

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.832-004.2-085.276.2

## ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Т. Е. Шмидт<sup>1</sup>, Н. И. Базий<sup>2</sup>, Н. Н. Яхно<sup>1</sup>, К. Ю. Казанцев<sup>1</sup>, И. А. Климов<sup>3</sup>, П. А. Коваленко<sup>3</sup>, С. В. Шаманский<sup>3</sup>, А. Ю. Емельянова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; <sup>2</sup>клиническая больница № 1 УДП; <sup>3</sup>ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, Москва

*В последние 10–20 лет с появлением иммуномодулирующих препаратов в большинстве случаев удается значительно снизить частоту обострений рассеянного склероза (РС), что приводит к замедлению нарастания инвалидизации. Однако в ряде случаев как иммуномодулирующие, так и иммуносупрессивные препараты оказываются неэффективными. Приведены данные литературы по применению высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток при РС и клиническое наблюдение успешного использования этого метода у пациента с тяжелым течением РС, не отвечающего на применение иммуномодуляторов и введение митоксантрона.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, иммуномодуляторы, митоксантрон, трансплантация, аутологичные гемопоэтические клетки

*In recent 10-20 years the immunomodulatory therapy has managed to decrease the relapses rate and disability in patients suffering from multiple sclerosis (MS). But in some cases both immunomodulatory and immunosuppressive drugs are ineffective. The article presents the review of literature concerning the effectiveness of high-doses chemotherapy with subsequent transplantation of autologous haemopoietic cells in MS patients and a case report of successful usage of this method in a patient with severe MS without benefit from immunomodulatory therapy and mitoxantrone treatment.*

**Key words:** multiple sclerosis, immunomodulatory therapy, mitoxantrone, transplantation, autologous haemopoietic cells.

Начиная с 90-х годов прошлого столетия, с введением в повседневную врачебную практику иммуномодулирующих препаратов, в большом числе случаев ремиттирующего рассеянного склероза (РС) удается достичь значительного уменьшения частоты обостре-

ний. Это в свою очередь приводит к замедлению нарастания необратимого неврологического дефицита и инвалидизации пациентов. К сожалению, на сегодняшний день предсказать эффективность применения того или иного иммуномодулятора у конкретного больного невозможно. При ремиттирующем РС с частыми и тяжелыми обострениями в случае безуспешности лечения иммуномодулирующими препаратами, а также при вторичном прогрессировании заболевания применяют иммуносупрессоры и цитостатики. Одним из методов лечения РС является высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВИСТ с ТКСК). Экспериментальные данные у животных с индуцированным аутоиммунным энцефаломиелитом в качестве модели РС продемонстрировали, что глубокая и длительная иммуносупрессия (высокие дозы цитостатиков, тотальное облучение лимфоцитов) с последующей трансплантацией стволовых кроветворных клеток может остановить прогрессирование заболевания [35]. Клиническое применение метода трансплантации стволовых кроветворных клеток при РС началось в 1995 г. одновременно в США и Европе. В России первая операция трансплантации стволовых кроветворных клеток периферической крови при РС по протоколу Европейской группы трансплантации костного мозга была произведена на кафедре гема-

\*Россия, Москва, 119021, ул. Росолимо, 11

Russia, Moscow, 119021, Rossolimo str., 11

Сведения об авторах:

Шмидт Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; Базий Николай Игоревич – канд. мед. наук, консультант невролог ФГБУ Клиническая больница №1 (Волынская) Управления делами Президента (УДП) РФ, e-mail: nibaziy@mail.ru

Яхно Николай Николаевич – акад. РАМН, д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; Климов Игорь Александрович – канд. мед. наук, начальник неврологического центра ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко МО РФ; Коваленко Павел Александрович – канд. мед. наук, доц., заслуженный врач РФ, зав. неврологическим кабинетом Клинико-диагностического центра ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко МО РФ; Шаманский Сергей Викторович – канд. мед. наук, зав. отд-нием интенсивной химиотерапии и миелотрансплантации Гематологического центра ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко МО РФ; Казанцев Константин Юрьевич – врач клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Емельянова Анна Юрьевна – врач клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

тологии и клинической иммунологии совместно с кафедрой нервных болезней Военно-медицинской академии под руководством проф. А. А. Новика в 1999 г. [2]. В настоящее время в России действует несколько крупных медицинских исследовательских центров, занимающихся трансплантацией стволовых клеток крови при РС. Среди них ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, Москва; ВМА, Санкт-Петербург; ГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; Калининский региональный центр, Самара; Институт клинической иммунологии, Новосибирск; Свердловский областной гематологический центр, Екатеринбург.

