью не установлен.

## ОКРЕЛИЗУМАБ

Тем не менее на основании данных клинических испытаний первым моноклональным антителом к CD20, показавшим свою эффективность в отношении замедления прогрессирования РС, стал окрелизумаб. В марте 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован FDA для лечения первично-прогрессирующего РС, а в октябре 2017 г. окрелизумаб был одобрен к применению в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами РС или с первично-прогрессирующим РС<sup>1</sup>. Его регистрация проводилась на основании данных исследований OPERA I и OPERA II (рецидивирующие формы (PPC) и ORATORIO (первично-прогрессирующий тип течения (ППРС)).

Окрелизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к поверхностному антигену CD20, который располагается на определенном пуле В-лимфоцитов. Этот мембранный белок состоит из 297 аминокислотных остатков и экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти. В то же время стволовые лимфоидные клетки и плазматические клетки не несут на себе белок CD20 [21, 22].

Механизм действия препарата предполагает, что после связывания с антигеном CD20 на поверхности В-клеток окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза [19, 20]. Так как истощение популяции касается определенного пула В-клеток, то сохраняются способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный имму-

нитет. Кроме того, окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-клеток [21, 22].

Профиль эффективности и безопасности препарата окрелизумаб оценивали у пациентов с рецидивирующими формами РС (как ремиттирующее течение, так и вторичное прогрессирование с обострениями) в двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с одинаковым дизайном, с двойной имитацией и с использованием активного препарата сравнения (интерферон бета-1а) длительностью 96 нед. – OPERA I и OPERA II. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1, в группе окрелизумаба (N = 827) они получали окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 24 нед. и плацебо подкожно 3 раза в неделю, в группе сравнения (N = 829) – интерферон бета-1а в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю и плацебо в виде внутривенных инфузий каждые 24 нед. В качестве первичной конечной точки оценивали среднегодовую частоту обострений (СЧО) на 96-й нед. исследования. Также были установлены вторичные конечные точки: доля пациентов с прогрессированием заболевания, подтвержденным на 12-й нед. (прогрессирование заболевания определялось как увеличение в сравнении с исходным уровнем оценки по шкале EDSS по крайней мере на 1,0 балл (или на 0,5 балла, если исходная оценка по шкале EDSS составляла > 5,5 балла), которая сохранялась в течение не менее 12 нед.) и на 24-й нед.; общее среднее количество очагов в головном мозге, накапливающих контрастное вещество, на неделях 24, 48 и 96; общее количество новых или недавно увеличенных гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных МР-изображениях на неделях 24, 48 и 96; доля пациентов с улучшением состояния, подтвержденным в течение 12 нед., у пациентов с исходной оценкой по шкале EDSS не менее 2,0 балла; общее количество новых гипоинтенсивных очагов на T1-взвешенных МР-изображениях на неделях 24, 48 и 96.

Оказалось, что в группе окрелизумаба СЧО была ниже, чем в группе сравнения (0,155 и 0,156 в сравнении с 0,290 и 0,292,  $p < 0,0001$ ), т. е. относительное снижение частоты обострений составило 46 и 47% в течение двухлетнего периода исследований. Также снижался риск прогрессирования инвалидизации, подтвержденного как на 12-й (CDP-12), так и на 24-й нед. (CDP-24). По данным анализа объединенных данных, к 96-й нед. исследования в группе окрелизумаба доля пациентов, достигших CDP-12, составила 9,1%, тогда как аналогичный показатель в группе интерферона бета-1а был равен 13,6%. В отношении достижения CDP-24 – 6,9% пациентов в группе окрелизумаба и 10,5% пациентов в группе интерферона бета-1а. Различия между группами было статистически значимым, относительное снижение CDP-12 составило 40% (ОШ (95% ДИ): 0,60 (0,45; 0,81),  $p = 0,0006$ ), равно как и относительное снижение CDP-24 (ОШ (95% ДИ): 0,60 (0,43; 0,84),  $p = 0,0025$ ) [21].

Статистически значимые изменения отмечались и в отношении вторичных конечных точек, которые определяли по МР-показателям. Так, было выявлено практически полное подавление МР-активности: общее количество очагов на T1-изображениях, которые накапливают кон-

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Окревус, ЛП 004503, 2017.

