

Анти-CD20-терапия и планирование беременности при рассеянном склерозе

Н.В. Хачанова^{1,2}, voroba.nat@mail.ru, В.С. Краснов³, Е.П. Евдошенко⁴, И.В. Закройщикова⁵, Д.С. Касаткин⁶, Д.С. Коробко^{7,8}, С.А. Котий⁹, П.А. Кузнецов¹, Е.С. Новикова¹⁰, Е.В. Попова², Н.А. Тотолян³, Н.С. Трифонова⁹, М.В. Шумилина^{3,4}, Т.И. Якушина¹⁰, М.В. Давыдовская^{2,11}

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

² Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁴ Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 3

⁵ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

⁶ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

⁷ Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130

⁸ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

⁹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

¹⁰ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

¹¹ Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4А

Резюме

Частота наступления беременности среди женщин репродуктивного возраста с диагнозом «рассеянный склероз» (РС) быстро растет. За последние десятилетия несколько исследований доказали, что РС не влияет на течение беременности, а беременность не оказывает негативного влияния на долгосрочное течение заболевания. Результаты многочисленных исследований показали, что во время беременности частота обострений у пациенток с РС снижается, но после родов, как правило, увеличивается. Согласно данным общих характеристик препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), большинство из них противопоказаны во время беременности. Для предотвращения возможных неонатальных рисков необходимо соблюдать контрацепцию до планирования беременности на протяжении определенного периода времени после их последнего применения. Поэтому данные о частоте беременности и ее исходах у женщин с РС на фоне терапии ПИТРС ограничены. Медицинские регистры данных пациенток с РС, получающих ПИТРС до, во время беременности и в послеродовом периоде, позволяют получить важную информацию для формирования дальнейших терапевтических подходов. Наиболее ценными являются данные проспективных исследований с четко выбранными точками для анализа, включающими как исходы беременностей, так и состояние новорожденных. В группе анти-CD20 препаратов окрелизумаб имеет наиболее обширную базу данных о применении во время беременности. В феврале 2025 г. проведен Консультационный совет (КС) экспертов для обсуждения и анализа данных о применении анти-CD20-терапии при планировании семьи. По мнению экспертов, принявших участие в КС, применение окрелизумаба за 4,5 мес. до планируемой беременности не обладает повышенным риском неблагоприятных неонатальных исходов и позволяет эффективно контролировать активность заболевания во время беременности и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: рассеянный склероз, беременность, ПИТРС, окрелизумаб, воздействие, плод, плацента

Для цитирования: Хачанова ТВ, Краснов ВС, Евдошенко ЕП, Закройщикова ИВ, Касаткин ДС, Коробко ДС, Котий СА, Кузнецов ПА, Новикова ЕС, Попова ЕВ, Тотолян НА, Трифонова НС, Шумилина МВ, Якушина ТИ, Давыдовская МВ. Анти-CD20-терапия и планирование беременности при рассеянном склерозе. *Медицинский совет.* 2025;19(12):12–21. <https://doi.org/10.21518/ms2025-212>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anti-CD20 therapy and pregnancy planning in multiple sclerosis

Natalia V. Khachanova^{1,2}, voroba.nat@mail.ru, Vladimir S. Krasnov³, Evgeniy P. Evdoshenko⁴, Inessa V. Zakroyshchikova⁵, Dmitry S. Kasatkin⁶, Denis S. Korobko^{7,8}, Svetlana A. Kotiy⁹, Pavel A. Kuznetsov¹, Ekaterina S. Novikova¹⁰, Ekaterina V. Popova², Natalia A. Totolyan³, Natalya S. Trifonova⁹, Maria V. Shumilina^{3,4}, Tatiana I. Yakushina¹⁰, Maria V. Davydovskaia^{2,11}

- ¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
- ² City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia
- ³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia
- ⁴ Saint Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia
- ⁵ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia
- ⁶ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia
- ⁷ Regional Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital; 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia
- ⁸ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia
- ⁹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia
- ¹⁰ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia
- ¹¹ Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of the Ministry of Health of the Moscow Region; 4A, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia

Abstract

Pregnancy rates are rapidly increasing among women of reproductive age diagnosed with multiple sclerosis (MS). Over the past decades, several studies have proven that MS does not affect the course of pregnancy, and pregnancy does not negatively affect the long-term course of the disease. The results of numerous studies have shown that the frequency of exacerbations in MS patients decreases during pregnancy, but increases after childbirth. According to the summary of product characteristics (SmPC) of disease modifying drugs (DMD) most of them are contraindicated during pregnancy. To prevent possible neonatal risks, it is necessary to use contraception before pregnancy planning for a certain period of time after their last use. Medical data of MS pregnancy registries of patients receiving DMD before, during pregnancy and postpartum provide important information for the formation of further therapeutic approaches. The most valuable are the data from prospective studies with clearly selected points for analysis, including both pregnancy outcomes and newborns health. In the group of anti-CD20 drugs, ocrelizumab has the largest database of use during pregnancy. In February 2025, an expert Advisory Council (AC) was held to review and analyze data on the use of anti-CD20 therapy in family planning. According to AC expert's opinion the use of ocrelizumab 4.5 months before the planned pregnancy does not have an increased risk of adverse neonatal outcomes and allows effectively to control disease activity during pregnancy and in the postpartum period.

Keywords: multiple sclerosis, pregnancy, DMD, ocrelizumab, exposure, fetus, placenta

For citation: Khachanova NV, Krasnov VS, Evdoshenko EP, Zakroyshchikova IV, Kasatkin DS, Korobko DS, Kotiy SA, Kuznetsov PA, Novikova ES, Popova EV, Totolyan NA, Trifonova NS, Shumilina MV, Yakushina TI, Davydovskaia MV. Anti-CD20 therapy and pregnancy planning in multiple sclerosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(12):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-212>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), преимущественно поражающим женщин детородного возраста, что требует особого внимания со стороны невролога при выборе препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), и обсуждении аспектов планирования семьи и беременности. При этом неврологи могут обладать недостаточными знаниями и опытом в отношении наилучших методов лечения пациенток с РС в области репродуктивного здоровья [1], в то время как акушерам-гинекологам и репродуктологам может не хватать знаний и опыта в области демиелинизирующих заболеваний ЦНС, особенно специфических противопоказаний/ограничений к терапии ПИТРС и ее влиянии на решения, касающиеся планирования беременности или использования репродуктивных технологий. За последние десятилетия несколько исследований доказали, что РС не влияет на течение беременности, а беременность не оказывает негативного влияния на долгосрочное течение заболевания [2]. Данные многочисленных исследований показали, что во время беременности частота обострений у пациенток с РС снижается, но после