ВИСТ с ТКСК состоит из нескольких этапов. Первый этап – мобилизация и забор гемопоэтических стволовых клеток костного мозга пациента. На этом этапе проводится введение больших доз циклофосамида ( $4 \text{ г/м}^2$ ) с целью усиления выхода гемопоэтических стволовых клеток (CD34+-клеток) из костного мозга в периферическую кровь. Другим обязательным компонентом этого этапа является использование гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора для стимуляции гранулоцитопоэза и увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток в периферической крови. Затем с помощью лейкоцитафереза выделяют мононуклеарную фракцию крови, обогащенную CD34+-клетками. Второй этап – криоконсервация (добавление к лейкоконцентрату криопротекторов, которые необходимы для защиты клеток от разрушения при замораживании) и хранение полученного трансплантата. Замораживание клеток требует специального оборудования для программированного понижения температуры. Затем замороженный трансплантат переносят в пары жидкого азота, где и хранят до момента использования. Третий этап – кондиционирование, т. е. собственно высокодозная иммуносупрессия, которая преследует цель уничтожить существующие иммунокомпетентные клетки пациента и подготовить костно-мозговой плацдарм для последующего приживания трансплантата. Кондиционирование представляет собой комбинацию цитостатических препаратов, которые вводят пациенту в достаточно большой дозе. В Европейских протоколах для кондиционирования принята программа BEAM: кармустин (БикНу, BCNU), этопозид, арабинозида цитозин (цитарабин, цитозар), мелфалан (алкеран). Инфузию размороженного трансплантата осуществляют через 48 ч после введения последней дозы цитостатика для того, чтобы не повредить трансплантат. На 2-й и 3-й дни после инфузии трансплантата вводятся антитимоцитарный глобулин для уничтожения остающихся лимфоцитов пациента и тех лимфоцитов, которые контаминируют инфузируемый трансплантат [5, 33].

Приводим клиническое наблюдение успешного применения этого метода у пациента с тяжелым течением РС, не отвечающего на иммуномодулирующую и иммуносупрессивную терапию.

П а ц и е н т 3., 18 лет, поступил в клинику нервных болезней им. А. Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в августе 2010 г. с жалобами на выраженное пошатывание при ходьбе, дрожание

в руках, слабость в руках и ногах, изменение речи, неудержание мочи.

Из анамнеза известно, что заболел в 11-летнем возрасте (2003 г.), когда внезапно возникли двоение в глазах и расходящееся косоглазие, которые длились 6 дней и самостоятельно регрессировали. Еще через 2 дня появилась боль при движении глазных яблок, продолжавшаяся около 2 сут, за этим последовало снижение остроты зрения на оба глаза. После обращения по этому поводу к врачу пациент был направлен на магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, при которой в режиме T2 ВИ обнаружены множественные мелкие гиперинтенсивные участки, местами сливные, расположенные в белом веществе больших полушарий, перивентрикулярно, в стволе головного мозга и ножках мозжечка. Больной был направлен в Институт педиатрии (НЦЗД РАМН), где был установлен диагноз РС. С июня 2003 г. получал иммуномодулирующее лечение (препарат ребиф в дозе 22 мкг 3 раза в неделю подкожно). Терапию переносил хорошо, местных и общих побочных реакций не отмечалось, однако обострения, требовавшие проведения кортикостероидной терапии, продолжались. В связи с этим в 2007 г. пациент был переведен на бетаферон, на фоне приема которого отмечались выраженные побочные реакции в виде подъема температуры тела, кожных высыпаний, тошноты, головокружения. Препарат был отменен и вновь назначен ребиф в большей, чем ранее, дозе – 44 мкг, однако обострения продолжались. В связи с этим было принято решение о проведении иммуносупрессорной терапии. В сентябре 2009 г. было произведено внутривенное введение 20 мг митоксантина, после которого отмечался эпизод синусовой аритмии. Состояние оставалось стабильным. В апреле 2010 г. состояние вновь ухудшилось – появились слабость в мышцах спины, онемение и слабость в ногах, нарушение координации, генерализованный тремор. В июле 2010 г. проходил стационарное лечение в МОНКИ им. М. Ф. Владимирского, где были проведены пульс-терапия солу-медролом, плазмаферез, метаболическая терапия, однако изменений в состоянии больного не произошло.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания, роды срочные, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Раннее моторное развитие по возрасту, речевое – с задержкой. С 4 лет наблюдался по поводу логоневроза. Окончил 10 классов. В настоящее время – студент гуманитарного института.

