

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Бисага Г.Н., Топузова М.П., Малько В.А., Моторин Д.В., Алексеева Ю.А., Бадаев Р.Ш., Креницина Т.В., Алексеева Т.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с прогрессирующим течением. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ + АТГСК) является перспективным направлением лечения рефрактерных форм РС.

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности лечения больных РС методом ВИСТ + АТГСК.

Материал и методы. *В исследование были включены 10 человек (5 женщин и 5 мужчин) с ремиттирующим (30%), вторично-прогрессирующим (60%) и первично-прогрессирующим РС (10%). Всем пациентам была проведена АТГСК с кондиционированием в режиме циклофосфамид + ритуксимаб.*

Результаты. *В 90% наблюдений показан как минимум стабилизирующий эффект процедуры. Только в 10% случаев спустя 2 года после ВИСТ + АТГСК на МРТ спинного мозга были признаки активности демиелинизирующего процесса (увеличение числа и размера очагов). После лечения у всех пациентов была отмечена положительная динамика инвалидизации по шкале EDSS: до лечения — 5,9 балла, через 6 мес. и 1 год после лечения — 5,3 балла. Показано положительное влияние проведенной терапии на качество жизни и эмоциональное состояние пациентов. Во время процедуры трансплантации и в посттрансплантационном периоде не было отмечено тяжелых неконтролируемых осложнений и летальных исходов.*

Заключение. *Своевременная АТГСК способствует снижению уровня инвалидизации и значительно улучшает качество жизни пациентов.*

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Бисага Г.Н., Топузова М.П., Малько В.А., Моторин Д.В., Алексеева Ю.А., Бадаев Р.Ш., Креницина Т.В., Алексеева Т.М. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: промежуточные результаты трехлетнего исследования. *Российский неврологический журнал.* 2022;27(6):22–31. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-6-22-31

Для корреспонденции: Малько Валерия Алексеевна, e-mail: malko_va@almazovcentre.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Клиническая апробация «Оказание специализированной медицинской помощи больным с рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток» (ВДИТ + аутоАТГСК) (2018-28-1) при поддержке бюджетных средств Минздрава России.

Информация об авторах

Бисага Г.Н., <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>

Топузова М.П., <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>; e-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Малько В.А., <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>; e-mail: malko_va@almazovcentre.ru

Моторин Д.В., <https://orcid.org/0000-0001-5189-6722>; e-mail: dmotorin@mail.ru

Алексеева Ю.А., <https://orcid.org/0000-0003-4453-5616>; e-mail: alexhematology@yandex.ru

Бадаев Р.Ш., <https://orcid.org/0000-0002-3593-8635>; e-mail: r.badaev89@gmail.com

Креницина Т.В., <https://orcid.org/0000-0001-9748-3480>; e-mail: krinitsina_tv@almazovcentre.ru

Алексеева Т.М., <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE SCLEROSIS: INTERMEDIATE RESULTS OF 3 YEARS RESEARCH

Bisaga G.N., Topuzova M.P., Malko V.A., Motorin D.V., Alekseeva Yu.A., Badaev R.Sh., Krinitsina T.V., Alekseeva T.M.
“Almazov National Medical Research Centre” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. *Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating autoimmune disease of the central nervous system with progressive course. High-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haematopoietic stem cell transplantation*

(AH SCT) is a promising course of treatment-refractory MS. The study aimed to assess the efficacy and safety of treating MS patients with HDCT + AH SCT.

Material and methods. Were studied 10 people (5 women and 5 men) with relapsing-remitting (30%), secondary progressive (60%) and primary progressive MS (10%). Patients underwent AH SCT using cyclophosphamide + rituximab chemotherapeutic regimen.

Results. In 90% of cases, at least a stabilizing effect is shown after the procedure. Only 10% was showed signs of demyelinating activity on MRI of the spinal cord 2 years after HDCT + AH SCT. All patients had a response to therapy according to median Expanded Disability Status Scores (EDSS). We found a positive dynamics of the average EDSS score: before treatment — 5.9 points, 6 months and 1 year after treatment — 5.1 points. There was shown a positive effect on dynamics of neurological status, quality of life and emotional state of patients. No treatment-related mortality and uncontrolled complications were revealed.

Conclusion. Timely AH SCT contributes to minimizing the level of disability and significantly improves the quality of life of patients.

Key words: neurodegenerative diseases, multiple sclerosis, demyelinating diseases, autologous hematopoietic stem cell transplantation, high-dose chemotherapy

For citation: Bisaga G.N., Topuzova M.P., Malko V.A., Motorin D.V., Alekseeva Yu.A., Badaev R.Sh., Krinitsina T.V., Alekseeva T.M. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: intermediate results of 3 years research. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(6):22–31. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-6-22-31

For correspondence: Malko Valeriya A., e-mail: malko_va@almazovcentre.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. Clinical approbation “Providing specialized medical care to patients with multiple sclerosis through the use of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation” (VDIT + autoTGSK) (2018-28-1) with the support of budgetary funds of the Ministry of Health of Russia.

