

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АПРОБАЦИИ МЕТОДА

Полушин А.Ю.^{1,2}, Залялов Ю.Р.¹, Гавриленко А.Н.^{1,2}, Цынченко А.А.¹, Лопатина Е.И.¹, Скиба Я.Б.^{1,2}, Эстрина М.А.^{1,2}, Бабенко Е.В.^{1,2}, Готовчиков А.А.¹, Прахова Л.Н.³, Ильвес А.Г.³, Тотолян Н.А.¹, Кулагин А.Д.^{1,2}, Скоромец А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

³Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Введение. В 2018–2020 гг. в Российской Федерации (РФ) проводилось исследование эффективности и безопасности высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) при рассеянном склерозе (РС).

Цель исследования — анализ предварительных данных по эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода.

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование, проводившееся в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова») включен 21 пациент. У 10 пациентов (47,6%) балл по Expanded Disability Status Scale (EDSS) составлял от 1,0 до 4,0, у 10 — от 4,5 до 6,0; 1 пациент с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС) имел 6,5 балла. В рамках апробируемого терапевтического протокола применен режим кондиционирования — циклофосфамид (200 мг/кг) в сочетании с ритуксимабом (1000 мг/м²). До ВИСТ-АТГСК и через 12 мес. проводилась неврологическая оценка (EDSS, SNRS, T25-FW, 9-HPT, PASAT, MoCA, HADS) и МРТ головного мозга. Также подробно проанализированы ранние и отдаленные осложнения ВИСТ-АТГСК у исследуемой группы пациентов.

Результаты. Через 1 год после ВИСТ-АТГСК улучшение и значительное улучшение отмечено у 10 пациентов (47,6%), стабилизация — у 8 (38,1%), ухудшение — у 3 (14,3%). Меньший эффект наблюдался у пациентов с выраженностью спастики более 3 баллов по шкале Эшворта. По данным МРТ у 18 пациентов (85,7%) через 1 год наблюдалась стабилизация РС с отсутствием активности болезни, что соответствовало критериям NEDA. Отдаленные осложнения включали аутоиммунный тиреоидит ($n = 1$) и аменорею у двух пациенток старше 38 лет. Летальных исходов за период наблюдения не зарегистрировано.

Заключение. ВИСТ-АТГСК является эффективным методом лечения пациентов с рассеянным склерозом. Результаты апробации метода ВИСТ-АТГСК демонстрируют его безопасность и эффективность в краткосрочной перспективе. Результаты работы могут быть использованы для обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с РС в Российской Федерации.

Ключевые слова: клиническая апробация, высокодозная иммуносупрессивная терапия, рассеянный склероз, гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, иммунотерапия, циклофосфамид, ритуксимаб, эффективность, осложнения

Для цитирования: Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Гавриленко А.Н., Цынченко А.А., Лопатина Е.И., Скиба Я.Б., Эстрина М.А., Бабенко Е.В., Готовчиков А.А., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: предварительные клинические результаты апробации метода. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):25–35. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35

Для корреспонденции: Полушин Алексей Юрьевич — e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Полушин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Залялов Ю.Р., <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>

Гавриленко А.Н., e-mail: gavrilenko_a_n@mail.ru

Цынченко А.А., <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>

Лопатина Е.И., <https://orcid.org/0000-0003-6715-1213>

Скиба Я.Б., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

Эстрина М.А., e-mail: estrina.ma@mail.ru

Бабенко Е.В., e-mail: ele2133@yandex.ru

Готовчиков А.А., <https://orcid.org/0000-0002-8567-6442>
Прахова Л.Н., <https://orcid.org/0000-0002-4776-2999>
Ильвес А.Г., <https://orcid.org/0000-0002-9822-5982>
Тотолан Н.А., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Кулагин А.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>
Скоромец А.А., <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE SCLEROSIS: PRELIMINARY CLINICAL RESULTS OF APPROBATION OF THE METHOD

Polushin A.Yu.^{1,2}, Zalyalov Yu.R.¹, Gavrilenko A.N.^{1,2}, Tsynchenko A.A.¹, Lopatina E.I.¹, Skiba I.B.^{1,2}, Estrina M.A.^{1,2}, Babenko E.V.^{1,2}, Gotovchikov A.A.¹, Prakhova L.N.³, Ilves A.G.³, Totolyan N.A.¹, Kulagin A.D.^{1,2}, Skoromets A.A.¹

¹Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

²R.M. Gorbacheva Research Institute, Saint Petersburg, Russia

³N.P. Bekhtereva Human Brain Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. In 2018–2020, a study was conducted in the Russian Federation on the efficacy and safety of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT-AHSCT) in multiple sclerosis (MS).

The aim of the study was to analyze preliminary data on the effectiveness and safety of the HDIT-AHSCT in patients with MS who participated in the clinical approbation of the method.

Material and methods. 21 patients were included in a single-center Pavlov University (Saint Petersburg) observational study. In 10 patients (47.6%) the Expanded Disability Status Scale (EDSS) ranged from 1.0 to 4.0, in 10 — from 4.5 to 6.0 points, 1 patient with primary-progressive MS (PPMS) had 6.5 EDSS points. Cyclophosphamide conditioning regimen (200 mg/kg) in combination with rituximab (1000 mg/m²) was used. Neurological assessment (EDSS, SNRS, T25-FW, 9-HPT, PASAT, MoCA, HADS) and brain MRI were performed before and after 12 months. The early and long-term complications of HDIT-AHSCT were also analyzed.

Results. One year after HDIT-AHSCT improvement and significant improvement were noted in 10 patients (47.6%), stabilization — in 8 (38.1%), relapse/progression — in 3 (14.3%). A lower effect was observed in patients with spasticity of more than 3 points by the MAS. According to MRI data 18 patients (85.7%) had stabilization of MS with no disease activity after 1 year, that met the No Evidence of Disease Activity (NEDA) criteria. Long-term complications included autoimmune thyroiditis (n = 1) and amenorrhea in two patients older than 38 years. No TRM were registered during the observation period.

Conclusion. HDIT-AHSCT is an effective method of treating patients with multiple sclerosis. The results of the research demonstrate the safety and effectiveness of HDIT-AHSCT and it can be used to expand the opportunities for providing treatment of patients with MS in the Russian Federation.