родов, как правило, увеличивается [3]. Доказательства того, что нейроаксональное повреждение начинается рано, послужили основанием для рекомендаций раннего назначения ПИТРС с целью замедления наступления инвалидности в будущем. Однако целесообразность и значимость раннего лечения вызывают дилемму относительно того, что делать, когда женщина с РС хочет иметь детей, а высокая активность заболевания указывает на необходимость начала терапии высокоэффективными ПИТРС, которые обладают значимыми краткосрочными и долгосрочными эффектами в отношении основного заболевания, но могут быть небезопасными в случае их применения во время беременности. Хотя все лекарственные средства перед внедрением в клиническую практику проходят оценку на тератогенность в экспериментах на животных, от 3 до 5% всех врожденных пороков развития связаны с приемом лекарств матерью во время беременности или незадолго до зачатия [4]. Это обусловлено тем, что тератогенный эффект того или иного препарата у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Метаболические и детоксикационные процессы у млекопитающих различных видов протекают с различной скоростью и не всегда сопоставимы с человеком, что

делает невозможным достоверное моделирование воздействия лекарств на организм человека в экспериментах на животных [4]. Данные общих характеристик ПИТРС требуют соблюдения контрацепции в течение определенного периода времени после последнего их применения для предотвращения возможных неонатальных рисков. Кроме того, поскольку соблюдение контрацепции является обязательным условием участия в клинических исследованиях ПИТРС, данные о частоте беременности и ее исходах при РС ограничены. Поэтому большинству пациенток, получающих ПИТРС, как правило, рекомендуется прекратить лечение до наступления беременности и не возобновлять его до тех пор, пока они не прекратят грудное вскармливание.

Чтобы оптимизировать дозировку лекарств у беременных и предотвратить вред для плода, важно понимать физиологические изменения во время беременности, которые определяют воздействие лекарств на плод. Одним из важных факторов, определяющих характер и степень прямого влияния лекарственных препаратов на плод, является их трансплацентарный перенос. Плацента, выполняющая жизненно важные функции для развивающегося плода, в значительной степени сдерживает воздействие лекарств на плод, принимаемых матерью [5]. Степень трансплацентарного переноса и уравнивание концентраций лекарственных препаратов в крови матери и плода зависят от молекулярной массы лекарственных средств, растворимости неионизированных лекарственных средств в липидах, ионизации (рКа) лекарственных средств, зависящей от pH среды, степени их связывания белками сыворотки крови беременной и плода, интенсивности маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока [5]. Установлено, что через плаценту проникают лекарственные препараты, хорошо растворимые в липидах и имеющие массу менее 500 Да [5]. Вещества с очень высокой молекулярной массой (более 1 000 Да) обычно не проходят через плацентарный барьер, но есть несколько исключений, например иммуноглобулин G (IgG), имеющий молекулярную массу около 160 кДа [6]. IgG – это единственный класс антител, который в значительной степени проникает через плаценту человека [5]. Большинство антител новорожденного являются материнскими по происхождению, поэтому их концентрация в пуповинной крови напрямую отражает трансплацентарный транспорт [6, 7]. Имеются доказательства того, что перенос IgG зависит от следующих факторов: уровня общего количества IgG и специфических антител у матери, срока беременности, целостности плаценты, подкласса IgG и природы антигена [8]. Концентрация IgG у плода неуклонно повышается на протяжении всей беременности, достигая материнского уровня примерно к 26-й нед. Максимальный перенос IgG через плаценту происходит в последние 4 нед. беременности [9]. Данные о передаче IgG от матери к плоду получены в результате измерения концентраций эндогенных антител в сыворотках крови матери и плода на разных сроках беременности [10]. Воздействие лекарственного средства на плод во время беременности, по крайней мере частично, зависит от его фармакокинетики. Считается, что препараты полностью выводятся из организма человека после 5 периодов полувыведения

(ПП) [11]. Недавние исследования показали, что отдельные ПИТРС не требуют периода «отмывки» перед планированием беременности [12], а когортные исследования продемонстрировали безопасность применения некоторых ПИТРС во время беременности пациентками с высокой активностью РС с минимальными негативными последствиями для плода [13]. Использование высокоэффективных ПИТРС с низким риском обострений у женщин с активным течением РС до беременности, таких как деплетирующие моноклональные антитела, к которым относится анти-CD20-терапия, может быть предпочтительным, поскольку они могут обеспечить баланс между контролем заболевания и низким потенциальным воздействием и риском для плода [14]. Информацию о влиянии ПИТРС на исходы беременности и состояние новорожденных возможно получить из метаанализов клинических исследований разного дизайна (за исключением рандомизированных), нерандомизированных сравнительных исследований, в т. ч. когортных (проспективных), несравнительных исследований (ретро- и проспективных), описаний клинического случая или серии случаев, исследований «случай – контроль» (в том числе данных медицинских регистров) [11, 15, 16]. **Целью** данной публикации является обзор и анализ данных по применению анти-CD20-терапии при планировании семьи.

АНТИ-CD20-ТЕРАПИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

По мере изучения звеньев патогенеза РС появляются инновационные препараты, обладающие высокой эффективностью, с приемлемым профилем безопасности и переносимости. Понимание ключевого участия В-лимфоцитов в патогенезе РС привело к разработке с последующим активным внедрением в клиническую практику анти-CD20 препаратов, что существенно повысило шансы пациентов с РС избежать ранней инвалидизации и как можно дольше сохранять полноценное качество жизни. На территории Российской Федерации в терапии РС применяется несколько анти-CD20 моноклональных антител: окрелизумаб¹, офатумумаб² и дивозилимаб³. В одном из исследований продемонстрирована способность анти-CD20-терапии, применяемой до беременности, эффективно предотвращать активность заболевания как во время беременности, так и в послеродовом периоде, в том числе по сравнению с тализумабом и финголимодом [13]. Данные общих характеристик анти-CD20 моноклональных антител требуют соблюдения контрацепции в течение определенного периода времени после последнего их применения для предотвращения возможных неонатальных рисков. Например, для дивозилимаба⁴ определен срок 12 мес. после последней инфузии, а для офатумумаба⁵ – 6 мес. Все используемые на

¹ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Пер. уд. №: ЛП-№(003473)-(PI-RU). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>.

² Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри®. Пер. уд. №: ЛП-№(001332)-(PI-RU). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RU.pdf.

³ Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи®. Пер. уд. №: ЛП-№(002035)-(PI-RU). 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivlizi.ru/about-ivlizi>.

⁴ Там же.