Information about authors

Bisaga G.N., <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>; e-mail:

Topuzova M.P., <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>; e-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Malko V.A., <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>; e-mail: malko_va@almazovcentre.ru

Motorin D.V., <https://orcid.org/0000-0001-5189-6722>; e-mail: dmotorin@mail.ru

Alekseeva Yu.A., <https://orcid.org/0000-0003-4453-5616>; e-mail: alexhematology@yandex.ru

Badaev R.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-3593-8635>; e-mail: r.badaev89@gmail.com

Krinitsina T.V., <https://orcid.org/0000-0001-9748-3480>; e-mail: krinitsina_tv@almazovcentre.ru

Alekseeva T.M., <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

Received 27.01.2022

Accepted 08.06.2022

Сокращения: АТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВИСТ — высокодозная иммуносупрессивная терапия; ВИСТ + АТГСК — высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ГКС — глюкокортикостероиды; ДИ — доверительный интервал; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; РС — рассеянный склероз; ЕВМТ — Европейское общество трансплантации клеток крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation); EDSS — расширенная шкала оценки инвалидности (Expanded Disability Status Scale); EQ5D — европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire); Gd — гадолиний; HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (the Hospital Anxiety and Depression Scale); SCRIPPS — шкала оценки неврологического статуса (the Scripps Neurological Rating Scale).

Введение. Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, в большинстве случаев прогрессирующее, непредсказуемое в течении и в настоящее время неизлечимое [1]. Это заболевание является второй по частоте (после ревматизма) причиной инвалидизации лиц молодого возраста [2].

Важным аспектом, существенно влияющим на эффективность терапии, является тип течения РС. Для пациентов с вторично-прогрессирующим (ВПРС) и первично-прогрессирующим (ППРС) типами течения РС возможности существующей терапии достаточно ограничены [3, 4]. Одним из перспективных направлений лечения рефрактерных форм (ремиттирующего РС (РРС), ВПРС и ППРС) является высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ + АТГСК) [5, 6].

ВИСТ + АТГСК — высокоэффективный метод лечения РС, оказывающий влияние на иммунопатогенез путем деплеции (обеднения) клеток иммунной системы, что приводит к феномену «перезагрузки иммунной системы», вызывает глубокое и длительное подавление аутоиммунного процесса, изменяет

течение заболевания и способен в ряде случаев на длительный период остановить болезнь [7].

По данным клинических исследований были выявлены положительные эффекты применения настоящего метода в виде уменьшения степени тяжести по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) и снижения активности процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с РРС с легкой и средней степенью инвалидности [8–11]. Один из важных показателей замедления или остановки прогрессирования РС — это выживаемость без прогрессирования — интервал времени от начала лечения (или даты рандомизации в клинических исследованиях) до даты прогрессирования болезни. В многоцентровом наблюдательном ретроспективном когортном исследовании [12] 5-летняя вероятность выживаемости без прогрессирования по шкале EDSS после ВИСТ + АТГСК была показана у 46% пациентов с РС (95% доверительный интервал [ДИ], 42–54%), а общая выживаемость — 93% (95% ДИ 89–96).

Согласно рандомизированному исследованию количество новых очагов на МРТ в режиме T2, возникших в течение 4 лет (основная конечная точка исследования), было на 79% меньше у пациентов, перенесших ВИСТ + АТГСК, чем у тех, кто получал митоксантрон [7]. По результатам сравнительного исследования эффективности препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), и ВИСТ + АТГСК пятилетняя вероятность выживаемости без прогрессирования у пациентов, принимавших ПИТРС, составила 24,7%, у пациентов после ВИСТ + АТГСК — 90,3% [8].

По критерию отсутствия активности РС (No Evidence of Disease Activity), оцениваемого по 3 показателям, эффективность ВИСТ + АТГСК у пациентов с РРС и ВПРС составляет 82–83% в первые 2 года и 60% в течение 3 лет, 67% в течение 5 лет [7, 11], что превосходит значения всех других ПИТРС. Наиболее благоприятный результат терапии наблюдался у пациентов молодого возраста при высокой активности очагов на МРТ и более короткой длительности заболевания [8]. По результатам двух крупных многоцентровых исследований 4-летняя выживаемость пациентов без прогрессирования с РРС после ВИСТ + АТГСК составила 95%, с ВПРС после ВИСТ + АТГСК — 66% [13], 10-летняя выживаемость составила 71,3,5 и 57,2% соответственно [14].

Смертность от проведения ВИСТ + АТГСК за последние 5 лет снизилась до 0,2% [15]. На сегодняшний день смертность от проведения ВИСТ + АТГСК в некоторых центрах снизилась до 0%, что связано со стандартизацией и оптимизацией режимов кондиционирования при трансплантации [16].

Материал и методы. Исследование проводилось с 2018 по 2021 г. в рамках программы клинической апробации ВИСТ + АТГСК и было одобрено этическим комитетом. Целью программы являлось замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни пациентов с РС и продление

времени до наступления тяжелой инвалидизации (8 баллов и выше). Основная задача исследования — оценка эффективности и безопасности метода ВИСТ + АТГСК. Все пациенты подписали информированное согласие на процедуру.

Описание дизайна исследования представлено в виде схемы на рис. 1.

Мобилизацию и заготовку стволовых клеток проводили с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 10 мкг/кг/сут в течение 4 дней. Лейкоцитаферез проводили на 5-й день (при достижении общего количества лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$). Число процедур лейкоцитафереза определялось количеством CD34+ клеток в продуктах лейкоцитаферезов, что должно составлять $2\text{--}4 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела пациента. Полученный материал криоконсервировался при температуре -80°C до момента использования. Кондиционирование включало циклофосфамид в дозе 50 мг/кг на 5-й день и ритуксимаб 500 мг/м² на 10-й и 15-й дни. Введение стволовых клеток осуществлялось после их размораживания внутривенно.