Key words: clinical approbation, high-dose immunosuppressive therapy, multiple sclerosis, hematopoietic stem cells, transplantation, immunotherapy, cyclophosphamide, rituximab, efficacy, complications

For citation: Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Gavrilenko A.N., Tsynchenko A.A., Lopatina E.I., Skiba I.B., Estrina M.A., Babenko E.V., Gotovchikov A.A., Prakhova L.N., Ilves A.G., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: preliminary clinical results of approbation of the method. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(5):25–35. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35

For correspondence: Polushin Alexey Yu. — e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgements. The study had no sponsorship. Therapy of patients was performed at the expense of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Information about authors

Polushin A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>
Zalyalov Yu.R., <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>
Gavrilenko A.N., e-mail: gavrilenko_a_n@mail.ru
Tsynchenko A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>
Lopatina E.I., <https://orcid.org/0000-0003-6715-1213>
Skiba I.B., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>
Estrina M.A., e-mail: estrina.ma@mail.ru
Babenko E.V., e-mail: ele2133@yandex.ru
Gotovchikov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-8567-6442>
Prakhova L.N., <https://orcid.org/0000-0002-4776-2999>
Ilves A.G., <https://orcid.org/0000-0002-9822-5982>
Totolyan N.A., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Kulagin A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>
Skoromets A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Сокращения: 9НРТ — ПЭГ-тест с 9 отверстиями (9-Hole Peg Test); ВИСТ-АТГСК — высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; КВ — контрастное вещество; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; ПРС — прогрессирующий рассеянный склероз; ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз; РС — рассеянный склероз; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; РФ — Российская Федерация; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток); EDSS — Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала оценки инвалидизации; HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale — госпитальная шкала тревоги и депрессии; HDIT-AHSCT — high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation — высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; MAS — Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity — модифицированная шкала мышечной спастичности/шкала Эшворта; MS — multiple sclerosis — рассеянный склероз; MSFC — the Multiple Sclerosis Functional

Composite — функциональный комплекс при рассеянном склерозе; NEDA — No Evidence of Disease Activity — критерий отсутствия активности заболевания (по клинико-радиологическим данным); PASAT — Paced Auditory Serial Addition Test — пошаговый слуховой последовательный тест сложения; SNRS — Scripps Neurologic Rating Scale — неврологическая ранговая шкала института Скриппс; T25FT — Timed 25-Foot Walk — хронометражная 25-футовая прогулка; TRM — therapy-related mortality — терапия-ассоциированная смертность

Введение. В связи с ростом распространенности аутоиммунных заболеваний в мире в последние годы увеличивается количество исследований по возможности расширения показаний для метода высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) [1–5]. Первые результаты эффективности метода были представлены в 1995 г. [6, 7]. В Российской Федерации (РФ) первые результаты применения ВИСТ-АТГСК при тяжелых аутоиммунных заболеваниях были получены в конце 1990-х годов [8, 9].

С 2018 по 2020 г. в 3 трансплантационных центрах РФ проводилось исследование эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе (РС) на основании программы «Оказание

Таблица 1

Критерии включения и невключения для проведения ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе по программе клинической апробации

Критерии включения	Критерии невключения
Возраст 18–65 лет Подтвержденный диагноз РС (международные критерии McDonald 2017 г.) [12] EDSS 1,0–6,5 балла Документированная активность РС на фоне стандартной терапии Ухудшение EDSS на $\geq 1,0$ балла при исходном уровне $\leq 5,0$ балла или на 0,5 при исходном уровне $> 5,0$ балла Появление новых, в т.ч. накапливающих контрастное вещество (КВ) очагов на МРТ Отсутствие тяжелой сопутствующей патологии Отсутствие лечения интерферонами-бета и иммуносупрессантами в последние 3 мес. перед ВИСТ	Декомпенсированная тяжелая органная патология (билирубин > 40 ммоль/л, креатинин $> 0,25$ ммоль/л, $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст., фракция выброса левого желудочка $< 50\%$) Активная инфекция; ВИЧ-инфекция; активный вирусный гепатит В, С (АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 2 и более раз); неконтролируемые прочие инфекции Резистентность к переливанию тромбоконцентрата Беременность и лактация Тяжелые психические расстройства Другие тяжелые сопутствующие заболевания Отказ пациента от лечения РС с полным восстановлением функций в период ремиссии Прогрессирование инвалидизации $< 1,0$ балла EDSS за предшествующий год при отсутствии на МРТ очагов, накапливающих КВ

Примечание: EDSS — Expanded Disability Status Scale; ВИСТ — высокодозная иммуносупрессивная терапия; КВ — контрастное вещество; РС — рассеянный склероз.

Table 1

Inclusion and non-inclusion criteria for conducting HDIT-AHSCT for multiple sclerosis according to the clinical trial

Inclusion criteria	Non-inclusion criteria
Age 18–65 years Confirmed diagnosis of MS (McDonald International Criteria 2017) [12] EDSS 1.0–6.5 points Documented MS activity in spite of standard therapy Deterioration of EDSS by ≥ 1.0 points at the initial level of ≤ 5.0 points or by 0.5 at the initial level of > 5.0 points New, including enhancing contrast lesions on MRI Absence of severe concomitant pathology Absence of treatment with interferon beta and immunosuppressants in the last 3 months before HDIT	Decompensated severe organ pathology (bilirubin > 40 mmol/l, creatinine > 0.25 mmol/l, $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg, left ventricular ejection fraction $< 50\%$) Active infection; HIV infection; active viral hepatitis B, C (ALT exceeds the upper limit of the norm by 2 or more times); uncontrolled other infections Resistance To Thromboconcentrate Transfusion Pregnancy And Lactation Severe mental disorders Other Severe Concomitant Diseases Patients refuse from treatment MS with full recovery of functions during remission Progression of disability < 1.0 EDSS score for the previous year, in the absence of enhancing contrast lesions on MRI

Note: EDSS — Expanded Disability Status Scale; HDIT — high-dose immunosuppressive therapy; MS — multiple sclerosis.

специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток» [10, 11].

Цель работы — анализ предварительных данных по эффективности и безопасности метода ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода.

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России) вошли пациенты с подтверждающим заключением неврологической комиссии о соответствии отборочным критериям для ВИСТ-АТГСК. Критерии включения и невключения (разработчик — ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России) представлены в табл. 1.

Согласно протоколу клинической апробации пациенты на первом этапе обследовались в клинике неврологии №1 ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и/или ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН с целью подтверждения диагноза и оценки критериев соответствия требованиям протокола.