траст, оказалось на 94% и 95% ниже в группе препарата окрелизумаб, чем в группе интерферона бета-1а ( $p < 0,0001$ ) к 96-й нед. исследования. Более того, это снижение отмечалось и на начальных этапах, на 24-й нед. исследования, т. е. уже после первой дозы исследуемого препарата. Общее количество новых и/или увеличившихся очагов на Т2-взвешенных изображениях снизилось на 77% и 83% в группе окрелизумаба в сравнении с группой интерферона бета-1а ( $p < 0,0001$ ) [21].

У пациентов оценивали также достижение статуса NEDA. Оказалось, что к 96-й нед. заболевания статус NEDA чаще отмечался у пациентов в группе окрелизумаба: в исследовании OPERA I – у 48% пациентов (в сравнении с 29% пациентов в группе интерферона бета-1а) и в исследовании OPERA II – у 48% пациентов (в сравнении с 25% пациентов в группе интерферона бета-1а). Таким образом, относительное увеличение числа пациентов в статусе NEDA в группе окрелизумаба составило 64% и 89% ( $p < 0,001$ ) [23].

Самыми частыми нежелательными явлениями на фоне терапии препаратом окрелизумаб в клинических исследованиях OPERA I и OPERA II были инфузионные реакции (34,3% в группе окрелизумаба в сравнении с 9,9% в группе интерферона бета-1а, в которой внутривенно вводилось плацебо). Частота инфузионных реакций была максимальной во время 1-й инфузии 1-й дозы препарата окрелизумаб (27,5%) и снижалась со временем до  $< 10\%$  во время введения 4-й дозы. Большинство инфузионных реакций в обеих группах лечения были легкой или умеренной степени тяжести. Наблюдались следующие симптомы, связанные с инфузионными реакциями: зуд, сыпь, крапивница, эритема, приливы, понижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, тошнота, тахикардия. Случаев фатальных инфузионных реакций не было.

Не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций у пациентов, получавших окрелизумаб (1,3%), по сравнению с пациентами при лечении интерфероном бета-1а (2,9%) [21]. В группе окрелизумаба несколько чаще наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, преимущественно легкой и умеренной степени тяжести (15,2% в сравнении с 10,2%). Такие нежелательные явления, как гриппоподобный синдром (4,6% в группе окрелизумаба и 21,4% в группе интерферона бета-1а) и реакция в месте подкожного введения препарата (менее 1% в группе окрелизумаба и 15,6% в группе интерферона бета-1а) чаще встречались на фоне применения интерферона бета-1а [21]. Частота герпетической инфекции у пациентов с рецидивирующими формами РС была выше на фоне терапии препаратом окрелизумаб (5,9%) по сравнению с терапией интерфероном бета-1а (3,4%). В группах окрелизумаба и интерферона бета-1а частота следующих нежелательных реакций составляла: опоясывающий лишай (*Herpes Zoster*) – 2,1% и 1,0%, простой герпес – 0,7% и 0,1%, герпес ротовой полости – 3,0% и 2,2% соответственно. Герпетические инфекции были

преимущественно легкой и умеренной степени тяжести, пациенты выздоравливали после стандартного лечения. Случаев диссеминированного герпеса не наблюдалось.

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 6,9% пациентов, получавших окрелизумаб, и у 7,8% пациентов, получавших интерферон бета-1а, в исследовании OPERA I; у 7,0% пациентов, получавших окрелизумаб, и у 9,6% пациентов, получавших интерферон бета-1а, в исследовании OPERA II. Было зарегистрировано три случая смерти, в т. ч. одна смерть в группе окрелизумаба (самоубийство в исследовании OPERA II) и две смерти в группе интерферона бета-1а (одно самоубийство в исследовании OPERA I и одна смерть вследствие механической непроходимости кишечника в исследовании OPERA II). Также в этих двух 96-недельных исследованиях четыре опухоли (у 0,5% пациентов) развились в группе окрелизумаба (два случая инвазивной карциномы молочной железы, один случай карциномы почек и один случай злокачественной меланомы) и два случая (0,2%) – в группе интерферона бета-1а (один случай мантийно-клеточной лимфомы и один случай плоскоклеточной карциномы в грудной клетке) [21, 22].