Критерии включения в исследование: возраст 18–65 лет, верифицированный диагноз РС с EDSS 1–7 баллов (в соответствии с критериями Макдональда, 2017), нарастание балла по EDSS со скоростью более 1 балла в течение одного года, несмотря на применение стандартных методов лечения РС, увеличение числа очагов или накопление контраста в очагах на МРТ головного мозга в течение последнего года, отсутствие применения терапии ПИТРС I и II линии в последние 3 мес., отсутствие выраженных когнитивных нарушений и тяжелых сопутствующих заболеваний.

Критерии исключения: декомпенсированная тяжелая органная патология, активная инфекция, ВИЧ-инфекция, активный вирусный гепатит В, С (аланинаминотрансфераза > 2 норм), неконтролируемые прочие инфекции, беременность и лактация, психические расстройства, другие тяжелые сопутствующие заболевания, отказ пациента от лечения, РРС с полным восстановлением функций в период ремиссии, наличие прогрессирования РС со скоростью менее 1 балла по EDSS за предшествующий год с отсутствием накопления контраста на МРТ.

Методы оценки эффективности и безопасности метода

1. Оценка степени инвалидизации (шкала EDSS и функциональная шкала Куртцке).

2. Оценка неврологического статуса (шкала оценки неврологического статуса — the Scripps Neurological Rating Scale, SCRIPPS), шкала используется с 1984 года и разработана для пациентов с РС.

3. Оценка качества жизни (европейский опросник оценки качества жизни — European Quality of Life Questionnaire, EQ5D).

4. Оценка уровней тревоги и депрессии (госпитальная шкала тревоги и депрессии — the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

5. Активность заболевания определяли с помощью МРТ головного мозга (3,0 Тл) в режимах:

T1-взвешенное изображение с внутривенным усилением, T2-взвешенное изображение, режим FLAIR, магнитно-резонансная морфометрия.

6. Обязательный минимум лабораторных исследований (клинический анализ крови, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, глюкоза, билирубин, креатинин, мочеви́на, общий белок).

Клинические критерии ответа на лечение (по данным EDSS) в соответствии с критериями Европейского общества трансплантации клеток крови и костного мозга (EBMT) [5] следующие.

1. Значительное улучшение — уменьшение балла EDSS более чем на 1 балл.

2. Улучшение — уменьшение EDSS на 0,5 балла по сравнению с исходным уровнем через 6 мес. после АТГСК.

3. Стабилизация — отсутствие изменений EDSS.

4. Ухудшение — увеличение EDSS на 1 и более баллов при исходном уровне < 5 баллов, на 0,5 балла при исходном > 5 баллов в течение 1 года.

Для обработки полученных результатов использовались методы описательной статистики. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Результаты. Исследование стартовало в октябре 2018 г., предполагалось включение 10 пациентов (5 женщин и 5 мужчин) с минимальным временным интервалом, однако в связи с началом пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, пациентам 7, 8, 9, 10 процедуру проводили в ноябре–декабре 2020 г.

На момент включения в исследование средний возраст пациентов составил $38,2 \pm 8,6$ года (от 29 до 57 лет). У 3 пациентов был диагностирован РРС, у 6 — ВПРС с обострениями, у 1 — ППРС. Средний возраст дебюта РС — $22 \pm 5,4$ года (от 19 до 54 лет). Средняя продолжительность заболевания составила $9,2 \pm 5,9$ года (от 1 года до 20 лет). Среднегодовая частота обострений у больных РРС



Рис. 1. Описание дизайна исследования (схема)

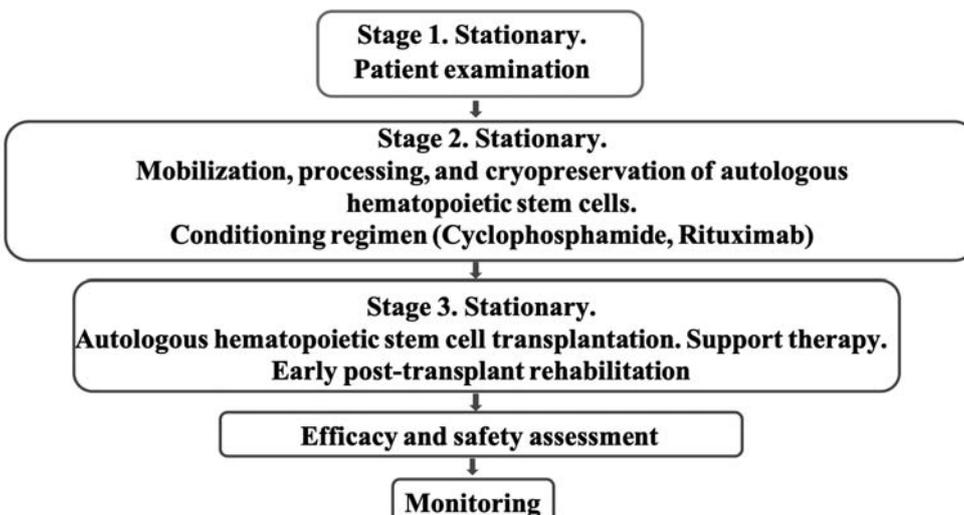


Fig. 1. Study design description (scheme)