На втором этапе пациентов госпитализировали в НИИ детской онкологии, гематологии и транспантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова для 4-дневной процедуры мобилизации стволовых гемопоэтических клеток (CD34+) с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в дозе 10 мкг/кг/сут. После достижения уровня CD34+ клеток более $10 \times 10^6/\text{л}$ аппаратным способом (Spectra Optia 11) производился аферез аутологических кроветворных стволовых клеток с последующей их криоконсервацией (10% раствор диметилсульфоксида и замораживание в жидком азоте при -180°C до процедуры переливания). Число процедур афереза определялось количеством CD34+ клеток до достижения $2-4 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела пациента (подробное описание этапов ВИСТ-АТГСК представлено ранее [13]). Затем проводился этап кондиционирования с использованием высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ): циклофосфамид 50 мг/кг в дни $-5, -4, -3, -2$ (суммарно 200 мг/кг). На следующем этапе (день 0) производилась трансфузия размороженных аутологических стволовых клеток. В течение всего пребывания пациента в стационаре проводилась терапия поддержки (антиэметики, электролиты, антибактериальная, противовирусная терапия, гемокоррекция). После восстановления гемопоэза проводилась В-деплетизирующая иммунотерапия ритуксимабом в дозе 500 мг/м² в дни $+10$ и $+15$.

В последующем оценивали показатели индивидуальных параметров пациентов на плановых визитах. Оценка включала общепринятые клинические шкалы, а также опросники, оценивающие уровень депрессии и связанное со здоровьем качество жизни. По стандартному плану обследования выполняли МРТ головного мозга с оценкой рутинных

показателей и данных морфометрии, оценивали комплекс клинических, биохимических и иммунологических лабораторных показателей. В настоящей работе анализируются основные клинические показатели, некоторые данные стандартного МРТ-протокола, а также основные лабораторные показатели безопасности до терапии и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК. Неврологическая оценка проводилась двумя независимыми неврологами (без предварительного ознакомления с данными до лечения) и включала определение степени неврологической дисфункции и инвалидизации — шкала Expanded Disability Status Scale (EDSS), неврологического статуса — шкала Scripps Neurologic Rating Scale (SNRS). Критерии ответа на терапию были приняты в соответствии с апробационным протоколом. С учетом вариабельности оценки EDSS как одним, так и двумя независимыми рецензентами снижение EDSS на 1 балл и более по сравнению с исходным уровнем интерпретировалось как значительное улучшение; снижение на 0,5 балла — улучшение; отсутствие изменений по EDSS — стабилизация; ухудшение регистрировалось при повышении EDSS на 1 балл и более при исходном уровне 5,0 или ниже, повышение на 0,5 балла при исходном уровне более 5,0.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 23.0. Оценка распределения выборки осуществлялась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. Оценка параметров выборки и параметров проведенной трансплантации проводилась с помощью инструментов описательной статистики (медианы, квартили, пропорции). Проверка гипотезы о равенстве медианы разности величин (количественных и порядковых) в двух группах (до и после АТГСК) проводилась с помощью теста Уилкоксона, нулевая гипотеза отвергалась при значении $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией [14]. Протокол обследования и лечения пациентов одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

По программе апробации ВИСТ-АТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) выполнена 21 пациенту (10 женщин, 11 мужчин; медиана возраста на момент АТГСК — 35 лет (от 28 до 50)). Лиц до 35 лет (включительно) было 12 (57,1%), двое — старше 45 лет.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Медиана интервала времени от клинической манифестации до постановки диагноза РС составила 3 [0,5; 5,0] года, от постановки диагноза до ВИСТ-АТГСК — 8 [6,0; 11,0] лет; в двух случаях последний интервал составил соответственно 18 и 27 лет. У 16 (76,2%) пациентов был ремиттирующий РС (РРС), у 4 — вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), что соответствует современным тенденциям отбора пациентов для ВИСТ-АТГСК [15]. Выраженность инвалидизации по шкале EDSS на момент ВИСТ-АТГСК

Таблица 2

Характеристика пациентов, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (2018–2020 гг.)

Характеристика пациентов	Значение
Пол	
женщины, % (n)	47,6 (10)
мужчины, % (n)	52,4 (11)
Конституциональные особенности	
вес (кг), медиана [25%; 75%]	64,0 [58,0; 71,5]
рост (см), медиана [25%; 75%]	172,0 [166,5; 178,5]
Возраст	
на момент ТГСК, лет, медиана [25%; 75%]	35,0 [31,5; 37,5]
на момент ТГСК, 26–35 лет, % (n)	57,1 (12)
на момент ТГСК, 36–45 лет, % (n)	33,3 (7)
на момент ТГСК, 46 лет и старше, % (n)	9,5 (2)
на момент появления первых симптомов заболевания (лет), медиана [25%; 75%]	23,0 [20,0; 28,0]
на момент постановки диагноза (лет), медиана [25%; 75%]	26,0 [23,5; 30,0]
Время от первых симптомов до постановки диагноза (лет), медиана [25%; 75%]	3,0 [0,5; 5,0]
Время от первых симптомов до ТГСК (лет), медиана [25%; 75%]	12,0 [8,0; 14,5]
Время от постановки диагноза до ТГСК (лет), медиана [25%; 75%]	8,0 [6,0; 11,0]
Тип течения РС, % (n)	
ремиттирующий	76,2 (16)
вторично-прогрессирующий	19,0 (4)
первично-прогрессирующий	4,8 (1)
EDSS	
на момент ТГСК, медиана [25%; 75%]	5,0 [2,0; 6,0]
2,0–4,0 балла, % (n)	47,6 (10)
4,5–6,0 балла, % (n)	47,6 (10)
6,5 балла и более, % (n)	4,8 (1)
МРТ за последние 12 мес., % (n)	
очаги, накапливающие КВ	66,7 (14)
новые очаги	76,2 (16)
Терапия до ТГСК, % (n)	
прием ПИТРС до ТГСК	95,3 (20)
ПИТРС 1-й линии	81,0 (17)
ПИТРС 2-й линии	28,6 (6)
плазмаферез	23,8 (5)
Количество ПИТРС до ВИСТ-АТГСК, % (n)	
1	9,5 (2)
2	33,3 (7)
3	38,1 (8)
4	9,5 (2)
5	–
6	4,8 (1)

Примечание: ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; КВ — контрастное вещество; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (дата переливания трансплантата считается исходной точкой для последующего динамического контроля); ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; EDSS — Expanded Disability Status Scale.