Для того чтобы оценить риск развития малигнизаций у пациентов, принимающих окрелизумаб, сравнивали заболеваемость пациентов во всех исследованиях окрелизумаба при РС (в расчете на количество пациенто-лет) с имеющимися данными Датского, Шведского и Канадского регистров пациентов с РС. Было выявлено, что частота развития малигнизаций у пациентов с РС, принимавших окрелизумаб, находится в пределах эпидемиологических показателей, в т. ч. частота случаев рака молочной железы [23]. Исследователи продолжают анализ частоты случаев малигнизации при применении окрелизумаба и в расширенной фазе исследований, и в клинической практике: к февралю 2017 г. уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями, в т. ч. заболеваемость раком молочной железы, также оставался в пределах эпидемиологических значений [21]. Таким образом, пациентам рекомендовано следовать стандартным скрининговым процедурам для рака молочной железы [23].

**Влияние на фертильность.** Окрелизумаб не оказывал влияния на репродуктивную систему самцов и эстральный цикл самок яванских макаков.

**Беременность.** Окрелизумаб, предположительно, проникает через плацентарный барьер, т. к. относится к иммуноглобулинам подтипа G1. Не следует применять окрелизумаб во время беременности. Изменение числа В-клеток у новорожденных, матери которых получали окрелизумаб, не изучалось в клинических исследованиях. Данные контролируемых исследований окрелизумаба с участием беременных женщин отсутствуют.

**Контрацепция.** Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения данным препаратом и в течение 6 мес. после последней инфузии препарата.

**Дети.** Исследований фармакокинетики окрелизумаба у детей и подростков в возрасте  $< 18$  лет не проводилось.



*Пациенты пожилого возраста.* Исследований фармакокинетики окрелизумаба у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет не проводилось.

*Иммуногенность.* В ходе клинических исследований как при РРС, так и при ППРС проводили тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТТ) в нескольких временных точках (перед первым введением и каждые 6 мес. в течение всего исследования). Из 1311 пациентов, получавших лечение окрелизумабом, положительный результат анализа на АТТ отмечался у 12 пациентов (~ 1%), из которых у 2 пациентов положительный результат анализа отмечался на нейтрализующие антитела. Оценить влияние возникших во время лечения АТТ на профиль безопасности и эффективности терапии не представляется возможным из-за низкой частоты встречаемости АТТ к препарату окрелизумаб.

*Противопоказания к применению.* Среди противопоказаний указаны гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата, активный гепатит В, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата окрелизумаб у детей и подростков  $< 18$  лет не изучались), а также жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении окрелизумаба в анамнезе.

## СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ И ПЛАН УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ

Рекомендуемая доза препарата окрелизумаб составляет 600 мг каждые 6 мес. в виде в/в инфузии. Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в введений: во время первой капельницы вводят 300 мг препарата, затем через 2 нед. вводят еще 300 мг препарата. Далее все последующие дозы препарата вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 мес. Первую из последующих доз препарата следует проводить через 6 мес. после 1-й начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением лекарства должен составлять 5 мес.

Введение препарата следует проводить в/в капельно через отдельный катетер с фильтром, под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций (например, серьезные инфузионные реакции). Необходимо наблюдать за пациентом в течение по меньшей мере 1 ч после завершения инфузии на предмет развития нежелательных явлений. Перед каждым введением окрелизумаба следует проводить премедикацию приблизительно за 30 мин – метилпреднизолоном (или эквивалентным лекарственным препаратом) в дозе 1000 мг в/в для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций. С целью дальнейшего снижения частоты и тяжести побочных реакций рекомендуется при необходимости применять антигистаминные препараты (например, дифенгидрамин) или антипиретики (например, ацетаминофен/парацетамол) приблизительно за 30–60 мин перед каждым введением препарата.