Краткая характеристика пациентов

Пациент	Возраст на момент АТГСК (лет)	Возраст дебюта РС (лет)	Длительность заболевания на момент АТГСК (годы)	Течение	Тип синтеза (ликвор)	Лечение до АТГСК	Балл EDSS до АТГСК	Среднегодовое число обострений
1	40	24	16	ВПРС с обострениями	1	Финголимод (с 2007 г.)	6,5	1
2	29	20	9	ВПРС с обострениями	2	Интерферон бета с 2009 г. (генфаксон, инфибета), митоксантрон (2017 г.)	7	1
3	32	31	1	РРС, высокоактивное течение	2	*	4	4
4	45	38	7	ВПРС с обострениями	2	Копаксон (с 2015 г.), натализумаб (с 2016 г.)	5	1
5	42	36	6	ВПРС с обострениями	2	Интерферон бета (с 2014 г.) (инфибета), натализумаб (с 2018 г.)	6	2
6	57	55	2	ВПРС с обострениями	3	Интерферон бета с 2017 г. (инфибета), натализумаб (с 2018 г.)	6	1
7	32	20	13	РРС высокоактивное течение	2	Интерферон бета 2009 г. (ребиф) — 1 мес., глатирамера ацетат 2010 г. (копаксон) — 1 мес., финголимод 2011–2018	7	3
8	29	19	10	РРС высокоактивное течение	2	Генфаксон с 2011 — 6 мес., копаксон 2011, аксоглатиран с 2016, офатомуаб с 2019 — 9 мес., (JCV 2,39)	4,5	3
9	37	30	8	ППРС	2	Митоксантрон с 2016 — 1 год, Окрелизумаб с 2019	6,5	—
10	39	19	20	ВПРС с обострениями	2	Митоксантрон с 2017 — 1 год	6,5	1

Примечания: ВПРС — вторично-прогрессирующий РС; ППРС — первично-прогрессирующий РС; РРС — ремиттирующий РС; * в связи с высокоактивным течением РС у пациента, противопоказаниями к назначению натализумаба (вирус Джона Каннингема = 1,83) и недоступностью на момент решения вопроса о назначении терапии других препаратов (окрелизумаб, алемтузумаб), было принято решение о более раннем применении ВИСТ + АТГСК

Таблица 2

Динамика состояния пациентов по данным EDSS по сравнению с исходным уровнем

Изменение балла EDSS по сравнению с исходным уровнем (до АТГСК)	Количество пациентов			
	Через 6 мес.	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
Значительное клиническое улучшение — уменьшение балла на 1 балл и более	3	3	1	1
Клиническое улучшение — уменьшение на 0,5 балла	4	3	4	2
Стабилизация — отсутствие изменений	3	4	1	2
Ухудшение — увеличение на 1 и более баллов при исходном уровне < 5 баллов, на 0,5 балла при исходном > 5 баллов	0	0	0	1

составляла — $3,3 \pm 1,6$, у пациентов с ВПРС — $1,17 \pm 0,5$.

До АТГСК у всех пациентов отмечалась ограниченная эффективность предшествующей терапии: глюкокортикостероиды (ГКС), плазмаферез, ПИТРС 1-й, 2-й линии. Резистентность к проводимой терапии, прогрессирование болезни привели к выраженной инвалидизации пациентов. Все пациенты, включенные в протокол, имели множественные очаги демиелинизации в головном, а также спинном мозге по данным МРТ. Средний балл EDSS на момент включения в исследование составил $5,9 \pm 1$ (от 4 до 7 баллов). Характеристика больных, включенных в исследование представлена в табл. 1.

После проведения ВИСТ + АТГСК у всех пациентов был зарегистрирован ответ на терапию согласно оценке по шкале EDSS. Период наблюдения у пациентов 1–6 составляет 3 года, у пациентов 7–10 — 1 год. Через 6 мес. у 7 пациентов отмечено уменьшение балла по шкале EDSS, у 3 чел. — стабилизация состояния. Через 1 год у 6 пациентов отмечено уменьшение балла по шкале EDSS, у 3 — стабилизация состояния, у 1 — регресс положительной динамики до исходного уровня после временного улучшения. Через 3 года у 3 пациентов сохраняется улучшение состояния, у 2 пациентов — стабилизация состояния, у 2 — регресс положительной динамики до исходного уровня после временного улучшения,

Table 1

Summary characteristics of the patient

Patient	Age at the moment AHSCT (years)	Age of onset MS (years)	Duration of disease at the moment AHSCT (years)	Current	Type of synthesis (liquor)	Treatment before AHSCT	EDSS score before AHSCT	The average number of exacerbations per year before AHSCT
1	40	24	16	SMPS	1	Fingolimod (since 2007)	6.5	1
2	29	20	9	SMPS	2	Interferon beta since 2009 (Genfaxon, Infibeta) Mitoxantrone (2017)	7	1
3	32	31	1	RRMS, highly active	2	* –	4	4
4	45	38	7	SMPS	2	Copaxone (since 2015), Natalizumab (since 2016)	5	1
5	42	36	6	SMPS	2	Interferon beta (since 2014) (infibeta), Natalizumab (since 2018)	6	2
6	57	55	2	SMPS	3	Interferon beta (since 2017) (infibeta), Natalizumab (since 2018)	6	1
7	32	20	13	RRMS, highly active	2	Interferon beta 2009 (Rebif) — 1 month, Glatiramer acetate 2010 (Copaxone) — 1 month, Fingolimod 2011–2018	7	3
8	29	19	10	RRMS, highly active	2	Genfaxon since 2011 — 6 months, Copaxone 2011, Axoglatiran since 2016, Ofatumumab since 2019 — 9 months, (JCV 2.39)	4.5	3
9	37	30	8	PPMS	2	Mitoxantrone since 2016 — 1 year, Ocrelizumab since 2019	6.5	–
10	39	19	20	SMPS	2	Mitoxantrone since 2017 — 1 year	6.5	1

Notes: SMPS — secondary progressive MS; PPMS — primary progressive MS; RRMS — relapsing-remitting MS; * due to the patient's highly active course of MS; contraindications to prescribing Natalizumab (John Cunningham virus = 1.83) and unavailability at the time of issue resolution about the appointment of other drugs (Ocrelizumab, Alemtuzumab), it was decided to use HDCT + AHSCT earlier.