составила 5,0 [2,0; 6,0] балла. При этом в ранговом отношении у 10 пациентов (47,6%) балл по EDSS составлял от 1,0 до 4,0, у 10 — от 4,5 до 6,0. У единственного пациента с ППРС балл по EDSS составил 6,5, что считается максимально допустимым порогом для ВИСТ-АТГСК, за исключением случаев злокачественного быстро прогрессирующего течения [15]. По данным магнитно резонансной томографии

Table 2

Characteristics of patients in the clinical trial of the HDIT-AHSCT at Pavlov University (2018–2020)

Characteristics of patients	Quantity
Sex	
female, % (n)	47.6 (10)
male, % (n)	52.4 (11)
Constitutional features	
weight (kg), median [25%; 75%]	64.0 [58.0; 71.5]
height (cm), median [25%; 75%]	172.0 [166.5; 178.5]
Age	
at the time of AHSCT, years, median [25%; 75%]	35.0 [31.5; 37.5]
at the time of AHSCT, 26–35 years old, % (n)	57.1 (12)
at the time of AHSCT, 36–45 years old, % (n)	33.3 (7)
at the time of the AHSCT, 46 years and older, % (n)	9.5 (2)
at the time of the first symptoms of the disease (years), median [25%; 75%]	23.0 [20.0; 28.0]
at the time of diagnosis (years), median [25%; 75%]	26.0 [23.5; 30.0]
Time from the first symptoms to diagnosis (years), median [25%; 75%]	3.0 [0.5; 5.0]
Time from the first symptoms to AHSCT (years), median [25%; 75%]	12.0 [8.0; 14.5]
Time from diagnosis to AHSCT (years), median [25%; 75%]	8.0 [6.0; 11.0]
Type of MS, % (n)	
RRMS	76.2 (16)
SPMS	19.0 (4)
PPMS	4.8 (1)
EDSS	
at the time of the AHSCT, median [25%; 75%]	5.0 [2.0; 6.0]
2,0–4,0 points, % (n)	47.6 (10)
4,5–6,0 points, % (n)	47.6 (10)
6,5 points or more, % (n)	4.8 (1)
MRI for the last 12 months, % (n)	
enhanced contrast lesions	66.7 (14)
new lesions	76.2 (16)
Therapy before AHSCT, % (n)	
DMT before AHSCT	95.3 (20)
1 line DMTs	81.0 (17)
2 line DMTs	28.6 (6)
plasmapheresis	23.8 (5)
Number of DMTs before HDIT-AHSCT, % (n)	
1	9.5 (2)
2	33.3 (7)
3	38.1 (8)
4	9.5 (2)
5	–
6	4.8 (1)

(МРТ) все пациенты соответствовали критериям включения в исследование: за период 12 мес. до отбора и оценки критериев включения/невключения в 14 случаях (66,7%) выявлялись очаги, накапливающие контрастное вещество (КВ), в 16 (76,2%) случаях — новые очаги измененного сигнала.

Согласно критериям в исследование вошли пациенты с документально доказанной

неэффективностью и/или наличием проблем безопасности и переносимости препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). При этом 19 из 21 (90,5%) ранее получали лечение двумя и более ПИТРС (см. табл. 2).

Количество пациентов, которым выполнена одна процедура афереза с забором необходимого количества CD34+ клеток в трансплантате было 20 (95,3%). Лишь в одном случае (4,7%) потребовалось две процедуры афереза. Медиана CD34+ клеток составила $4,0 \times 10^6/\text{кг}$ [3,45; 4,70]. Средний срок госпитализации составил 41 день (с учетом ожидания восстановления гемопоэза и последующих введенных ритуксимаба согласно аprobante протоколу). Временные параметры этапов ВИСТ-АТГСК и посттрансплантационного периода представлены в табл. 3.

Результаты. Согласно аprobante критериям оценки метода через 1 год после ВИСТ-АТГСК улучшение и значительное улучшение отмечено у 10 (47,6%) пациентов, стабилизация — у 8 (38,1%), ухудшение — у 3 (14,3%).

Через 1 год после ВИСТ-АТГСК выявлено улучшение по основным клиническим параметрам, включая уровень неврологического дефицита и инвалидизации (шкалы SNRS и EDSS), функциональный композитный тест оценки двигательных функций нижних и верхних конечностей, когнитивных доменов (the Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC), уровень депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Снижение инвалидизации по шкале EDSS не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,071$), однако было клинически значимым у 10 (47,6%) пациентов. Увеличение балла по шкале SNRS было статистически значимым ($p = 0,028$). Отмечено уменьшение времени выполнения функциональной пробы ходьбы (Timed 25-Foot Walk, T25-FW) в обеих попытках. Сократилось время выполнения теста оценки моторики в руках (9-Hole Peg Test, 9-HPT) — доминантной и недоминантной рукой во второй попытке. Отмечено улучшение выполнения аудиотеста оценки когнитивных параметров PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT) в первой попытке. Также отмечено статистически значимое снижение среднего балла по блоку депрессии опросника HADS ($p = 0,011$). Результаты представлены в табл. 4.

По клинко-МРТ-данным у 18 (85,7%) пациентов через 1 год наблюдалась стабилизация РС с отсутствием активности болезни. У одной пациентки с РРС зафиксировано обострение (онемение в ноге, гипестезия; на МРТ выявлен 1 новый очаг без накопления контраста, топически соответствующий клинической картине), однако при динамическом наблюдении EDSS зафиксирован со снижением на 1,5 балла в сравнении с дотрансплантационной оценкой статуса. У другой пациентки с РРС, с доминированием преимущественно спинальных неврологических проявлений, выявлен новый контрастирующий очаг в шейном отделе (EDSS без динамики). У пациента с ППРС выявлен новый

Таблица 3

Продолжительность этапов ВИСТ-АТГСК и посттрансплантационного периода

Период/этап ВИСТ-АТГСК	Продолжительность, дни, медиана, [25%; 75%]
Период между аферезом и началом ВИСТ	8,0 [7,0; 9,0]
Длительность периода нейтропении 4-й ст. (агранулоцитоз)	11,0 [8,0; 13,5]
День начала цитопении после АТГСК	2 [2; 3]
Длительность периода тромбоцитопении 4-й ст.	9,0 [8,0; 12,0]
Длительность госпитализации	41,0 [37,0; 47,5]

Table 3

Duration of the stages of HDIT-AHSCT and the post-transplant period

Period/stage of HDIT-AHSCT	Duration (days), median [25%; 75%]
Period between apheresis and the beginning of HDIT	8.0 [7.0; 9.0]
Duration of the 4 grade neutropenia period (agranulocytosis)	11.0 [8.0; 13.5]
Day of the onset of cytopenia after AHSCT	2 [2; 3]
The duration of the period of 4 grade thrombocytopenia	9.0 [8.0; 12.0]
Duration of hospitalization	41.0 [37.0; 47.5]

очаг без накопления контрастного вещества с клиническим прогрессированием и увеличением EDSS на 0,5 балла.

Проявления ожидаемой, обусловленной механизмами терапии, гематологической токсичности [16, 17] наблюдались со следующей частотой: постцитостатическая анемия 3–4-й стадии — у 18 пациентов (85,7%), тромбоцитопения 4-й стадии — у 12 пациентов (57,1%), нейтропения 4-й стадии наблюдалась у всех пациентов. Развитие значимой цитопении наблюдалось на день +2 после АТГСК (на день +8 включительно от дня начала проведения ВИСТ). Медиана продолжительности нейтропении 4-й стадии составила 11 дней (с дня –1 до дня +10 от АТГСК). Все гематологические осложнения планово купированы на этапе стационарного лечения.