⁵ Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри®. Пер. уд. №: ЛП-№(001332)-(PI-RU). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RU.pdf.

сегодняшний день моноклональные антитела, вызывающие деплецию В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20, и применяемые в терапии РС, являются IgG подкласса G1. Хотя изотип IgG1 не может проникать через плаценту в I триместре беременности, это возможно после 16-й нед. с достижением 5–10% от материнской концентрации на сроке 17–22 нед. беременности [17, 18]. Известно, что ПП для окрелизумаба составляет 26 дней⁶ (5 ПП = 130 дней), для офатумумаба – 16 дней⁷ (5 ПП = 80 дней), для дивозилимаба – 10,3 дня⁸ (5 ПП = 51,5 дня) [11]. Таким образом, даже при воздействии во время зачатия эти моноклональные антитела будут выведены из организма матери к моменту начала плацентарного переноса на сроках 17–20 нед. гестации.

Медицинские регистры данных пациенток с РС, получающих ПИТРС до, во время беременности и в послеродовом периоде, позволяют получить важную информацию для формирования дальнейших терапевтических подходов [19, 20]. Наиболее ценными являются данные проспективных исследований с четко выбранными точками для анализа, включающими как исходы беременностей, так и состояние новорожденных. Проспективное когортное сравнительное исследование с использованием немецкого регистра (German MS and Pregnancy Registry), включившее 3 722 беременных (с РС и без РС), позволило оценить исходы беременности, состояние новорожденных, а также риски инфекций у пациенток с РС, подвергшихся воздействию разных ПИТРС во время беременности («с воздействием ПИТРС») (n = 2 885) по сравнению с не подвергшимися их воздействию («без воздействия ПИТРС») (n = 837), а также с беременными женщинами из общей немецкой популяции [16]. Для каждого препарата были четко определены сроки, когда беременность следовало бы расценивать как «с воздействием ПИТРС». Под беременностью «с воздействием анти-CD20-терапии» (n = 168) понимали сроки прекращения лечения окрелизумабом, офатумумабом или ритуксимабом в период не более чем за 6 мес. до последней менструации или после нее [16]. Анализ данных проводился с учетом полученной терапии ПИТРС с умеренной эффективностью (n = 1 833): интерферон бета-1a (n = 522), интерферон бета-1b (n = 198), пэгинтерферон бета-1a (n = 87), глатирамера ацетат (n = 596), терифлуномид (n = 35), фумараты (n = 395) и ПИТРС с высокой эффективностью (n = 1052): модуляторы сфингозин-фосфата (n = 167) (финголимонд (n = 165), понесимонд (n = 1), озанимонд (n = 1), а также алемтузумаб (n = 22), кладрибин (n = 21) и натализумаб (n = 674) в разные триместры беременности (I триместр – n = 371; II триместр – n = 105; III триместр – n = 198). В анализ также вошли пациенты, получавшие анти-CD20-терапию (n = 168): окрелизумаб (n = 131), ритуксимаб (n = 30), офатумумаб (n = 7).

Число внематочных беременностей при беременности «с воздействием ПИТРС» составило 5 (0,1%), искусственных аборт – 21 (0,6%) (для анти-CD20-терапии 1 (0,6%)

и 0 (0%) соответственно) и не отличалось между группами «с воздействием ПИТРС» и «без воздействия ПИТРС». Искусственные аборты не были связаны с патологией плода или рисками для матери. Частота искусственных абортов по социальным показаниям была выше в группах, получавших терифлуномид, модуляторы S1P-рецепторов и кладрибин, и не регистрировалась среди пациенток, получавших анти-CD20-терапию. Мертворождение отмечено в 4 случаях: 3 – в группе пациенток, подвергшихся воздействию ПИТРС, 1 – в группе, не получавшей ПИТРС, и ни одного случая в группе, получавшей анти-CD20-терапию; различий между группами не было. Также между группами не найдено отличий по числу спонтанных абортов. В группе пациенток, получавших анти-CD20-терапию, частота спонтанных абортов составила 8,3% (14 из 168 случаев). Доля беременностей, завершившихся рождением живого младенца, составила 92,6% в группе «с воздействием ПИТРС» и 91,1% (153 из 168) в группе, получавшей анти-CD20-терапию; различий между группами не выявлено. Преждевременные роды были зарегистрированы у 316 (9,4%) из 3 448 беременных «с воздействием ПИТРС» и у 14 (9,2%) из 153 беременных, получавших анти-CD20-терапию. Значимое увеличение числа событий наблюдалось в группе, получавшей терифлуномид (7 (21,9%) из 32) по сравнению с группой «без воздействия ПИТРС» (71 (9,3%) из 763, p = 0,03). Тяжелые инфекции во время беременности чаще отмечались на фоне терапии фумаратами (11 (2,8%) из 395), алемтузумабом (2 (9,1%) из 22) по сравнению с группой «без воздействия ПИТРС» (8 (1%) из 837 (p = 0,03 и p = 0,02 соответственно)). Частота тяжелых инфекций в группе пациенток, получавших анти-CD20-терапию, составила 0,6% (1 из 168) и не отличалась от таковой в группе «без воздействия ПИТРС» в общей популяции.

Применение натализумаба во II (ОШ: 2,47; p < 0,001) и III триместрах беременности (ОШ: 1,75; p < 0,001) или анти-CD20-терапии (ОШ: 2,16; p < 0,001) было связано с более высоким риском применения антибиотиков во время беременности. Неонатальная смертность наблюдалась в 2 случаях из 21 (9,5%) при воздействии алемтузумаба и не была зарегистрирована в группе, получавшей анти-CD20-терапию; различий между группами «с воздействием ПИТРС» и «без воздействия ПИТРС» не выявлено. Большие врожденные аномалии (*англ.* major congenital anomalies, MCA) обнаружены у 3,8% новорожденных без специфического паттерна (в том числе у 8 (5,7%) из 141 в группе, получавшей анти-CD20-терапию). Значимое повышение числа MCA было отмечено при воздействии терифлуномида (3 (12%) случая из 25) и алемтузумаба (2 (10,5%) случая из 19). В группе, получившей терапию S1P-модуляторами, был отмечен более низкий вес новорожденных (p < 0,001) по сравнению с группой «без воздействия ПИТРС». Подобный эффект наблюдался и в группе, получавшей натализумаб в III триместре беременности (p = 0,02). Также в группе, получившей экспозицию S1P-модуляторами, наблюдался меньший рост новорожденных по сравнению с группой «без воздействия ПИТРС» (p < 0,001) [16].