Table 2

Dynamics of patients' condition according to EDSS compared to baseline

Change EDSS score Compared with starting score (before AHSCT)	Number of patients			
	After 6 months	After 1 year	After 2 years	After 3 years
Significant clinical improvement — decrease by 1 point or more	3	3	1	1
Clinical improvement — decrease by 0.5 points	4	3	4	2
Stabilization — no changes	3	4	1	2
Deterioration — an increase of 1 or more points at the initial level < 5 points, by 0.5 points at the initial level > 5 points	0	0	0	1

у 1 пациента (17%) — регресс положительной динамики по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

По истечении 3 лет после проведенной ВИСТ + АТГСК (10 пациентов) также наблюдалось уменьшение среднего балла EDSS или его стабилизация от момента начала терапии, что согласуется с результатами зарубежных исследований [8, 9]: 5,9 балла через 6 мес. после ВИСТ + АТГСК (10 пациентов), 5,3 балла через 12 мес. (6 пациентов), 5,1 балла через 2 года, 5,3 балла через 3 года после ВИСТ + АТГСК (6 пациентов) (рис. 2 на 2-й стр. обложки).

Также был проведен анализ динамики балла EDSS у 2 групп пациентов — с ВПРС + ППРС и РРС (табл. 3, рис. 3 на 2-й стр. обложки).

Средний балл EDSS у пациентов с РРС изначально был ниже, чем у пациентов с ВПРС + ППРС. Спустя 6 мес. после лечения у пациентов с РРС наблюдалось

более выраженное снижение среднего балла EDSS по сравнению с группой пациентов ВПРС + ППРС (1 балл в группе с РРС против 0,42 балла в группе ВПРС + ППРС). Полученные данные могут говорить о более существенном положительном эффекте ВИСТ + АТГСК для пациентов с РРС.

Неврологический статус оценивали по шкале SCRIPPS (100 баллов — соответствует полному отсутствию нарушений, 0 баллов — полному отсутствию функций) до начала лечения, через 1 год (у 10 пациентов) и 3 года (у 6 пациентов). До начала лечения средний балл по шкале при оценке динамики у 10 пациентов составил 51,5 балла, спустя 1 год наблюдали положительную динамику у всех пациентов после ВИСТ + АТГСК — 61,6 балла, через 3 года (у 6 пациентов) — стабилизация состояния — 64 балла. Согласно осмотру до начала лечения максимальный балл по шкале не превышал 63 баллов,

Динамика балла EDSS у пациентов с разными типами течения рассеянного склероза в период наблюдения через 6 мес. — 3 года

Пациенты с ВПРС + ППРС	Балл EDSS до АТГСК	Через 6 мес.	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
Пациент 1	6,5	6	6	6	6,5
Пациент 2	7	6	6	6,5	7
Пациент 4	5	4,5	4,5	4,5	4,5
Пациент 5	6	6	5	5,5	5,5
Пациент 6	6	5	6	6	6,5
Пациент 9	6,5	6,5	6,5	НП	НП
Пациент 10	6,5	6,5	6,5	НП	НП
Средний балл EDSS	6,21	5,79	5,79	НП	НП
Пациенты с РРС					
Пациент 3	4	2	2	2	2
Пациент 7	7	6,5	7	НП	НП
Пациент 8	4,5	4	3,5	НП	НП
Средний балл EDSS	5,17	4,17	4,17	НП	НП

Примечание: пациенты 7, 8, 9 и 10 были включены в исследование в ноябре–декабре 2020 г., в связи с чем период наблюдения на данный момент составляет 6 мес., НП — наблюдение продолжается.

Table 3

Dynamic of EDSS score in patients with different types of MS during the follow-up period after 6 months — 3 years.

Patients with SMPS and PPMS	EDSS score before AHSCT	After 6 months	After 1 year	After 2 years	After 3 years
Patient 1	6.5	6	6	6	6.5
Patient 2	7	6	6	6.5	7
Patient 4	5	4.5	4.5	4.5	4.5
Patient 5	6	6	5	5.5	5.5
Patient 6	6	5	6	6	6.5
Patient 9	6.5	6.5	6.5	НП	НП
Patient 10	6.5	6.5	6.5	НП	НП
Mean EDSS score	6.21	5.79	5.79	НП	НП
Patients with RRMS					
Patient 3	4	2	2	2	2
Patient 7	7	6.5	7	НП	НП
Patient 8	4.5	4	3.5	НП	НП
Mean EDSS score	5.17	4.17	4.17	НП	НП

Note: patients 7, 8, 9 and 10 were included in the study in November–December 2020 and the follow-up period is currently 6 months, НП — monitoring continues, SMPS, PPMS, RRMS.

через 1 год после ВИСТ + АТГСК максимальный балл по шкале составил 84 балла. Через 3 года у одного пациента (пациент №6) наблюдалось ухудшение неврологического статуса по шкале (уменьшение с 65 до 50 баллов) в связи с возобновлением прогрессирования РС.