Перенесенные заболевания: детские инфекции, острые респираторные вирусные инфекции, удаление кисты копчика, отрубевидный лишай, пролапс митрального клапана.

Вредные привычки отрицает. Наследственный анамнез по заболеваниям нервной системы не отягощен.

При поступлении в клинику в августе 2010 г. – общее состояние относительно удовлетворительное. Пациент астенического телосложения. Себорея, сыпь на верхней половине грудной клетки. Артери-

альное давление 120/70 мм рт. ст. Пульс 72 в минуту, ритмичный. При физикальном обследовании внутренние органы без патологии.

Неврологический статус: сознание ясное. Тревожен, фиксирован на своих ощущениях. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный и вертикальный нистагм. Мимические пробы выполняет симметрично. Дизартрия, элементы скандированности речи. Выявляются рефлексы орального автоматизма: хоботковый, Маринеску–Радовичи с двух сторон. Мышечный тонус повышен в ногах по спастическому типу. Центральный тетрапарез со снижением мышечной силы до 3,5 балла в руках и до 3 баллов в ногах. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричные, зоны вызывания их расширены. Симптом Бабинского с двух сторон, клонус коленных чашечек, стоп. Титубация. Координаторные пробы выполняет неуверенно, с выраженным интенционным дрожанием. В позе Ромберга не стоит. Походка спастико-атактическая, с посторонней поддержкой (менее 20 м). Поверхностная чувствительность не изменена. Вибрационная чувствительность снижена: с рук – до 7 с, с ног – до 6 с. Императивные позывы, недержание мочи. EDSS 6,5 балла.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, ревмопробы, анализ мочи без отклонений от нормы.

ЭКГ: синусовая аритмия, частота сердечных сокращений 92 в минуту, нормальное направление электрической оси сердца.

Вызванные потенциалы: грубое многоочаговое поражение центральной нервной системы (ЦНС): ствола головного мозга, обоих зрительных путей, быстропроводящих волокон с рук на стволовом и верхнешейном уровне, быстропроводящих волокон с ног.

Нейроофтальмологическое обследование: острота зрения: V OD = 0,7 с су1+1,0D = 0,9–1,0; V OS = 0,7 с су1+1,0D = 0,9–1,0; на глазном дне: OU – побледнение височных половин дисков зрительных нервов, частичная атрофия дисков зрительных нервов.

МРТ головного мозга: атрофия белого вещества. Расширение боковых желудочков и арахноидальных пространств. Резко истончено мозолистое тело. Множественные гиперинтенсивные в T2 ВИ очаговые изменения белого вещества больших полушарий головного мозга, мозолистого тела, ствола при относительной сохранности гемисфер мозжечка.

За время нахождения в клинике (12 и 13 сентября 2010 г.) у пациента отмечались единичные генерализованные судорожные припадки. В связи с появлением эпилептических приступов пациенту была проведена ЭЭГ: помимо диффузных изменений электрической активности, очаговой эпилептической активности не выявлено. Был назначен финлепсин в дозе 200 мг/сут, после чего приступы больше не возникали.