Отдельно была проведена оценка рисков того или иного события при воздействии разных ПИТРС (кроме

⁶ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Рег. уд. №: ЛП-№(003473)-(PF-RU). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>.

⁷ Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри®. Рег. уд. №: ЛП-№(001332)-(PF-RU). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RU.pdf.

⁸ Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи®. Рег. уд. №: ЛП-№(002035)-(PF-RU). 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivliz.ru/about-ivlizi>.

алемтузумаба, кладрибина, терифлуномида из-за малого числа случаев) [16]. Повышенные риски рождения маловесных для срока гестации (МВГ) детей (*англ.* small gestation age, SGA) были выявлены на фоне терапии S1P-модуляторами (ОШ: 1,65; $p = 0,02$) и анти-CD20-терапии (ОШ: 1,54; $p = 1,54$, $p = 0,04$) при сравнении с группой «без воздействия ПИТРС» и популяционными данными. Анализ рисков терапии натализумабом во время беременности показал, что применение натализумаба во II триместре повышало риск приема антибиотиков во время беременности, риск меньшей окружности головы новорожденных ($p < 0,05$), а воздействие натализумаба в III триместре – риски приема антибиотиков в период гестации и МВГ ($p < 0,05$). Анти-CD20-терапия ассоциировалась с повышенным риском приема антибиотиков во время беременности и МВГ ($p < 0,05$) [16]. По результатам исследования авторы сделали вывод о том, что экспозиция к ПИТРС ассоциируется с повышенным риском МВГ, особенно после высокоэффективных ПИТРС, механизмы при этом неясны. Во всей когорте «с воздействием ПИТРС» число событий составило 651 (18,8%) из 3 459, что значительно превысило популяционный показатель в Германии (10%) ($p < 0,001$). Для анализа более крупных данных необходимы дополнительные исследования по рискам больших врожденных аномалий и инфекций, а также объединение регистров [16].

Данные о применении анти-CD20-терапии у пациенток с РС во время беременности, как в вышепредставленном исследовании, нередко обобщаются для нескольких препаратов (окрелизумаб, офатумумаб, ритуксимаб) [16] или объединяются с данными регистров беременных женщин с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗОНМ), что не позволяет сформировать четкое представление о безопасности каждого из анти-CD20 препаратов [21]. Наличие медицинских регистров данных пациенток с РС, получающих определенный ПИТРС и анти-CD20 препарат до, во время беременности и в послеродовом периоде, позволяют получить важную информацию для повседневной клинической практики о безопасности применения каждого ПИТРС. В группе анти-CD20 препаратов окрелизумаб имеет наиболее обширную базу данных о применении во время беременности [15, 22]

ОКРЕЛИЗУМАБ И БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В 2025 г. были опубликованы данные регистра компании Рош (Roche Global Pharmacovigilance) за период с 05.11.2008 по 12.07.2023 с анализом случаев беременности ($n = 3\,244$) и оценкой влияния окрелизумаба на ее исходы (в проспективных случаях с известными сроками применения окрелизумаба, $n = 862$), состояния новорожденных и частоту материнских осложнений [22]. Окрелизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к молекуле CD20, экспрессируемой преимущественно В-лимфоцитами⁹. При анализе исходов беременные с РС были разделены на группы

«с воздействием окрелизумаба» (прекращение терапии окрелизумабом менее чем за 3 мес. до последней менструации / терапия проводилась во время беременности) и «без воздействия окрелизумаба» (прекращение терапии окрелизумабом за 3–6 мес. и более до последней менструации). Исходы беременности сравнивались между вышеуказанными группами, а также с популяцией РС в целом и с популяционными данными. Определение временных интервалов «воздействия» или «невоздействия» окрелизумаба было научно обосновано тем, что ПП окрелизумаба составляет 26 дней, полная элиминация препарата из организма происходит через 4,5 мес., и до 12-й нед. беременности IgG1 не проникают через гемато-плацентарный барьер [7, 23].

При анализе проспективных случаев с известным исходом в группе беременных «с воздействием окрелизумаба» ($n = 512$) искусственное прерывание беременности отмечалось чаще, чем в группе «без воздействия окрелизумаба» ($n = 350$) (7,4 и 1,7% соответственно), но не чаще, чем в популяции РС в целом (10,7–18,1%) и общей популяции (18,2%). При этом число спонтанных аборт в подгруппах «без воздействия» и «с воздействием» окрелизумаба составило 9,1 и 7,4% соответственно. Различий в частоте живорождения, преждевременных родов, эктопической беременности, спонтанных абортов, рождения живого плода с одной и более большой врожденной аномалией между группами не выявлено. В группе беременных «с воздействием окрелизумаба» отмечалось 1 (0,2%) мертворождение и зафиксирована 1 неонатальная смерть, но данные не отличались от популяции РС (0,3–0,6%) и общей популяции (0,2–0,7%). В группе беременных «без воздействия окрелизумаба» с проспективными случаями сведений о мертворождениях не зарегистрировано [22]. При подгрупповом анализе и сравнении исходов беременностей «с воздействием окрелизумаба» в период 0–3 мес. до беременности ($n = 343$) и во время беременности ($n = 283$) выявлена более высокая частота спонтанных абортов в 1-й группе (9,3 и 3,6% соответственно, $p < 0,05$). Других отличий обнаружено не было, показатели не превышали эпидемиологические данные. В группе «с воздействием окрелизумаба» в период 0–3 мес. до беременности зарегистрирован 1 (0,3%) случай мертворождения [22].

В оценку влияния окрелизумаба на состояние новорожденных и материнские осложнения были включены все про- и ретроспективно доступные случаи [22]. В подгруппах беременных «с воздействием окрелизумаба» ($n = 314$) и «без воздействия окрелизумаба» ($n = 232$) не было отличий в общем состоянии новорожденных при рождении. Вес, рост, оценка по шкале Апгар, число МСА не отличались. При оценке состояния новорожденных в первый год жизни (доступен анализ 400 (21%) из 1 880 случаев) инфекционный статус оценивался у 126 (31,5%) из 400 детей (инфекции отмечались у 23 (13,5%) из 140 в группе «с воздействием окрелизумаба» и у 5 (5,5%) из 91 в группе «без воздействия окрелизумаба»). Уровень В-лимфоцитов, оцененный у 62 (15,5%) из 400 детей до 17-го дня после рождения, был в норме у 56 (90%) детей (39 (70%) из 56 – из группы беременных «с воздействием окрелизумаба»)

⁹ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Рег. уд. №: ЛП-№(003473)-(PF-RU). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/1891111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>.

и ниже нормы – у 6 (10%) из 56 детей (все 100% из группы беременных «с воздействием окрелизумаба») [22].