При одновременном применении препарата окрелизумаб и глюкокортикостероидов (или других препаратов для иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии) необходимо учитывать риск развития аддитивного эффекта в отношении иммунной системы, что увеличивает риск иммуносупрессии. Таким образом, при переводе пациента с терапии препаратами, обладающими пролонгированным действием на иммунную систему (даклизумаб, финголимод, натализумаб, терифлуномид или митоксантрон), на терапию препаратом окрелизумаб необходимо учитывать длительность и механизм действия данных препаратов из-за возможности развития нежелательных реакций.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациента А. в 23-летнем возрасте (2014 г.) появилась слабость в левых конечностях, снижение зрения, дизартрия и шаткость при ходьбе. Обратился к неврологу, проведено обследование, впервые по данным МРТ головного мозга (ГМ) выявлены множественные очаговые изменения в белом веществе, проведена пульс-терапия (метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно № 5) с положительным эффектом. Через полгода выполнено контрольное МРТ-исследование ГМ (май 2015 г.) – отмечено появление нового очага, без признаков активности заболевания. Пациенту назначена терапия 1 линии ПИТРС. С ноября 2015 г. начат прием интерферона бета-1b 250 мкг п/к через день, переносимость лечения удовлетворительная. В декабре 2015 г. обратился к офтальмологу по поводу снижения остроты зрения слева. Проведена пульс-терапия солумедролом 1000 мг №3 с регрессом жалоб. В апреле 2016 г. отметил ухудшение ходьбы, по данным МРТ ГМ от 22.04.2016: появление 2 новых очагов в лобной и теменной долях до 8 мм, один из них накапливает контрастное вещество, проведена пульс-терапия.

МРТ ГМ от 25.12.2016: в сравнении с МР-данными от 22.04.2016. отмечается появление единичного нового очага в затылочной доле справа, единичного очага в теменной доле слева, паравентрикулярно заднему рог бокового желудочка, увеличение области повреждения передних отделов мозолистого тела и паравентрикулярной зоны боковых желудочков слева. Отмечается накопление парамагнетика новым паравентрикулярным очагом в теменной доле слева. Проведена пульс-терапия солумедролом 1000 мг № 5 – с частичным регрессом симптомов (сохранялась слабость в ногах, нарушение походки). С 09.01.2017 остро развилось головокружение, нечеткость речи, нарастание слабости в левых конечностях. Вновь проведена терапия солумедролом 1000 мг в/в капельно № 5 – с неполным восстановлением. В связи с сохраняющимися жалобами и ухудшением состояния выполнено повторное МРТ ГМ (по сравнению с месячными данными) – отмечается резкое увеличение размеров очага в проекции правой средней ножки мозжечка, с признаками накопления контрастного вещества в нем. В связи с продолжающейся активностью заболевания и прогрессирующим ухудшением состояния пациенту

изменена иммуномодулирующая терапия с бета интерферона-1b на финголимод с февраля 2017 г. Однако в августе нарастает слабость в ногах, шаткость при ходьбе, пациент госпитализируется. По данным МРТ ГМ при контрастном усилении в веществе левых теменной и височных долей визуализируются два очага патологического контрастирования (неоднородный, диффузный тип). В спинном мозге (СМ) на шейном уровне активных очагов не обнаружено. В стационаре пациенту проводится терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 7000 мг с медленным неполным восстановлением около 2 мес. Во время данного обострения уровень инвалидизации по шкале EDSS увеличился с 3,0 баллов до 6,0, после терапии пациент постепенно перестал пользоваться двухсторонней поддержкой (EDSS -5,0). В связи с развитием инвалидизирующего обострения решением врачебной комиссии (ВК) с января 2018 г. была назначена терапия натализумабом 300 мг, в/в инфузии ежемесячно (анализ крови на антитела к вирусу JC – положительно (2,37)).

Через 4 мес. от начала моноклональной терапии у пациента вновь развивается обострение РС (онемение в левых конечностях, нарастание шаткости походки, координаторных нарушений, уменьшение дистанции ходьбы). На МРТ ГМ отмечается появление новых очагов демиелинизации в юстакортикальных отделах правой лобной и правой теменной долей, увеличение в размерах некоторых очагов левой теменной доли. При в/в контрастном усилении в веществе левой теменно-височной области, левой лобной доли визуализируются очаги патологического усиления МР-сигнала (диффузный тип контрастирования). МРТ шейного отдела СМ без признаков активности. Проведена терапия метилпреднизолоном (суммарная доза 10 г) в неврологическом стационаре в связи с нарастанием симптомов (появились болезненные судороги в правых конечностях, правой половине лица, усилилась неустойчивость и шаткость при ходьбе). В неврологическом статусе при выписке EDSS 5,5.