Из клинически значимых проявлений негематологической токсичности следует отметить фебрильную нейтропению у всех пациентов, орофарингеальный мукозит 1–2-й стадии — у 6 (28,6%), энтеропатию 1–2-й стадии — у 2 (9,5%); энтеропатию 3–4-й стадии — у 1 (4,8%). В 19 (90,5%) случаях отмечалось транзиторное повышение печеночных трансаминаз как проявление ассоциированной с ВИСТ гепатотоксичности: 1–2-й стадии — у 16 (76,2%) пациентов, 3-й стадии — у 3 (14,3%). Циклофосфамид-ассоциированный геморрагический цистит наблюдался в 1 (4,8%) случае. Жалобы на выраженную слабость при достижении нейтропении 4-й стадии отмечены у 16 (76,2%) пациентов. Транзиторная алопеция наблюдалась во всех случаях.

Отдаленные осложнения включали аутоиммунный тиреоидит (у одного пациента через 1 год после

Таблица 4

Результаты оценки пациентов с рассеянным склерозом по данным тестов до и через 1 год после от ВИСТ-АТГСК

Параметр		До ТГСК, медиана [25%; 75%]	Через 1 год после ТГСК, медиана [25%; 75%]	p
EDSS		5,0 [2,0; 6,0]	3,5 [1,0; 6,5]	0,071
T25-FW, с	1-я попытка	7,45 [5,03; 10,30]	6,89 [5,05; 14,17]	0,025
	2-я попытка	6,75 [5,27; 9,35]	6,65 [5,08; 15,00]	0,024
9-HPT (доминантная рука), с	1-я попытка	25,0 [22,0; 34,1]	24,5 [21,7; 34,4]	0,654
	2-я попытка	23,9 [20,4; 36,1]	22,4 [19,2; 27,1]	0,021
9-HPT (недоминантная рука), с	1-я попытка	24,3 [21,6; 29,1]	24,8 [20,7; 30,4]	0,444
	2-я попытка	24,0 [20,4; 29,1]	23,8 [19,0; 27,3]	0,005
SNRS, % правильных ответов	1-я попытка	61,6 [50,8; 71,6]	75,0 [58,3; 86,6]	0,022
	2-я попытка	63,3 [56,6; 76,6]	72,5 [51,6; 89,1]	0,277
SNRS, баллы		66,0 [57,0; 78,5]	71,0 [56,0; 91,5]	0,028
MOCA, баллы		26,0 [23,5; 27,0]	28,0 [24,5; 29,0]	0,155
HADS-T, баллы		5,0 [3,5; 9,5]	3,0 [2,0; 9,0]	0,091
HADS-D, баллы		5,0 [3,0; 9,5]	3,0 [1,0; 7,0]	0,011

Примечание: 9HPT — ПЭГ-тест с 9 отверстиями (9-Hole Peg Test); ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии T25-FW — хронометражная 25-футовая прогулка; PASAT — пошаговый слуховой последовательный тест сложности; SNRS — неврологическая ранговая шкала института Скриппс.

Table 4

Results of evaluation of patients with multiple sclerosis according to the tests before and after 1 year from HDIT-AHSCT

Test		Before AHSCT, median [25%; 75%]	After 12 months after AHSCT, median [25%; 75%]	p-value
EDSS		5.0 [2.0; 6.0]	3.5 [1.0; 6.5]	0.071
T25-FW, sec	1 attempt	7.45 [5.03; 10.30]	6.89 [5.05; 14.17]	0.025
	2 attempt	6.75 [5.27; 9.35]	6.65 [5.08; 15.00]	0.024
9-HPT (dominant hand), sec	1 attempt	25.0 [22.0; 34.1]	24.5 [21.7; 34.4]	0.654
	2 attempt	23.9 [20.4; 36.1]	22.4 [19.2; 27.1]	0.021
9-HPT (nondominant hand), sec	1 attempt	24.3 [21.6; 29.1]	24.8 [20.7; 30.4]	0.444
	2 attempt	24.0 [20.4; 29.1]	23.8 [19.0; 27.3]	0.005
PASAT, %, correct answers	1 attempt	61.6 [50.8; 71.6]	75.0 [58.3; 86.6]	0.022
	2 attempt	63.3 [56.6; 76.6]	72.5 [51.6; 89.1]	0.277
SNRS, points		66.0 [57.0; 78.5]	71.0 [56.0; 91.5]	0.028
MOCA, points		26.0 [23.5; 27.0]	28.0 [24.5; 29.0]	0.155
HADS-A, points		5.0 [3.5; 9.5]	3.0 [2.0; 9.0]	0.091
HADS-D, points		5.0 [3.0; 9.5]	3.0 [1.0; 7.0]	0.011

Note: 9HPT — 9-Hole Peg Test; AHSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A — Anxiety; HADS-D — Depression); T25-FW — Timed 25-Foot Walk; PASAT — Paced Auditory Serial Addition test; SNRS — Scripps Neurologic Rating Scale; MoCA — Montreal Cognitive Assessment.

ВИСТ-АТГСК) и аменорею у двух пациенток (38 и 43 лет).

Летальных исходов за период наблюдения не зарегистрировано.

Обсуждение. По данным рабочей группы по лечению аутоиммунных заболеваний (Autoimmune Diseases Working Party, ADWP) к марту 2022 г. выполнено и зарегистрировано в регистре Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) около 4000 ВИСТ-АТГСК при аутоиммунных заболеваниях. При этом более половины из них выполнены пациентам с РС [18].

Анализ мирового опыта применения ВИСТ-АТГСК позволяет отнести этот метод к высокоэффективной терапии РС при условии своевременного его применения — на стадии преобладания фазы активного воспаления над процессами нейродегенерации. В нашем исследовании отбор пациентов

соответствовал современным критериям EBMT [18]: у 16 из 21 пациента было ремиттирующее течение РС; 12 участников были моложе 35 лет; 10 пациентов имели легко или умеренно выраженный неврологический дефицит (2,0–4,0 балла по шкале EDSS); активность на МРТ в виде накапливающих КВ очагов зарегистрирована у 14 пациентов за период 12 мес. до ВИСТ-АТГСК. Перечисленные факторы служат обоснованием применения лимфоаблятивно-противовоспалительного метода терапии, направленного на подавление системного и интратекального воспаления. При этом тотальная лимфодеплеция и последующая редиверсификация пула иммунологически наивных клеток обладает потенциалом длительного подавления аутоагрессивного воспаления (с сопутствующей ему демиелинизацией) и сохранения стабильного уровня качества жизни.