В группе беременных «с воздействием окрелизумаба» зарегистрировано 3 неонатальные смерти: хориоамнионит, рождение на 25-й нед. и смерть; COVID-19 у матери, рождение на 6-м мес. и смерть; рождение на 31-й нед., смерть от легочной инфекции и сепсиса через несколько дней (более детальная информация недоступна). В группе беременных «без воздействия окрелизумаба» неонатальных летальных исходов не было [22].

Материнские осложнения зарегистрированы у 95 (2,9%) из 3 275 женщин. Преобладали акушерские осложнения: гестационная артериальная гипертензия ($n = 24$), гестационный сахарный диабет ($n = 17$) и преэклампсия ($n = 16$). Указаний на какие-то особенности не было. Получены данные о 3 материнских смертях из ретроспективных данных: $n = 2$ – окрелизумаб применялся по время I триместра беременности («с воздействием окрелизумаба») и $n = 1$ – в период 3–6 мес. до беременности («без воздействия окрелизумаба»). Одна смерть наступила в результате бактериальной пневмонии, две – от COVID-19 [22].

Авторы делают вывод о необходимости получения дальнейших данных о риске инфекций у матери и ребенка на фоне анти-CD20-терапии во время беременности [22].

На конгрессе ECTRIMS 2024 были представлены дополнительные данные с анализом 3 989 случаев беременности: отмечено увеличение частоты случаев мертворождения в группе «с воздействием окрелизумаба», получавшей препарат в период от 0 до 3 мес. до беременности (0,7%) с превышением данного показателя при сравнении с популяцией РС (0,3–0,6%), но в рамках диапазона, наблюдаемого в общей популяции (0,2–0,7%). В других подгруппах с проспективным наблюдением случаев мертворождения не наблюдалось. При анализе 3 случаев с мертворождением выявлена тяжелая соматическая патология у матерей, а также прием беременными лекарственных средств с потенциально неблагоприятным воздействием на плод. Частота МСА была одинаковой в группах беременных «с воздействием окрелизумаба» и «без воздействия окрелизумаба» и соответствовала эпидемиологическим фоновым уровням [24]. По мнению R. Dobson et al., у пациенток с РС, получающих окрелизумаб, зачатие предпочтительно не ранее чем спустя 3 мес. после последней инфузии окрелизумаба [15]. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Окревус®, одобренного Европейским медицинским агентством по регистрации лекарственных средств, необходимо соблюдение контрацепции в течение 4 мес. после применения окрелизумаба¹⁰.

ДРУГИЕ АНТИ-CD20 ПРЕПАРАТЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В отношении препарата офатумумаба опубликованы данные о 32 беременностях и 23 исходах [25, 26], а также о 61 беременности и 43 исходах [11]. Наиболее крупные обобщенные результаты по исходам беременностей

и состоянию новорожденных у матерей с РС «с воздействием офатумумаба» из базы данных компании Новартис (Novartis Global Safety Database) были представлены на ежегодной конференции Ассоциации британских неврологов в 2023 г. [27]. Зарегистрировано всего 279 проспективных случаев беременности, проведен анализ 55 случаев с известными исходами (101 случай потерян для наблюдения и 123 беременности продолжались на момент доклада). Включались случаи, когда пациентка получала офатумумаб в период менее 6 мес. до беременности и во время нее. По результатам анализа получены следующие результаты: 29 (52,7%) из 55 женщин – рождение живого младенца (1 двойня); среди новорожденных 28 (96,6%) были доношенными, включая пару близнецов, а 1 (3,4%) родился преждевременно; в 12 (21,8%) случаях был произведен искусственный аборт, в 11 (20%) – спонтанный аборт (все при применении офатумумаба во время беременности); зарегистрировано 4 (7,2%) случая ectopической беременности и 1 (1,8%) случай неуточненного аборта; мертворождений не наблюдалось. У всех 29 новорожденных не было МСА и серьезных инфекций. В связи с ограниченным объемом данных о применении офатумумаба во время беременности невозможно дать четкие рекомендации о сроках планирования зачатия для женщин, получающих терапию офатумумабом [15].

Данных о течении беременности у женщин, получавших терапию дивозилимабом, в доступных публикациях нет [28–31].

АНТИ-CD20-ТЕРАПИЯ, ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ВАКЦИНАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Опубликовано мало данных об оценке способности анти-CD20 моноклональных антител проникать через плацентарный барьер и оказывать влияние на уровень В-клеток у новорожденных (противоречивые данные в клинических случаях) [15]. Опубликованы клинические случаи «позднего» применения окрелизумаба [32] и офатумумаба [33] во время беременности, также доступны данные регистра окрелизумаба [15]. Уровни В-клеток и прохождение окрелизумаба через трансплацентарный барьер будут оценены у новорожденных, потенциально подвергшихся воздействию препарата во время беременности, в проспективном многоцентровом открытом исследовании IV фазы MINORE [34]. Данных об оценке способности анти-CD20 моноклональных антител проникать в грудное молоко при грудном вскармливании и оказывать влияние на уровень В-клеток у новорожденных (данные в клинических случаях в основном по ритуксимабу) также недостаточно [15]. Поэтому женщинам с РС следует рекомендовать прекратить грудное вскармливание в случае возобновления терапии окрелизумабом¹¹ после родов. Также не рекомендуется грудное вскармливание во время терапии препаратом дивозилимаб¹². Выделяется ли офатумумаб с грудным молоком, неизвестно, применение

¹⁰ Summary of product characteristic (Annex I). Name of the medical product Ocrevus 300 mg concentrate for solution for infusion. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf.

¹¹ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Рег. уд. №: ЛП-№(003473)-(PF-RU). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>.

¹² Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи®. Рег. уд. №: ЛП-№(002035)-(PF-RU). 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivlizi.ru/about-ivlizi>.

офатумумаба во время лактации продолжает изучаться. По мнению ряда авторов, офатумумаб можно было бы использовать во время грудного вскармливания через несколько дней после родов, если это клинически необходимо¹³. Уровни В-клеток и передача препарата с грудным молоком младенцам кормящих женщин с РС, получавших окрелизумаб, оценивались в многоцентровом открытом исследовании SOPRANINO IV фазы [34]. Первичный анализ был представлен наECTRIMS 2024 [35, 36]. Перед планированием вакцинации новорожденных и детей, матери которых получили анти-CD20-терапию (окрелизумаб, офатумумаб, дивозиумаб) во время беременности, согласно общей характеристике лекарственных препаратов (ОХЛП), рекомендуется измерять у них концентрацию CD19⁺ В-клеток¹⁴ и при необходимости отсрочить¹⁵ или отложить¹⁶ вакцинацию живыми или ослабленными вакцинами до восстановления пула В-лимфоцитов [37].