Для оценки качества жизни использовали шкалу EQ5-D, где 6 баллов соответствуют отсутствию снижения качества жизни, 7–12 баллов — умеренному снижению качества жизни, 13–18 — выраженному снижению качества жизни. До начала лечения у большинства пациентов (6 чел.) качество жизни было значительно сниженным, у 4 чел. — умеренно сниженным. После ВИСТ + АТГСК через 1 год у большей части пациентов (8 чел.) отмечалось улучшение качества жизни от уровня выраженного снижения до умеренного. Далее общий балл в течение наблюдения менялся незначительно на 1 балл в большую или меньшую сторону, в большинстве случаев за счет эмоционального состояния пациентов, особенно в период пандемии новой коронавирусной

инфекции. Через 3 года у 1 пациента (№6) наблюдалась отрицательная динамика в виде снижения качества жизни по сравнению с исходным уровнем. Через 3 года после ВИСТ + АТГСК у 1 пациента наблюдалось выраженное снижение качества жизни и у 5 пациентов — умеренное. Таким образом, по сравнению с исходным уровнем у большинства пациентов наблюдалось улучшение уровня качества жизни.

Оценка психологического состояния пациентов проводилась в динамике по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS. До начала лечения у 6 пациентов наблюдались симптомы клинически и субклинически выраженной депрессии и у 6 человек — симптомы клинически и субклинически выраженной тревоги. Через 6 мес. после ВИСТ + АТГСК была выявлена положительная динамика — симптомы тревоги наблюдались у 4 пациентов, симптомы депрессии — у 2. Через 1 год и через 3 года (при оценке состояния первых 6 пациентов) наблюдалась стабилизация психологического состояния у большинства пациентов (рис. 4).

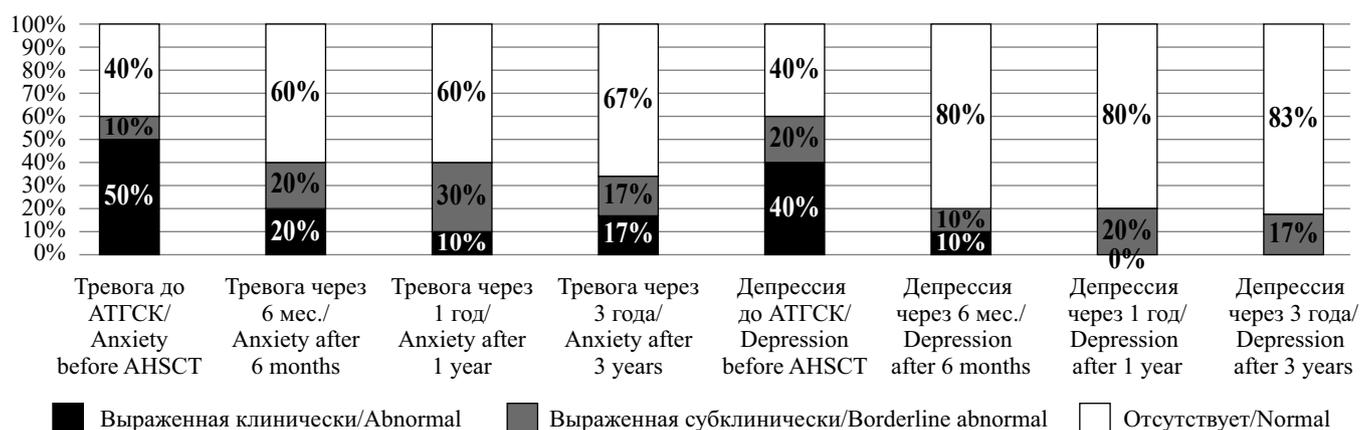


Рис. 4. Динамика оценки тревоги и депрессии по шкале HADS у пациентов с рассеянным склерозом
Fig. 4. Dynamics of anxiety and depression according to the HADS in patients with MS

Динамику активности РС оценивали по результатам МРТ. Данные МРТ с контрастированием препаратами гадолиния (Gd) до ВИСТ + АТГСК имелись у всех пациентов. У 3 чел. очаги накапливали контрастный препарат (Gd+). Через 6 и 12 мес. после ВИСТ + АТГСК у всех пациентов появление новых очагов и очагов, накапливающих контрастный

препарат, зарегистрировано не было. Через 2 года у 1 пациента (№6) на МРТ спинного мозга отмечалось слабоинтенсивное накопление контрастного вещества в очаге на уровне Th4–Th5. При этом снижение на 0,5 балла по шкале EDSS по сравнению с исходным баллом было зафиксировано только на 3-й год наблюдения за пациентом. При изучении