В группе пациентов, получивших ВИСТ-АТГСК в нашем исследовании, первые симптомы РС

появились в медиане 23 года, что может быть отмечено как очень раннее начало для популяции пациентов с РС, дебютировавшим во взрослом возрасте. Медиана возраста первых проявлений РС, по данным исследований, составляет от 21 до 40 лет [19; 20].

Медиана периода от постановки диагноза до ВИСТ-АТГСК в исследуемой группе составила 8 лет. При этом в группе РРС ($n = 16$) этот период составил $7 \pm 4,1$ года, а в группе ПРС ($n = 5$) — $10 \pm 2,8$ года. С учетом данных динамического наблюдения за пациентами, а также данных литературы [21] наибольший эффект может быть достигнут при максимально раннем купировании воспаления за счет тотальной лимфодеплеции и последующей иммунной реконституции.

Показанием для проведения ВИСТ-АТГСК у пациентов, участвовавших в программе апробации метода, была неэффективность предшествующей терапии ПИТРС: 18 человек получили лечение двумя и более препаратами, а 1 человек из этой группы после постановки диагноза имел неудовлетворительный опыт лечения 6 препаратами первой и эскалационной линий. Для одного пациента с ППРС терапия ПИТРС была недоступна по административным причинам, в связи с чем он получал лечение вне инструкции препаратом внутримышечного иммуноглобулина. Согласно медицинской документации количество обострений в анамнезе пациентов составило от 1 до 4 за предшествующий ВИСТ-АТГСК год. На контрольном визите через 1 год после ВИСТ-АТГСК по данным клинико-инструментального обследования у 18 пациентов наблюдалась стабилизация активности РС, а рецидив или прогрессирование РС зарегистрированы лишь у троих пациентов.

На контрольном визите через 1 год после ВИСТ-АТГСК улучшение и значительное улучшение по критериям протокола зафиксировано у 10 пациентов (47,6%), стабилизация состояния — у 8 (38,1%), ухудшение — у 3 (14,3%). На фоне статистически незначимого снижения балла по шкале EDSS (с 5,0 до 3,5 при $p = 0,071$) отмечено увеличение балла по шкале SNRS (с 66,0 до 71,0, $p = 0,028$), что согласуется с результатами зарубежных трансплантационных центров [22, 23]. Шкала EDSS, несмотря на недостижимую в исследовании статистическую значимость изменений, отражает важные клинические вехи для индивидуальных пациентов, а в диапазоне выше 3,0 баллов снижение значения даже на 0,5 баллов в большинстве случаев означает улучшение возможностей повседневной активности пациентов и связанных с этим показателей качества жизни.

Однако данные оценки спастичности по шкале MAS (Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity/шкала Эшворта) отражают влияние этого функционального показателя на двигательный домен пациента в целом, что, безусловно, отражается на общем балле шкал SNRS и EDSS. При этом «неблагоприятные» значения, то есть выраженная спастичность, сопровождаются более высокими уровнями трудности передвижения и инвалидизации, хотя сам

по себе феномен спастичности вряд ли отражает тяжесть процесса, поскольку он представляет собой спинальные механизмы поддержания функции стояния и ходьбы при нарушении контроля со стороны головного мозга вследствие демиелинизации и нарушения проведения нервного импульса. Так, почти все пациенты с 3 и более баллами по шкале Эшворта (2 с РРС и 5 пациентов с ПРС) значимого улучшения через год после ВИСТ-АТГСК не отметили. Если в группе без выраженной спастичности (менее 3 баллов, $n = 14$) балл по SNRS до ВИСТ-АТГСК составлял $72,5 \pm 11,1$ (EDSS $3,25 \pm 1,7$), а через год — $79,5 \pm 14,8$ (EDSS $2,0 \pm 1,78$), то в группе с выраженной спастичностью ($n = 7$) — $56,0 \pm 11,4$ (EDSS $6,0 \pm 0,57$) и $58,0 \pm 8,4$ (EDSS $6,0 \pm 0,83$) соответственно.

В исследуемой группе пациентов отмечено статистически значимое снижение среднего балла по домену депрессии опросника HADS ($p = 0,011$), что на фоне положительных клинических результатов выглядит закономерным. По результатам теста MSFC выявлено некоторое улучшение по двигательным (T25-FW и 9-HPT) и когнитивным (PASAT) тестам.

В соответствии с критериями NEDA [24, 25] через 1 год от ВИСТ-АТГСК лишь в 3 случаях (14,3%) зафиксирована клинико-радиологическая активность заболевания. Тем не менее в одном из этих наблюдений (ВИСТ-АТГСК в 2019 г.; исходная EDSS 2,5 балла), несмотря на подтвержденное клиническое обострение, сопровождавшееся появлением активности по данным МРТ (накапливающего КВ очага), в неврологическом статусе отмечено снижение по шкале EDSS на 0,5 балла через год после ВИСТ-АТГСК и еще на 1,0 балл через 2 года (EDSS через 2 года составила 1,0).

Также целесообразно отметить клиническое наблюдение с чрезвычайно высокой воспалительной активностью по данным МРТ и постепенным ее снижением на протяжении 2 лет после ВИСТ-АТГСК. Это пациентка 33 лет на момент ВИСТ-АТГСК в 2019 г., с клиническим стажем РРС 10 лет, инвалидизацией 6,0 по EDSS (требуется односторонняя помощь при ходьбе на 100 м) и более 10 накапливающих КВ очагов по данным МРТ. Через 1 и 2 года после ВИСТ-АТГСК выявлено соответственно 5 и 3 очага, накапливающих КВ. На этом фоне зарегистрировано отсутствие клинических обострений и снижение выраженности инвалидизации через 1 и 2 года: 4,5 и 4,0 балла по EDSS, что соответствует возможности самостоятельной ходьбы без поддержки более 500 м.

Приведенные примеры свидетельствуют о накапливающихся долгосрочных эффектах ВИСТ-АТГСК, которые, вероятно, обусловлены процессами иммунной реконституции и более значимы у пациентов с исходной высокой активностью РС и потенциально обратимым неврологическим дефицитом. Очевидно, что сроки оценки эффективности метода ВИСТ-АТГСК не могут быть ограничены одним годом наблюдения. Также необходимо принимать

во внимание возможность субоптимального ответа на терапию и даже резистентность к ней в случаях агрессивного воспалительного процесса при «быстро прогрессирующей» форме РС. При продолжающейся активности спустя 2 года и более после ВИСТ-АТГСК пациентам вновь назначают ПИТРС, а в отдельных случаях в мировой практике рассматривается возможность повторной процедуры ВИСТ-АТГСК (есть случаи с трижды примененной ВИСТ-АТГСК). Стандартных рекомендаций по ведению пациентов с активностью РС после ВИСТ-АТГСК не существует в связи с тем, что пока отсутствует доказательная база как в отношении эффективности ПИТРС после трансплантации, так и в отношении безопасности, поскольку большинство препаратов для лечения РС обладает длительным более или менее селективным иммуносупрессивным действием. В наших наблюдениях пациентам с ремиттирующе-рецидивирующим РС (РРРС) с учетом рецидива после иммунной реконституции было рекомендовано возобновить терапию ПИТРС с иммуномодулирующим действием. Пациенту с ППРС назначен окрелизумаб (моноклональное анти-CD20-антитело) как единственный одобренный препарат для первично-прогрессирующей формы болезни.