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСУЛЬТАЦИОННОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

С целью обсуждения актуальных вопросов применения анти-CD20-терапии, в частности окрелизумаба, до и во время беременности 8 февраля 2025 г. состоялся Консультационный совет (КС) экспертов в области лечения РС, в котором приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных неврологических клиник Российской Федерации, длительное время занимающиеся лечением данного заболевания, а также акушеры-гинекологи и врач-неонатолог. После анализа данных научных публикаций, материалов, представленных на международных конгрессах, рекомендаций международных рабочих групп, ОХЛП окрелизумаба (Окревус®) и листка-вкладыша для пациента с информацией о лекарственном препарате окрелизумаб (Окревус®)¹⁷ среди членов КС экспертов было проведено голосование по нескольким позициям:

1. В группе анти-CD20 препаратов окрелизумаб имеет наибольшую базу данных о безопасном применении во время беременности в отношении ее исходов и состояния новорожденных:

- А) да – 100%
- Б) нет – 0%
- В) недостаточно данных по безопасности – 0%
- Г) другие анти-CD20 препараты также имеют достаточную базу данных о безопасном применении во время беременности – 0%

¹³ Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри®. Пер. уд. №: ЛП-№(001332)-(PF-RU). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RU.pdf.

¹⁴ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Пер. уд. №: ЛП-№(003473)-(PF-RU). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>; Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи®. Пер. уд. №: ЛП-№(002035)-(PF-RU). 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivlizi.ru/about-ivlizi>.

¹⁵ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Пер. уд. №: ЛП-№(003473)-(PF-RU). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>.

¹⁶ Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри®. Пер. уд. №: ЛП-№(001332)-(PF-RU). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RU.pdf; Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи®. Пер. уд. №: ЛП-№(002035)-(PF-RU). 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivlizi.ru/about-ivlizi>.

¹⁷ Листок-вкладыш с информацией для пациента о лекарственном препарате Окревус®. Пер. уд. №: ЛП-№(003473)-(PF-RU). 20.10.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b21fc5a-48d6-48a7-afed-c8695d6205fa.

2. С точки зрения безопасности исходов беременности применение окрелизумаба в период 0–3 мес. и 3–6 мес. до последней менструации не различается:

- А) да – 54,55%
- Б) нет – 9,09%
- В) недостаточно данных – 36,36%

3. Считаете ли вы допустимым введение окрелизумаба в период 0–3 мес. до наступления беременности:

- А) да – 20%
- Б) нет – 0%
- В) да, при наличии клинической целесообразности – 70%
- Г) недостаточно данных – 10%

4. Считаете ли вы более безопасным последнее введение окрелизумаба за 4,5 мес. до планируемой беременности:

- А) да – 87,5%
- Б) нет – 12,5%
- В) недостаточно данных – 0%

5. Учитывая новые данные и тот факт, что репопуляция В-лимфоцитов после применения окрелизумаба происходит в течение 72 нед. (медиана для взрослых пациентов), какая тактика представляется вам наиболее приемлемой и осуществимой?

А) если анти-В-клеточная терапия проведена до наступления беременности или в первые ее недели, то вакцинация новорожденного может проводиться в обычные сроки – 0%

Б) необходим контроль В-лимфоцитов при рождении, в случае нормы вакцинация проводится в обычные сроки – 40%

В) отложить вакцинацию новорожденного, вакцинировать после контроля уровня В-лимфоцитов на сроке в 6 нед. – 40%

Г) отложить вакцинацию новорожденного, вакцинировать после 6 нед. – 20%

Анализ опубликованных до 08.02.2025 и представленных на Консультационном экспертном совете данных послужил основой для следующих соглашений:

- в группе анти-CD20 препаратов окрелизумаб имеет наибольшую базу данных о безопасном применении во время беременности в отношении ее исходов и состояния новорожденных (уровень согласия – 100%);
- допустимым является введение окрелизумаба в период от 0 до 3 мес. до наступления беременности при наличии клинической целесообразности (уровень согласия – 70%);
- более безопасным является последнее введение окрелизумаба за 4,5 мес. до планируемой беременности (уровень согласия – 87,5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование анти-CD20-терапии у женщин с активным течением РС до беременности обеспечивает баланс между контролем заболевания, низким потенциальным воздействием и рисками для плода. В группе анти-CD20 моноклональных антител окрелизумаб имеет наиболее обширную базу данных о безопасном применении во время беременности в отношении ее исходов

и состояния новорожденных. Более безопасным является последнее введение окрелизумаба за 4,5 мес. до планируемой беременности, но при наличии клинической целесообразности допустимо введение окрелизумаба в период от 0 до 3 мес. до наступления беременности. В настоящее время нет согласия в отношении сроков контроля В-лимфоцитов и сроков вакцинации новорожденного после применения окрелизумаба и анти-CD20-терапии в целом у матери (рекомендуется ориентироваться на данные в ОХЛП).

Необходимо получение дальнейших данных о риске инфекции у матери и ребенка на фоне анти-CD20-терапии во время беременности, а также рисках рождения маловесных для срока гестации детей у матерей, получивших анти-CD20-терапию в период не более чем за 6 мес. до последней менструации или после нее.



Поступила / Received 29.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2025