В течение 5 дней (с 24 сентября) проводилась

пульс-терапия метипредом в дозе 1000 мг/сут с последующим кратковременным курсом перорального приема преднизолона в дозе 80–60–40–20 мг в течение 8 дней. Во время курса гормональной терапии отмечалась кратковременная положительная динамика в виде некоторого уменьшения выраженности атаксии и нарастания силы в руках и ногах, однако после отмены преднизолона мозжечковая симптоматика и слабость в конечностях вновь усилились.

Учитывая отсутствие значимого эффекта гормональной терапии было принято решение о проведении лечения митоксантроном (20 мг внутривенно 1 раз в 3 мес). Первое введение было произведено в клинике, побочных реакций не отмечалось. Неврологический статус при выписке из клиники без динамики – EDSS 6,5 балла.

В дальнейшем состояние пациента продолжало ухудшаться – к декабрю 2010 г. усугубилась слабость в конечностях, стала невозможной ходьба даже с поддержкой.

Принимая во внимание неэффективность иммуномодулирующей терапии и продолжающееся нарастание инвалидизации на фоне иммуносупрессивной терапии, пациенту была дана рекомендация обращения в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко для решения вопроса о целесообразности выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток.

При поступлении в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко в конце декабря 2010 г. пациент самостоятельно не передвигался и мог обслуживать себя только в пределах кровати из-за выраженного спастического тетрапареза и атаксии, с трудом самостоятельно принимал пищу. Вследствие грубого маятникообразного нистагма не мог читать, работать с компьютером. Показатель EDSS в это время составлял 8,5 балла. Учитывая быстрое нарастание инвалидизации пациента до тяжелой степени и неэффективность проводимой ранее терапии, приняли решение о проведении высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток.

Пациентом и его родителями было подписано информированное согласие на указанную процедуру. ВИСТ с ТКСК выполнили на базе Гематологического центра ГВКГ им. Н. Н. Бурденко (главный гематолог О. А. Руковицын). После катетеризации полой вены (15 января 2011 г.) больному были введены большие дозы циклофосамида (суммарная доза 7,6 г). Помимо этого, проводилась гипергидратация, профилактика геморрагического цистита урометиксаном, антиэметическая терапия и деконтаминация кишечника. В постцитостатическом периоде у пациента на фоне лейкопении развился кожный фолликулит средней степени тяжести. Это осложнение было купировано антибиотиком цефтобипролом (зефтера). Применение циклофосамида вызвало развитие агранулоцитоза, длительность которого составила 3 дня. Затем проводилась стимуляция миелопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором – лейкостимом, после чего была выполнена одна процедура лейкафереза. За один сеанс было выделено  $7,7 \cdot 10^6$ /кг CD34+–клеток (хорошая транс-



плантационная доза). После 2-недельного амбулаторного периода, необходимого для стабилизации гемопоэза, проведена высокодозная иммуносупрессивная терапия по программе ВЕАМ (БикНу – суммарная доза 450 мг, этопозид – суммарная доза 1400 мг, цитарабин – суммарная доза 2800 мг, мелфалан – суммарная доза 200 мг). Кондиционирование проводилось на фоне интенсивной сопроводительной терапии (гипергидратации, антиэметических препаратов, деконтаминации кишечника). 17 февраля выполнена инфузия трансплантата. В дальнейшем дважды вводился антигитомоцитарный глобулин по 1 г в сутки. В постцитостатическом периоде у пациента развился агранулоцитоз длительностью 6 сут. На фоне агранулоцитоза у пациента развились стоматит и эзофагит средней степени тяжести, что сопровождалось фебрильной лихорадкой. Антибактериальная терапия цефтобипролом (зефтера) не дала эффекта. Было начато лечение антибиотиками второй линии – тиенамом и линезолидом (зивокс), что позволило купировать лихорадку. Общая длительность антибактериальной терапии составила 9 сут. Так как на фоне эзофагита и стоматита полноценное пероральное питание было невозможно, в течение 4 сут парентерально вводили питательную смесь – олеклиномель (2 л/сут). Одновременно с применением антибиотиков проводили противогрибковую профилактику флуконазолом. Также в постцитостатическом периоде отмечалась тромбоцитопения III степени без признаков геморрагического синдрома, с целью коррекции которой проводили трансфузии аппаратных тромбоконцентратов через лейкоцитарные фильтры (суммарно 4 лечебные дозы). На фоне проводимой терапии и восстановления гемопоэза все осложнения раннего посттрансплантационного периода были купированы. Пациент выписан из клиники на 16-й день после трансплантации. В дальнейшем у пациента отмечалось стойкое восстановление гемопоэза, простудными заболеваниями не болел. Состояние пациента улучшилось: полностью обслуживает себя на бытовом уровне, самостоятельно может пройти небольшие расстояния, читает, пишет, работает с компьютером, появилась возможность продолжить очное обучение в вузе.