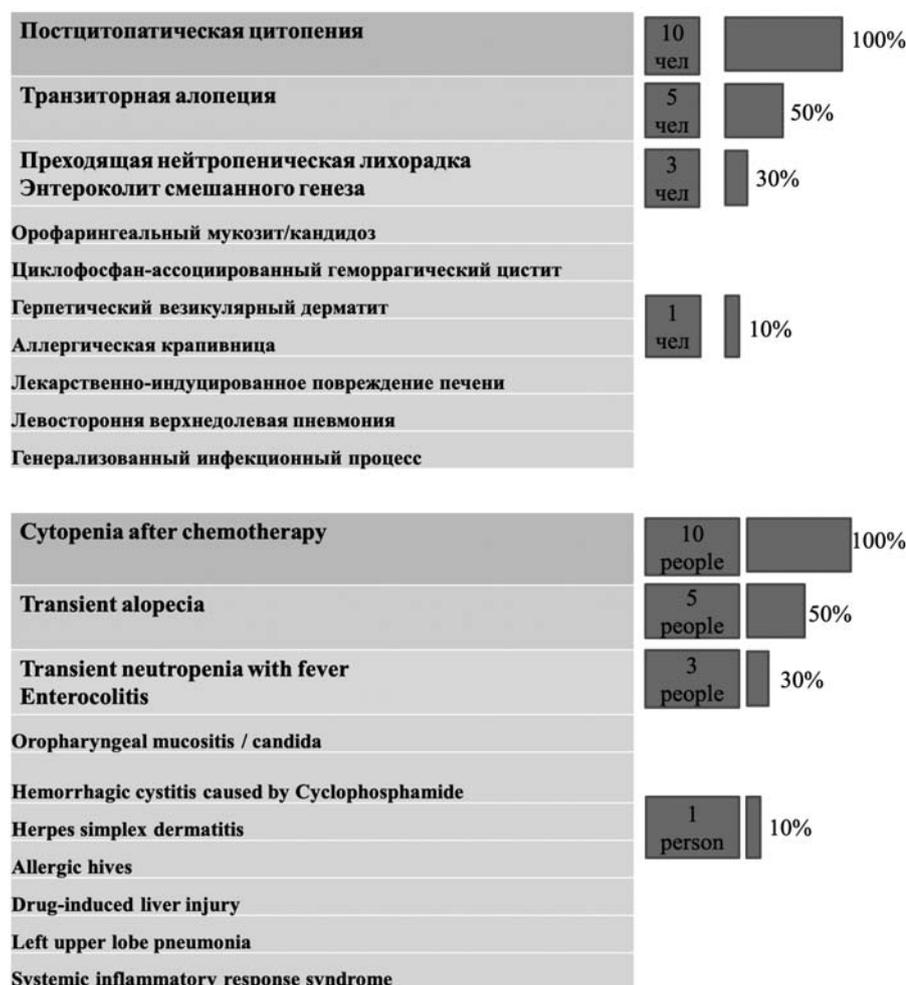


Рис. 5. Перечень осложнений ВИСТ + АТГСК у пациентов с рассеянным склерозом, включенных в исследование
Fig. 5. List of adverse events of HDCT + AHSCT in patients with MS

особенностей данного пациента были отмечены следующие признаки: наибольший возраст в группе (54 года), вторично-прогрессирующее течение РС и наименьшая длительность заболевания (2 года) при позднем дебюте (52 года). По рекомендациям ЕВМТ применение ВИСТ + АТГСК при ВПРС оправданно в случае тяжелого течения и высокой степени активности процесса [5]. У пациента №6 на момент включения в протокол были признаки активности процесса, имелись факторы прогрессирования РС, а также уже было безуспешное применение более двух линий ПИТРС.

Согласно мировым данным, пятилетняя выживаемость без прогрессирования после ВИСТ + АТГСК у пациентов с РРС составляет около 90%, а с ВПРС — около 70% [7, 11–14]. На данный момент в нашем трехлетнем наблюдении 6 пациентов можно говорить о 100% эффективности у пациентов с РРС, 83% эффективности у пациентов с прогрессирующими формами РС.

Процедура трансплантации достаточно хорошо переносилась больными. Летальных исходов не было. По современным данным, смертность от АТГСК стремится к 0% благодаря адекватному подбору оптимальных режимов кондиционирования и тщательному обследованию пациентов на наличие соматической патологии [16]. В нашем исследовании наиболее частым осложнением трансплантации была постцитопатическая цитопения (10 чел.), транзиторная алопеция (5 чел.), преходящая нейтропеническая лихорадка и энтероколит смешанного генеза (3 чел.). Наименее частыми (наблюдались в 10% случаев) были следующие осложнения: орофарингеальный мукозит/кандидоз, циклофосфан-ассоциированный геморрагический цистит, герпетический везикулярный дерматит, аллергическая крапивница, лекарственно-индуцированное повреждение печени. У 2 пациентов наблюдались такие опасные осложнения, как внутрибольничная бактериальная пневмония и генерализованный инфекционный процесс (сепсис). Несмотря на опасность данных инфекционных осложнений, при помощи антибиотикотерапии и поддерживающего лечения удалось добиться стабилизации состояния пациентов, а также их полного излечения в отдаленном периоде (рис. 5).

Обсуждение. Эффективность ВИСТ + АТГСК при рефрактерном течении РС продемонстрирована на основании динамики клинических показателей, данных МРТ, и полученные результаты согласуются с данными литературы. Только у одного пациента (10%) после ВИСТ + АТГСК появились признаки активности демиелинизирующего процесса в виде появления активных очагов в спинном мозге, выявленных при МРТ, и прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS. Неэффективность терапии у данного пациента можно связать со следующими факторами: более старший возраст больного в группе включенных в исследование пациентов, вторично-прогрессирующее течение РС, небольшая длительность РС (2 года) при позднем дебюте.

После проведения ВИСТ + АТГСК у всех пациентов был зарегистрирован ответ на терапию согласно оценке по шкале EDSS. При относительно коротком сроке наблюдения можно говорить о 100% эффективности процедуры у пациентов с РРС и 83% эффективности у пациентов с прогрессирующими формами РС. Отмечена положительная динамика суммарного среднего балла EDSS: до лечения — 5,9 балла, через 1 год после лечения — 5,3 балла. Предварительные данные нашего исследования показали более выраженный положительный эффект ВИСТ + АТГСК для пациентов с РРС. Снижение среднего балла EDSS у данной группы (спустя 6 мес. после лечения) составило 1 балл против 0,42 в группе ВПРС + ППРС.