Принята в печать / Accepted 20.05.2025

Список литературы / References

- Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: an evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;32:54–63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.003>.
- Lamaita R, Melo C, Laranjeira C, Barquero P, Gomes J, Silva-Filho A. Multiple Sclerosis in Pregnancy and its Role in Female Fertility: A Systematic Review. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(3):493–499. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210022>.
- Yeh WZ, Widyastuti PA, Van der Walt A, Stankovich J, Havrdova E, Horakova D et al. Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;96(24):e2989–e3002. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012084>.
- Шер СА. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(6):57–60. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1299>.
- Sher S. Teratogenic effects of drugs on the organism of a future child during fetal stage of development. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(6):57–60. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1299>.
- Hudson RE, Metz TD, Ward RM, McKnite AM, Enioutina EY, Sherwin CM et al. Drug exposure during pregnancy: Current understanding and approaches to measure maternal-fetal drug exposure. *Front Pharmacol*. 2023;14:1111601. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1111601>.
- Шмитко АД, Новикова СВ, Бочарова ИИ, Якубина АА, Костинов МП. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу антител класса IgG в системе мать-плацента-плод. *Российский вестник акушер-гинеколога*. 2014;14(6):27–31. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/6/031726-6122201466>.
- Shmitko AD, Novikova SV, Bocharova II, Iakubina AA, Kostinov MP. The mechanisms and factors influencing the transplacental transmission of IgG antibodies in the mother-placenta-fetus system. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(6):27–31. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/6/031726-6122201466>.
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:985646. <https://doi.org/10.1155/2012/985646>.
- Pou C, Nkulikiyimfura D, Henckel E, Olin A, Lakshminanth T, Mikes J et al. The repertoire of maternal anti-viral antibodies in human newborns. *Nat Med*. 2019;25(4):591–596. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0392-8>.
- Shah S, Eckstein C. B cell depletion and pregnancy: Review and applications for MS treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;33:153–157. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.06.005>.
- Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21(24):3365–3369. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00334-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00334-7).
- Khan E, Kagzi Y, Elkhoory M, Surpur S, Wen S, Sharma K, Sriwastava S. Disease modifying therapy and pregnancy outcomes in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2023;383:578178. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578178>.
- Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabido M, Popescu C, Adamo A, Klinger J et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol*. 2020;267(6):1715–1723. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09762-y>.
- Sahloul O, Louapre C, Beigneux Y, Lubetzki C, Maillart E, Roux T. Evidence of disease activity during pregnancy and post-partum in MS patients treated with high-efficacy therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;85:105557. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105557>.
- Canibano B, Deleu D, Mesraoua B, Melikyan G, Ibrahim F, Hanssens Y. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess*. 2020;9(1):20–36. <https://doi.org/10.1080/21556660.2020.1721507>.
- Dobson R, Rog D, Ovadia C, Murray K, Hughes S, Ford HL et al. Anti-CD20 therapies in pregnancy and breastfeeding: a review and ABN guidelines. *Pract Neurol*. 2023;23(1):6–14. <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003426>.
- Bast N, Dost-Kovalsky K, Haben S, Friedmann N, Witt L, Oganowski T et al. Impact of disease-modifying therapies on pregnancy outcomes in multiple sclerosis: a prospective cohort study from the German multiple sclerosis and pregnancy registry. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;48:101137. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101137>.
- Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann Neurol*. 2018;83(1):13–26. <https://doi.org/10.1002/ana.25119>.
- Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternal-fetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996;36(5):248–255. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172.x>.
- Thiel S, Ciplea AI, Gold R, Hellwig K. The German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry: rationale, objective, design, and first results. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211054956. <https://doi.org/10.1177/17562864211054956>.
- Swital M, Drouin J, Miranda S, Bakchine S, Botton J, Dray-Spira R. Use of multiple sclerosis disease-modifying therapies during pregnancy in France: Nationwide study between 2010 and 2021. *Mult Scler*. 2024;30(2):227–237. <https://doi.org/10.1177/13524585231223395>.
- Kümpfel T, Thiel S, Meinel I, Ciplea AI, Bayas A, Hoffmann F et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;8(1):e913. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000913>.
- Vukusic S, Bove R, Dobson R, McElrath T, Oreja-Guevara C, Pietrasanta C et al. Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025;12(1):e200349. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000000200349>.
- Galati A, McElrath T, Bove R. Use of B-Cell-Depleting Therapy in Women of Childbearing Potential With Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Clin Pract*. 2022;12(2):154–163. <https://doi.org/10.1212/CJP.0000000000000147>.
- Dobson R, Vukusic S, Bove R, Hellwig K, Krysko KM, Pietrasanta C et al. Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis receiving ocrelizumab: Analysis of approximately 4,000 pregnancies to date. In: *2024ECTRIMS Annual Congress. Copenhagen, Denmark, 18–20 September 2024*. Copenhagen, Denmark; 2024. Available at: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-poster-dobson-pregnancy-and-infant-outcomes-in-women-pdf.html>.
- Eskandarieh S, Rezaeimanesh N, Heydari H, Harirchian MH. Epidemiology of COVID-19 in Patients with MS: A Hospital-Based Registry. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103631. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103631>.
- Hellwig K, Yamout B, Bove R, Katkuri P, Schulze-Toppoff U, Stoneman D et al. Pregnancy Outcomes in Patients with Multiple Sclerosis Following Exposure to Ofatumumab (P4-4.007). *Neurology*. 2022;98(18 Suppl.). https://doi.org/10.1212/WNL.98.18_supplement.3377.
- Bove R, Amato VP, Dobson R., Sullivan R, Jehl V, Schulze-Toppoff U et al. Cumulative Pregnancy and Infant Outcomes in patients with MS following maternal exposure to ofatumumab: Results from the Novartis safety database. In: *MS TRUST Conference. 17–19 March 2024*. Available at: <https://mstrust.org.uk/sites/default/files/2024-03/conference-2024-pregnancy-outcome-ofatumumab-poster.pdf>.
- Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА, Зинкина-Орихан АВ, Котов СВ, Линькова ЮН и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):87–95. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910287>.
- Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, Zinkina-Orikhan AV, Kotov SV, Linkova YN et al. Results of a phase I clinical study of anti-CD20 monoclonal antibody (BCD-132): pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910287>.
- Бойко АН, Алифорова ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ и др. Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):37–47. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304137>.
- Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG et al. Efficacy and safety of divozilimab during 24-week treatment