В связи с неэффективностью терапии препаратом натализумаб решением ВК пациенту назначена терапия окрелизумабом при отсутствии противопоказаний после проведенного обследования. В ноябре выполнены первые инфузии препарата окрелизумаб 300 мг. В мае 2020 г. пациенту проведено 4 курса в/в инфузий окрелизумаба. Переносимость лечения удовлетворительная, нежелательных явлений, в т. ч. инфузионных реакций, не было.

Новых жалоб пациент не предъявляет, обострений РС нет, состояние стабильное, в неврологическом статусе и по данным МРТ ГМ и СМ признаков активности или прогрессирования заболевания не выявлено. Пациент отмечает значительное улучшение качества своей жизни (нет ухудшений, нет госпитализаций, не проводит гормонотерапию, редкие инфузии препарата).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе двух клинических исследований эффективности и безопасности окрелизумаба при рецидивирующих формах РС было показано, что данный препарат превосходит по своей эффективности стандартную терапию РС (интерферон бета-1a) в отношении уменьшения СЧО, замедления прогрессирования, уменьшения МР-признаков активности заболевания, а также позволяет у 48% пациентов достичь статуса NEDA. При этом препарат окрелизумаб обладает приемлемым профилем безопасности и удобством применения (в/в введение 1 раз в 6 мес.). Препарат окрелизумаб позволяет добиться замедления прогрессирования заболевания у пациентов с активным РС и улучшения их качества жизни. В нашем клиническом примере препарат доказал свою эффективность и безопасность применения. Возможно, более раннее начало терапии окрелизумабом у данного пациента помогло избежать множества обострений, приостановить процесс прогрессирования и нарастание инвалидизации. В настоящее время решение о назначении ПИТРС принимает ВК медицинского учреждения, где наблюдается пациент, с привлечением специалистов по РС. На заседании ВК обсуждается история болезни пациента и с учетом развития болезни, типа течения РС, наличия показаний и противопоказаний к терапии принимается решение о назначении ПИТРС. Иммунопатогенетическое инновационное лечение пациентов с РС обеспечивается за счет регионального или федерального бюджетов. Включение заболеваний в Федеральную программу высокотехнологичных медицинских услуг (в настоящее время это «12 ВЗН») позволяет осуществлять закупки препаратов из средств федерального бюджета, что увеличивает доступность новых дорогостоящих препаратов для пациентов с РС.



Поступила / Received 14.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2020

Принята в печать / Accepted 18.06.2020

## Список литературы

- Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2-2):92–106. doi: 10.17116/jnevro20171172292-106.
- Захарова М.Н. (ред.). *Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения*. М.: Медиа Менте; 2018. 240 с.
- Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, life-style and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25–36. doi: 10.1038/nrneuro.2016.187.
- Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (ред.). *Рассеянный склероз*. М.: Реал Тайм; 2011. 528 с.
- Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–1452. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444.
- Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
- University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Cree B.A., Gourraud P.A., Oksenberg J.R., Bevan C., Crabtree-Hartman E., Gelfand J.M. et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499–510. doi: 10.1002/ana.24747.
- Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2008;28(1):29–45. doi: 10.1055/s-2007-1019124.
- Столяров И.Д., Бойко А.Н. (ред.). *Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты*. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2008. 320 с.
- Martin F., Chan A.C. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:467–496. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517.