Прогнозируемыми осложнениями метода ВИСТ-АТГСК являются тромбоцитопения, нейтропения, преходящая нейтропеническая лихорадка, транзиторное повышение уровня трансаминаз, транзиторная энтеропатия, астения, транзиторная алопеция. Ранние осложнения ВИСТ-АТГСК в нашем исследовании купировались на этапе лечения в стационаре. Отдаленные осложнения метода возникают не так часто. В нашем исследовании в течение 1 года от проведения ВИСТ-АТГСК аутоиммунный тиреоидит диагностирован у одного пациента, аменорея наблюдалась у 2 пациенток старше 38 лет.

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, прошедшие ВИСТ-АТГСК, должны наблюдаться гематологом, эндокринологом, гинекологом по месту жительства 1 раз в год, проходить реабилитацию в специализированных отделениях [26]. После выписки пациентам рекомендован длительный прием противовирусных средств; любая вакцинация — не ранее 3 мес. после выписки [27].

По данным наиболее крупных свежих публикаций, инфекционная летальность при проведении ВИСТ-АТГСК при РС может достигать 0,2–1% [18, 28–30]. Несмотря на обширный спектр прогнозируемых ранних и отдаленных осложнений, ни одного летального исхода в исследуемой группе за период наблюдения и на момент написания статьи не зарегистрировано.

ВИСТ оказывает влияние на яичники и репродуктивную функцию, что может приводить к нарушению фертильности, способности нормального вынашивания беременности, ранней менопаузе, вызванной химиотерапией, а также долгосрочным последствиям дефицита эстрогенов [31–33]. У пациенток представленной апробационной группы в двух случаях беременность наступила через 2 года после

терапии, продолжается без осложнений (на момент написания статьи); во втором случае через 10 мес. после ВИСТ-АТГСК пациентка родила здорового ребенка (роды самостоятельные, ребенок 9/9 по шкале Апгар); статус основного заболевания не изменился. Других случаев планирования беременности в наших наблюдениях не было.

Заключение. ВИСТ-АТГСК является эффективным методом лечения пациентов с рефрактерными к стандартной терапии формами РС. За последние годы значительно уменьшена частота осложнений этого метода за счет снижения интенсивности и, соответственно, токсичности режимов кондиционирования, изменения принципов отбора пациентов и накопления опыта трансплантационных центров. Спектр прогнозируемых ранних осложнений ВИСТ-АТГСК определяет потребность пребывания в стационаре в сроки до 30 сут для всех пациентов. Управление рисками отдаленных осложнений осуществляется за счет оптимизации протоколов режима кондиционирования, показаний и отбора пациентов для проведения терапии, а также разработки программ мониторинга.

Результаты апробации метода ВИСТ-АТГСК в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова демонстрируют его безопасность и эффективность в краткосрочной перспективе. Через год после ВИСТ-АТГСК наблюдаются уменьшение выраженности неврологического дефицита, стабилизация клинико-лучевой активности РС у большинства пациентов.

Патофизиология нейродегенеративных заболеваний не позволяет компенсировать терапевтическими методами свершившиеся морфологические изменения, тем не менее ВИСТ-АТГСК в случае своевременного подавления воспалительного процесса и последующей иммунной реконституции может иметь потенциал стабилизации патологического процесса без необходимости приема ПИТРС. Назначение иммуномодулирующей терапии после иммунной реконституции является возможной терапевтической опцией в случае агрессивного течения РС до ВИСТ-АТГСК и необходимой — в случае продолжающейся активности РС. Для подтверждения эффективности такого подхода требуется проведение рандомизированных исследований.

Результаты работы могут быть использованы для обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с РС в Российской Федерации [34].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sumelahti M.L., Tienari P.J., Wikström J., Palo J., Hakama M. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979–1993. *Neuroepidemiology*. 2000;19(2):67–75. <https://doi.org/10.1159/000026241> PMID: 10686531.
2. Alonso A., Jick S.S., Olek M.J., Hernán M.A. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom: findings from a population-based cohort. *J Neurol*. 2007;254(12):1736–41. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-0611-1>

- doi.org/10.1007/s00415-007-0602-z Epub 2007 Oct 1. PMID: 17896096.
3. Fromont A., Binquet C., Sauleau E., Fournel I., Despalins R., Rollet F. et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Mult Scler*. 2012;18(8):1108–15. <https://doi.org/10.1177/1352458511433305> Epub 2012 Feb 1. PMID: 22298591.
4. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L., Deryck O., Sellsag D., D'Haeseleer M. et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(2):161–168. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0905-0> PMID: 29536270.
5. Burman J., Tolf A., Hoggland H., Askmark H. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):147–155. doi: 10.1136/jnnp-2017-316271 PMID: 28866625; PMCID: PMC5800332
6. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A., Kapinas K., Sakellari I., Kimiskidis V. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(8):631–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700944> PMID: 9383225.
7. Gavrilaki M., Sakellari I., Gavrilaki E., Kimiskidis V.K., Anagnostopoulos A. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: Changing Paradigms in the Era of Novel Agents. *Stem Cells Int*. 2019;2019:5840286. <https://doi.org/10.1155/2019/5840286> PMID: 31341484; PMCID: PMC6612973.
8. Сизикова С.А., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Крючкова И.В., Гилевич А.В., Черных Е.Р. и соавт. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2002;74(7):22–26. [Sizikova S.A., Lisukov I.A., Kulagin A.D., Kryuchkova I.V., Gilevich A.V., Chernykh E.R. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Therapeutic Archive*. 2002;74(7):22–26. (In Russ.)].
9. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н., Афанасьев Б.В., Лисуков И.А., Козлов В.А. и соавт. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии. *Неврологический журнал*. 2008;13(2):11–18. [Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N., Afanasyev B.V., Lisukov I.A., Kozlov V.A. et al. Autologous transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis: results of a study of the Russian cooperative cell therapy group. *Neurological Journal*. 2008;13(2):11–18. (In Russ.)].
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. № 433н. «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 433n. July 10, 2015. “On approval of the Regulations on the organization of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (including the procedure for referral of patients for such medical care), the standard form of the protocol of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation”. (In Russ.)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/028/360/original/Приказ_№433н_от_10_июля_2015_г..pdf?1447421228
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 июля 2015 г. № 474н. «О порядке дачи информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, формах информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и отказа от медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 474n July 21, 2015. “On the procedure for giving informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation, forms of informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and refusal of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation”. (In Russ.)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/028/351/original/Приказ_№474н_от21июля_2015_г..pdf?1447419558
12. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2) Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
13. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2021;28(4):9–21. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):9–21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21>
14. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053> PMID: 24141714.
15. Какоулина Е.И., Цынченко А.А., Залялов Ю.Р., Полушин А.Ю. Применение ВИСТ-ТСКК у пациента с быстро прогрессирующей формой рассеянного склероза: описание клинического случая. В сб.: XXIII Давиденковские чтения. Мат-лы Конгресса с междунар. уч-м. СПб; 2021:116–8. [Kakoulina E.I., Tsynchenko A.A., Zalyalov Yu.R., Polushin A.Yu. [HDIT-AHSCT in a patient with a fast progressing multiple sclerosis: a clinical case]. In: Lobzin S.V. ed. XXIII Davidenkov readings. [Materialy kongressa s mezhdunarodnym uchastiem]. St. Petersburg; 2021:116–8. (In Russ.)].
16. Цынченко А.А., Залялов Ю.Р., Какоулина Е.И., Полушин А.Ю. Анализ ранних осложнений госпитального этапа ВИСТ-ТГСК у пациентов с резистентной к стандартной терапии формой рассеянного склероза. В сб.: XXIII Давиденковские чтения. Мат-лы Конгресса с междунар. уч-м. СПб; 2021:361–2. [Tsynchenko A.A., Zalyalov Yu.R., Kakoulina E.I., Polushin A.Yu. [Analysis of early complications of HDIT-AHSCT in patients with resistant to standard therapy form of multiple sclerosis]. In: Lobzin S.V. ed. XXIII Davidenkov readings. [Materialy kongressa s mezhdunarodnym uchastiem]. St. Petersburg; 2021:361–2. (In Russ.)].
17. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(3):53–64. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose im-

- munosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(3):53–64. (In Russ.)). DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>
18. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T., Badoglio M., Burman J., Farge D. et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):283–306. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0684-0>
19. Barin L., Kamm C.P., Salmen A., Dressel H., Calabrese P., Pot C. et al.; Swiss Multiple Sclerosis Registry. How do patients enter the healthcare system after the first onset of multiple sclerosis symptoms? The influence of setting and physician specialty on speed of diagnosis. *Mult Scler*. 2020;26(4):489–500. <https://doi.org/10.1177/1352458518823955> Epub 2019 Jan 18. PMID: 31456464; PMCID: PMC7140343.
20. Vaughn C.B., Jakimovski D., Kavak K.S., Ramanathan M., Benedict R.H.B., Zivadinov R. et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):329–342. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0183-3> PMID: 31000816.
21. Das J., Snowden J.A., Burman J., Freedman M.S., Atkins H., Bowman M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation as a first-line disease-modifying therapy in patients with ‘aggressive’ multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(8):1198–1204. <https://doi.org/10.1177/1352458520985238> Epub 2021 Feb 10. PMID: 33565902; PMCID: PMC8226372.
22. Burt R.K., Balabanov R., Han X., Sharrack B., Morgan A., Quigley K. et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2015;313(3):275–84. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17986> PMID: 25602998
23. Burt R.K., Balabanov R., Burman J., Sharrack B., Snowden J.A., Oliveira M.C. et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(2):165–174. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18743> PMID: 30644983; PMCID: PMC6439765.
24. Parks N.E., Flanagan E.P., Lucchinetti C.F., Wingerchuk D.M. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci*. 2017;383:31–34. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.10.015> Epub 2017 Oct 13. PMID: 29246616.
25. Sormani M.P., Muraro P.A., Saccardi R., Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler*. 2017;23(2):201–204. <https://doi.org/10.1177/1352458516645670> Epub 2016 Jul 11. PMID: 27207454.
26. Roberts F., Hobbs H., Jessop H., Bozzolini C., Burman J., Greco R. et al. Rehabilitation Before and After Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (AHST) for Patients With Multiple Sclerosis (MS): Consensus Guidelines and Recommendations for Best Clinical Practice on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party, Nurses Group, and Patient Advocacy Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Neurol*. 2020;11:556141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.556141> PMID: 33362684; PMCID: PMC7759663.
27. Greco R., Alexander T., Burman J., Del Papa N., de Vries-Bouwstra J., Farge D. et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), Infectious Diseases Working Party (IDWP), Pediatric Working Party (PWP), Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE), EBMT Nurses Group and Patient Advocacy Committee. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in the time of COVID-19: EBMT guidelines and recommendations. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(7):1493–1508. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01326-6> Epub 2021 May 24. PMID: 34031556; PMCID: PMC8143059.
28. Muraro P.A., Pasquini M., Atkins H.L., Bowen J.D., Farge D., Fassas A. et al.; Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHST) Long-term Outcomes Study Group. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74(4):459–469. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5867> PMID: 28241268; PMCID: PMC5744858.
29. Snowden J.A., Badoglio M., Labopin M., Giebel S., McGrath E., Marjanovic Z. et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP); EBMT Paediatric Working Party (PWP); Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT); EBMT (JACIE). Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv*. 2017;1(27):2742–2755. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010041> PMID: 29296926; PMCID: PMC5745133.
30. Alexander T., Greco R., Snowden J.A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annu Rev Med*. 2021;72:215–228. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070119-115617> PMID: 33106103
31. Carter A., Robison L.L., Francisco L., Smith D., Grant M., Baker K.S. et al. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(11):1023–9. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705364> PMID: 16604098.
32. Absolom K., Eiser C., Turner L., Ledger W., Ross R., Davies H. et al.; Late Effects Group Sheffield. Ovarian failure following cancer treatment: current management and quality of life. *Hum Reprod*. 2008;23(11):2506–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/den285> Epub 2008 Jul 29. PMID: 18664468.
33. Loren A.W., Chow E., Jacobsohn D.A., Gilleece M., Halter J., Joshi S. et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBM-TR). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(2):157–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.07.009> Epub 2010 Jul 24. PMID: 20659574; PMCID: PMC3017731.
34. Афанасьева К.С., Барабанщикова М.В., Бондаренко С.Н., Быкова Т.А., Власова Ю.Ю., Геворгян А.Г. и др. Показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. 2-е издание. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2019;8(4):101–145. [Afanasyeva K.S., Barabanshchikova M.V., Bondarenko S.N., Bykova T.A., Vlasova J.Y., Gevorgyan A.G. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition. Based on EBMT Recommendations of 2019. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2019;8(4):101–145. (In Russ.)). <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145>