В феврале 2012 г. амбулаторно осмотрен в клинике нервных болезней: сила в конечностях 4,5 балла, высокие сухожильные рефлексы, двусторонний симптом Бабинского. Ведущей была мозжечковая симптоматика: атаксия при ходьбе (ходит с палочкой), горизонтальный нистагм, интенция при выполнении координаторных проб, скандированная речь. Тазовых нарушений нет. EDSS 5,5 балла.

15 марта 2012 г. в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко проведена контрольная МРТ: перивентрикулярно в зоне лучистых венцов и семиовальных центров определяются множественные очаги повышенного сигнала в режиме T2 от 2 до 10 мм в диаметре без признаков перифокального отека и объемного воздействия. После внутривенного введения контрастного вещества его накопления в выявленных очагах не отмечается. Субарахноидальное пространство больших полуша-

рий и мозжечка умеренно расширено. Отрицательной динамики относительно предыдущего исследования нет.

Таким образом, через 14 мес после проведения ВИСТ с ТКСК у пациента сохраняется достигнутое улучшение состояния, что подтверждается и стабильной нейровизуализационной картиной.

### Обсуждение

В настоящее время известно, что на начальных стадиях РС в ЦНС преобладают процессы аутоиммунного воспаления, приводящие к демиелинизации проводников ЦНС. Клинически это проявляется обострениями и ремиссиями и появлением множества очагов на МРТ-грамме, часть которых накапливает контрастное вещество. Вместе с тем уже на этом этапе и даже в самой дебютной фазе РС – на стадии клинически изолированного синдрома – имеется аксональное повреждение как проявление нейродегенеративного процесса, что проявляется в снижении уровня основного аксонального и нейронального маркера – N-ацетиласпартата, определяемого при магнитно-резонансной спектроскопии. На ранних стадиях РС повреждение аксонов выражено незначительно. На более поздних стадиях (а при первично-прогрессирующем РС, вероятно, с самого начала) нейродегенеративный процесс превалирует, что проявляется в неуклонном прогрессировании неврологических расстройств, отсутствии (или снижении) активности демиелинизирующего процесса по данным МРТ, и нарастающей атрофии головного и спинного мозга [4, 6–8, 10–12, 19, 23].

Широко используемые для лечения ремиттирующего РС иммуномодуляторы первого ряда – интерфероны  $\beta$  и копаксон – воздействуют главным образом на воспалительный компонент заболевания. Подавление аутоиммунного воспаления приводит к заметному уменьшению частоты обострений [1, 4, 36]. Достичь подобного результата, однако, удастся не всегда, а предсказать эффективность того или иного иммуномодулирующего препарата у конкретного пациента в настоящее время невозможно. Неэффективность применения иммуномодулирующих препаратов, помимо прочего, может объясняться различными типами процессов, приводящих к демиелинизации у разных пациентов. При первом и втором типах ее вызывают аутоагрессивные Т- и В-лимфоциты, а при третьем и четвертом типах демиелинизация является ответом на апоптоз и дегенерацию миелообразующих клеток – олигодендроцитов [25]. Современные иммуномодуляторы воздействуют в основном на демиелинизацию первого и второго типа.