- of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-2. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(4):37–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304137>.
30. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):86–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404186>.
 - Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG et al. Long-term efficacy and safety of divozilimab during 2-year treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(4):86–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404186>.
 31. Лебедев ВМ, Кузьминых ЕД. Первый опыт применения дивозилимаба для лечения пациентов с рассеянным склерозом в повседневной клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7-2):91–95. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412407295>.
 - Lebedev VM, Kuzminykh ED. The first experience with the use of divozilimab in the treatment of multiple sclerosis patients in daily clinical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(7-2):91–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412407295>.
 32. Rolfes M, Rutatangwa A, Waubant E, Krysko KM. Ocrelizumab exposure in the second trimester of pregnancy without neonatal B-cell depletion. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102398. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102398>.
 33. Hefner S, Casaccia TL, Hofstaetter E, Otto F, Hellwig K, Moser T. Impact of Continuous Ofatumumab Exposure During Pregnancy in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin Pract*. 2025;15(1):e200410. <https://doi.org/10.1212/CJP.000000000000200410>.
 34. Bove R, Hellwig K, Pasquarelli N, Borriello F, Dobson R, Oreja-Guevara C et al. Ocrelizumab during pregnancy and lactation: Rationale and design of the MINORE and SOPRANINO studies in women with MS and their infants. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;64:103963. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103963>.
 35. Hellwig K, Bove R, Oreja-Guevara C, Dobson R, Maillart E, Jacobs D et al. B cell levels and placental transfer in infants potentially exposed to ocrelizumab during pregnancy: Analysis of the Phase IV MINORE study. In: *2024 ECTRIMS Annual Congress. Copenhagen, Denmark, 18–20 September 2024*. Copenhagen, Denmark; 2024. Available at: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-poster-hellwig-b-cell-levels-and-placental-transfer-in-infants-pdf.html>.
 36. Bove R, Oreja-Guevara C, Hellwig K, Vukusic S, Shah A, Graham E et al. B cell levels and breastmilk transfer in infants of lactating women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Primary results of the prospective, multicentre, open-label, phase IV study SOPRANINO. In: *2024 ECTRIMS Annual Congress. Copenhagen, Denmark, 18–20 September 2024*. Copenhagen, Denmark; 2024. Available at: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-presentation-bove-b-cell-levels-and-breastmilk-transfer-pdf.html>.
 37. Schwake C, Steinle J, Thiel S, Timmesfeld N, Haben S, Ayzenberg I. Neonatal B-Cell Levels and Infant Health in Newborns Potentially Exposed to Anti-CD20 Monoclonal Antibodies During Pregnancy or Lactation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11(4):e200264. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000000200264>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов, Е.П. Евдошенко, И.В. Закройщикова, Д.С. Касаткин, Д.С. Коробко, С.А. Котий, П.А. Кузнецов, Е.С. Новикова, Е.В. Попова, Н.А. Тотолян, Н.С. Трифонова, М.В. Шумилина, Т.И. Якушина, М.В. Давыдовская

Написание текста – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов, Н.А. Тотолян, Н.С. Трифонова

Обзор литературы – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов

Анализ материала – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов

Редактирование – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов, Е.П. Евдошенко, И.В. Закройщикова, Д.С. Касаткин, Д.С. Коробко, С.А. Котий, П.А. Кузнецов, Е.С. Новикова, Е.В. Попова, Н.А. Тотолян, Н.С. Трифонова, М.В. Шумилина, Т.И. Якушина, М.В. Давыдовская

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Хачанова, Е.П. Евдошенко, М.В. Давыдовская

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov, Evgeniy P. Evdoshenko, Inessa V. Zakroyshchikova, Dmitry S. Kasatkin, Denis S. Korobko, Svetlana A. Kotiy, Pavel A. Kuznetsov, Ekaterina S. Novikova, Ekaterina V. Popova, Natalia A. Totolyan, Natalya S. Trifonova, Maria V. Shumilina, Tatiana I. Yakushina, Maria V. Davydovskaia

Text development – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov, Natalia A. Totolyan, Natalya S. Trifonova

Literature review – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov

Material analysis – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov

Editing – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov, Evgeniy P. Evdoshenko, Inessa V. Zakroyshchikova, Dmitry S. Kasatkin, Denis S. Korobko, Svetlana A. Kotiy, Pavel A. Kuznetsov, Ekaterina S. Novikova, Ekaterina V. Popova, Natalia A. Totolyan, Natalya S. Trifonova, Maria V. Shumilina, Tatiana I. Yakushina, Maria V. Davydovskaia

Approval of the final version of the article – Natalia V. Khachanova, Evgeniy P. Evdoshenko, Maria V. Davydovskaia

Информация об авторах:

Хачанова Наталья Валерьевна, к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-невролог межочечного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; voroba.nat@mail.ru

Краснов Владимир Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>; krasnov_volod@mail.ru

Евдошенко Евгений Петрович, к.м.н., руководитель Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centrem.com

Закройщикова Инесса Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; <https://orcid.org/0000-0002-2325-2302>; inzakroyshchikova@gmail.com

Касаткин Дмитрий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>; dskasatkin@gmail.com

Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., врач-невролог, заведующий Областным центром рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; ассистент кафедры неврологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; Denis.s.korobko@gmail.com

Котий Светлана Александровна, к.м.н., врач-невролог, врач-неонатолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0002-8425-8465>; 89161170659@mail.ru

Кузнецов Павел Андреевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2492-3910>; Poohsmith@mail.ru

Новикова Екатерина Сергеевна, младший научный сотрудник отделения неврологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>; novikova.ekserg@yandex.ru

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., заведующая межкорпусным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Тотолян Наталья Агафоновна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>; ntotolyan@mail.ru

Трифоновна Наталья Сяитовна, д.м.н., заместитель главного врача Сеченовского центра материнства и детства по науке и инновационному развитию, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2891-3421>; trifonova.nataly@mail.ru

Шумилина Мария Васильевна, к.м.н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением, Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 3; доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; m.shumilina@centrem.com

Якушина Татьяна Игоревна, д.м.н., старший научный сотрудник неврологического отделения, врач-невролог центра рассеянного склероза и других нейроиммунных заболеваний, профессор кафедры неврологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2245-309X>; Yakutanya@mail.ru

Давыдовская Мария Вафаевна, д.м.н., заместитель директора по науке, Научно-практический центр клинко-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4А; врач-невролог межкорпусного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Khachanova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Neurologist, Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistoovaya St., Moscow 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; voroba.nat@mail.ru

Vladimir S. Krasnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>; krasnov_volod@mail.ru

Evgeniy P. Evdoshenko, Cand. Sci. (Med.), Head, Saint Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centrem.com

Inessa V. Zakroyshchikova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2325-2302>; inzakroyshchikova@gmail.com

Dmitry S. Kasatkin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>; ds Kasatkin@gmail.com

Denis S. Korobko, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Head, Regional Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital; 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia; Assistant of the Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; Denis.s.korobko@gmail.com

Svetlana A. Kotiy, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Neonatologist, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-8425-8465>; 89161170659@mail.ru

Pavel A. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2492-3910>; Poohsmith@mail.ru

Ekaterina S. Novikova, Junior Researcher of the Department of Neurology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>; novikova.ekserg@yandex.ru

Ekaterina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistoovaya St., Moscow 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Natalia A. Totolyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>; ntotolyan@mail.ru

Natalya S. Trifonova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician of the Sechenov Center for Maternal and Child Health for Science and Innovative Development, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2891-3421>; trifonova.nataly@mail.ru

Maria V. Shumilina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Department, Saint Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; m.shumilina@centrem.com

Tatiana I. Yakushina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Neurology Department, Neurologist of the Center for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases, Professor of the Department of Neurology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2245-309X>; Yakutanya@mail.ru

Maria V. Davydovskaia, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4A, Karbyshchev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia; Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistoovaya St., Moscow 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com