Показано положительное влияние ВИСТ + АТГСК на динамику неврологического статуса, качество жизни и эмоциональное состояние пациентов.

До начала лечения средний балл по шкале SCRIPPS при оценке динамики у 10 пациентов составил 51,5 балла, спустя 1 год наблюдали положительную динамику у всех пациентов после ВИСТ + АТГСК — 61,6 балла, через 3 года (у 6 пациентов) — стабилизация состояния — 64 балла. Выраженное снижение качества жизни до лечения наблюдалось у большинства больных (6 из 10 чел.), через 3 года по сравнению с исходным уровнем у большинства пациентов наблюдалось улучшение уровня качества жизни (5 из 6 чел.).

Психологическое состояние пациентов, а также возможности реабилитационного лечения больше всего влияют на показатели качества жизни. До ВИСТ + АТГСК у большинства (6 чел.) пациентов были симптомы клинически или субклинически выраженной тревоги и депрессии. Через 6 мес. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения в 1,5 раза пациентов с симптомами тревоги и в 3 раза пациентов с симптомами депрессии. Многие пациенты отмечали «эмоциональный подъем» после процедуры, готовы были активно заниматься восстановительными занятиями. Через 3 года у большинства пациентов не наблюдалось симптомов тревоги (4 чел.) и депрессии (1 чел.). Конечно, присутствовали колебания показателей тревоги и депрессии у многих пациентов, однако в большинстве случаев этому способствовали утраты близких и эпидемиологическая обстановка в связи с пандемией COVID-19. Таким образом, своевременная АТГСК способствует стабилизации и в некоторых случаях снижению уровня инвалидизации, значительно улучшает качество жизни пациентов. В ряде случаев данный метод может быть позиционирован как жизнесохраняющий, в первую очередь у пациентов с тяжелым прогрессирующим течением заболевания, не отвечающим на другие виды терапии.

Процедура трансплантации хорошо переносилась больными, в посттрансплантационном периоде не было отмечено летальных исходов и тяжелых неконтролируемых осложнений.

Таким образом, среди наиболее важных факторов успеха при использовании ВИСТ + АТГСК можно выделить:

- более молодой возраст пациентов, высокую активность процесса и меньшую степень инвалидизации на момент АТГСК;
- длительный обсервационный период с контролем заболевания по всем основным параметрам (клиническая картина, МРТ, данные лабораторных исследований);
- адекватную реабилитацию после проведения АТГСК с включением постоянных физических упражнений и психоэмоциональной поддержки.

Продолжается наблюдение всех пациентов после ВИСТ + АТГСК.

Остается нерешенным вопрос финансирования данного вида высокотехнологичной медицинской помощи, так как РС отсутствует в перечне заболеваний, в стандарт лечения которых в России входит ВИСТ + АТГСК. Хочется верить, что результаты проведенной апробации данного высокоэффективного и достаточно безопасного метода при соблюдении критериев подбора пациентов для проведения такой терапии позволят решить этот вопрос уже в скором будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Клиническая апробация «Оказание специализированной медицинской помощи больным с рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток» (ВДИТ + аутоТГСК) (2018-28-1) при поддержке бюджетных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 7-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2021:280 с. [Shmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis: A guide for physicians. 7th ed. Moscow: MEDpress-inform, 2021:280 p. (In Russ.)].
2. Oh J., Vidal-Jordana A., Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology*. 2018;31(6):752–759. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
3. Sartori A., Fantini J., Manganotti P. How far away from having an effective treatment option for progressive multiple sclerosis are we? *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2017;18(10):953–955. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1326909>
4. Orton S.M., Herrera B.M., Yee I.M., Valdar W., Ramagopalan S.V., Sadovnick A.D., Ebers G.C. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet. Neurology*. 2006;5(11):932–936. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70581-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70581-6)
5. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T., Badoglio M., Burman J., Farge D. et al. 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 transplantation*. 2020;55(2):283–306. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0684-0>
6. Cohen J.A., Baldassari L.E., Atkins H.L., Bowen J.D., Bredeson C., Carpenter P.A. et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation. Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(5):845–854. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.014>
7. Mancardi G.L., Sormani M.P., Gualandi F., Saiz A., Carreras E., Merelli E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology*. 2015;84(10):981–988. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001329>
8. 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>
9. Nash R.A., Hutton G.J., Racke M.K., Popat U., Devine S.M., Griffith L.M. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA*. 2015;72(2):159–169. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3780>
10. Nash R.A., Hutton G.J., Racke M.K., Popat U., Devine S.M., Steinmiller K.C. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2017;88(9):842–852. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003660>
11. Moore J.J., Massey J.C., Ford C.D., Khoo M.L., Zaunders J.J., Hendrawan K. et al. Prospective phase II clinical trial of autologous haematopoietic stem cell transplant for treatment refractory multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;90(5):12. 514–521. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319446>
12. Muraro P.A., Pasquini M., Atkins H.L., Bowen J.D., Farge D., Fassas A. et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2017;74(4):459–469. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5867>
13. Burt R.K., Han X., Quigley K., Helenowski I.B., Balabanov R. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2022;269(5):2513–2526. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10820-2>
14. Boffa G., Massacesi L., Inglese M., Mariottini A., Capobianco M. Lucia M. et al. Long-Term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;97(4):203. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011461>
15. Muraro P.A., Martin R., Mancardi G.L., Nicholas R., Sormani M.P., Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*. 2017;13(7):391–405. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.81>
16. Genc B., Bozan H.R., Genc S., Genc K. Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019;1084:145–174. https://doi.org/10.1007/5584_2018_247