У описанного пациента заболевание началось в 11-летнем возрасте с появления глазодвигательных нарушений, что является относительно плохим прогностическим признаком. Действительно, несмотря на то что диагноз РС был установлен практически сразу же после появления неврологической симптоматики и была начата иммуномодулирующая терапия интерферонами  $\beta$ , у пациента отмечались частые обострения, требовавшие применения кортикостеро-

идов, которые не давали заметного эффекта. Нельзя исключить вероятность того, что в этом случае демиелинизация была третьего или четвертого типа.

При сохраняющейся активности патологического процесса на фоне применения иммуномодуляторов первого ряда показа эскалация терапии – перевод пациента на препарат моноклональных антител ти-сабри (препарат зарегистрирован в России только в 2011 г.) [21], а затем – на цитостатики или иммуносупрессоры [4, 13, 20, 24, 29]. Одним из таких препаратов является митоксантрон.

Действие митоксантрона опосредуется несколькими механизмами, включая антипролиферативное влияние на Т-лимфоциты (в том числе на аутоагрессивные по отношению к собственным белкам миелина) и подавление гуморального иммунитета. Митоксантрон оказывает влияние только на лимфоциты, способные пролиферировать в ответ на новые антигены. Наилучший эффект митоксантрона показан при раннем агрессивном ремиттирующем РС с высокой воспалительной активностью, которая проявляется частыми обострениями с появлением новых очагов на МРТ-грамме. Таким образом, применение этого препарата нужно начинать как можно раньше, однако обычно трудно решиться на назначение митоксантрона в начале заболевания в связи с его кумулятивным токсическим эффектом. Митоксантрон, хотя и дает меньшие побочные эффекты по сравнению с другими противоопухолевыми препаратами, тем не менее вызывает угнетение функций костного мозга, в связи с чем повышается риск развития инфекционных заболеваний и тромбоцитопении. Наибольшую опасность представляют кардиотоксичность и возможность развития острого лейкоза, частота которого составляет 1:103. Принятая на сегодняшний день схема лечения РС митоксантроном – 12 мг/м<sup>2</sup> (в среднем 20 мг) каждые 3 мес ограничена именно этими весьма серьезными побочными эффектами. Рекомендованная суммарная доза препарата не должна превышать 80–100 мг/м<sup>2</sup> [4, 27, 30]. Известно, что митоксантрон не всегда эффективен. Одной из возможных причин этого может быть подавление им нейропротективного действия воспаления, так как соотношение «повреждающих» и «защитных» компонентов воспалительного процесса может значительно различаться в разных фазах РС [4, 17]. Кроме того, как уже отмечалось, сама демиелинизация гетерогенна, и в случае третьего или четвертого ее типа митоксантрон, действующий преимущественно на Т-лимфоциты, не дает ожидаемого эффекта. В представленном случае двукратное введение пациенту митоксантрона не привело к стабилизации состояния – симптоматика продолжала нарастать до степени тяжелой инвалидизации.

ВИСТ с ТКСК может также рассматриваться как один из методов лечения РС, особенно при его агрессивном течении.

Теоретически полное уничтожение аутоагрессивных Т- и В-клеток и замена их новыми приведут к созданию «новой» иммунной системы гемопоэтическими клетками и может вызвать длительную или даже постоянную ремиссию.

В 2000 г. Европейской ассоциацией по трансплантации костного мозга были разработаны показания к ВИСТ с ТКСК для пациентов с РС. Она может применяться у пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, при любой форме течения РС, с длительностью достоверного диагноза не менее 1 года и инвалидизацией по шкале EDSS от 3 до 6,5 балла. При этом необходимыми условиями являются нарастание инвалидизации по меньшей мере в течение 6 мес более чем на 1,5 балла по EDSS (если до этого было 3–5 баллов) или более чем на 1 балл по EDSS (если до этого было более 5,5 балла); подтвержденная клиническая активность, по данным МРТ, за предыдущий год; неэффективность предшествующей иммуномодулирующей терапии; подписание пациентом информированного согласия [9]. В нашем случае степень инвалидизации на момент решения о проведении этой процедуры превышала рекомендуемую и оценивалась в 8,5 балла по шкале EDSS. Учитывая быстрое нарастание неврологической симптоматики (за 3 мес балл инвалидизации вырос с 6 до 8,5) было решено выполнить трансплантацию как «операцию спасения».