11. Li R., Rezk A., Miyazaki Y., Hilgenberg E., Touil H., Shen P. et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med.* 2015;7(310):310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176.
12. Genain C.P., Cannella B., Hauser S.L., Raine C.S. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med.* 1999;5(2):170–175. doi: 10.1038/5532.
13. Storch M.K., Piddlesden S., Haltia M., Iivanainen M., Morgan P., Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol.* 1998;43(4):465–471. doi: 10.1002/ana.410430409.
14. 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 Pathol.* 2004;14(2):164–174. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.
15. Ireland S.J., Blazek M., Harp C.T., Greenberg B., Frohman E.M., Davis L.S., Monson N.L. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity.* 2012;45(5):400–414. doi: 10.3109/08916934.2012.665529.
16. Howell O.W., Reeves C.A., Nicholas R., Carassiti D., Radotra B., Gentleman S.M. et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2755–2771. doi: 10.1093/brain/awr182.
17. Klein C., Lammens A., Schäfer W., Georges G., Schwaiger M., Mössner E. et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs.* 2013;5(1):22–33. doi: 10.4161/mabs.22771.
18. Bittner S., Ruck T., Wiendl H., Grauer O.M., Meuth S.G. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(1):51–66. doi: 10.1177/1756285616666741.
19. Klein C., Lammens A., Schäfer W., Georges G., Schwaiger M., Mössner E. et al. Response to: monoclonal antibodies targeting CD20. *MAbs.* 2013;5(3):337–338. doi: 10.4161/mabs.24108.
20. Genovese M.C., Kaine J.L., Lowenstein M.B., Del Giudice J., Baldassare A., Schechtman J. et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2652–2661. doi: 10.1002/art.23732.
21. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
22. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G. et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
23. Kappos L., De Stefano N., Freedman M.S., Cree B.A., Radue E.W., Sprenger T. et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(10):1297–1305. doi: 10.1177/1352458515616701.

## References

1. Boyko A.N., Gusev E.I. Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(2–2):92–106. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171172292-106.
2. Zakharova M.N. (ed.). *Multiple sclerosis: issues of diagnosis and treatment.* Moscow: Media Mente; 2018. 240 p. (In Russ.)
3. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, life-style and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):25–36. doi: 10.1038/nrneuro.2016.187.
4. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. (ed.). *Multiple sclerosis.* Moscow: Real Time; 2011. 528 p. (In Russ.)
5. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–1452. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444.
6. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
7. University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Cree B.A., Gourraud P.A., Oksenberg J.R., Bevan C., Crabtree-Hartman E., Gelfand J.M. et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016;80(4):499–510. doi: 10.1002/ana.24747.
8. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2008;28(1):29–45. doi: 10.1055/s-2007-1019124.
9. Stolyarov I.D., Boyko A.N. (ed.). *Multiple Sclerosis: diagnostics, treatment, specialists.* St. Petersburg: ELBI-SPb.; 2008. 320 p. (In Russ.)
10. Martin F., Chan A.C. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:467–496. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517.
11. Li R., Rezk A., Miyazaki Y., Hilgenberg E., Touil H., Shen P. et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med.* 2015;7(310):310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176.
12. Genain C.P., Cannella B., Hauser S.L., Raine C.S. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med.* 1999;5(2):170–175. doi: 10.1038/5532.
13. Storch M.K., Piddlesden S., Haltia M., Iivanainen M., Morgan P., Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol.* 1998;43(4):465–471. doi: 10.1002/ana.410430409.
14. 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 Pathol.* 2004;14(2):164–174. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.
15. Ireland S.J., Blazek M., Harp C.T., Greenberg B., Frohman E.M., Davis L.S., Monson N.L. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity.* 2012;45(5):400–414. doi: 10.3109/08916934.2012.665529.
16. Howell O.W., Reeves C.A., Nicholas R., Carassiti D., Radotra B., Gentleman S.M. et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2755–2771. doi: 10.1093/brain/awr182.
17. Klein C., Lammens A., Schäfer W., Georges G., Schwaiger M., Mössner E. et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs.* 2013;5(1):22–33. doi: 10.4161/mabs.22771.
18. Bittner S., Ruck T., Wiendl H., Grauer O.M., Meuth S.G. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(1):51–66. doi: 10.1177/1756285616666741.
19. Klein C., Lammens A., Schäfer W., Georges G., Schwaiger M., Mössner E. et al. Response to: monoclonal antibodies targeting CD20. *MAbs.* 2013;5(3):337–338. doi: 10.4161/mabs.24108.
20. Genovese M.C., Kaine J.L., Lowenstein M.B., Del Giudice J., Baldassare A., Schechtman J. et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2652–2661. doi: 10.1002/art.23732.
21. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
22. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G. et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
23. Kappos L., De Stefano N., Freedman M.S., Cree B.A., Radue E.W., Sprenger T. et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(10):1297–1305. doi: 10.1177/1352458515616701.

## Информация об авторе:

**Лаш Наталия Юрьевна**, к.м.н., доцент, 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: lashn@mail.ru

## Information about the author:

**Natalia Yu. Lashch**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, 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, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lashn@mail.ru