Противопоказаниями к трансплантации стволовых клеток при РС являются беременность, тяжелые сопутствующие заболевания, частые инфекции, тотальное облучение лимфатических узлов или общее облучение организма в анамнезе, лечение иммуносупрессорами за 3 мес до трансплантации, применение копаксона, интерферонов β, внутривенного введения иммуноглобулина за 1 мес до трансплантации, обострение РС за 1 мес до начала процедуры трансплантации [9].

Побочные эффекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток главным образом связаны с проводимой иммуносупрессивной терапией. Их частота зависит от конкретного режима иммуносупрессии и значительно выше при режимах кондиционирования высокой интенсивности. Наиболее серьезным побочным эффектом является возникновение оппортунистических инфекций в связи с полным или частичным подавлением иммунной системы пациента. К наиболее часто встречающимся оппортунистическим инфекциям относятся пневмококковая и гемофильная пневмония, энтерит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, реже инфицирование вирусами *Varicella Zoster* и вирусом гепатита, сепсис. При использовании тотального облучения организма в качестве режима иммуносупрессии часто возникают миелодиспластические синдромы, лимфолифферативные заболевания, другие онкологические процессы, выше риск развития оппортунистических инфекций. Наиболее частыми побочными эффектами, возникающими на разных этапах процедуры трансплантации, являются транзиторная лихорадка, алопеция, транзиторное нарастание неврологического дефицита [3, 14].

К 2010 г. в мире было проведено более 600 подобных процедур у больных с РС. Анализ этих случаев показал, что через 3 года у 63% из них отмечается

стабилизация или улучшение состояния. Приобретение достаточного опыта в проведении клеточной трансплантации привело к значительному уменьшению частоты смертельных исходов, связанных с высокодозной химиотерапией: если в 2004 г. летальность при выполнении этой процедуры составляла 6–8%, то в настоящее время она не превышает 1,3%. В значительной степени этот риск зависит от источника стволовых клеток (пересадка аллогенных стволовых клеток от донора с аналогичным HLA-антигеном сопровождается 20–30% летальностью), режима химиотерапии, возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний [22].

В ГВКГ им. Н. Н. Бурденко с 2001 г. проводится исследование с целью определения эффективности ВИСТ с ТКСК при РС. Цель исследования – оценка эффективности, переносимости, а также анализ ранних и поздних осложнений этого метода лечения.

На настоящий момент в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко ВИСТ с ТКСК проведена у 17 пациентов. Живы и наблюдаются 14 пациентов; 2 выбыли из-под наблюдения в ранние сроки – 13 и 16 дней после трансплантации, один пациент умер через 5 лет после процедуры от рака желудка. После применения этого метода лечения улучшение состояния в виде снижения показателя EDSS на 1–2 балла наблюдалось у 7 пациентов. Нарастание неврологического дефицита выявлено у 3 больных, стабильная клиническая картина с отсутствием прогрессирования заболевания отмечена у 4 пациентов. У всех пациентов ежегодно проводилась МРТ головного и спинного мозга с внутривенным введением контрастного вещества; очагов, накапливающих контрастное вещество, не выявлено ни у одного пациента. На 1 апреля 2012 г. медиана наблюдения за 14 больными составила 52,1 мес (от 13,4 до 107,8 мес).

Как уже отмечалось, теоретической предпосылкой проведения ВИСТ с ТКСК является полное удаление из организма больного аутоагрессивных Т-лимфоцитов, инициирующих воспалительные изменения в ЦНС, и замена их на «здоровые» клетки. Исходя из этого, лучшие результаты могут быть достигнуты на ранних стадиях РС, когда воспалительные изменения в значительной степени преобладают над нейродегенеративными и аксоны еще не подверглись необратимым изменениям [34]. Клинические данные противоречивы. Имеется описание 150 больных РС, подвергавшихся пересадке стволовых клеток. Наблюдение за частью из них в течение трех лет показало, что при проведении подобной процедуры больным с легкой и средней степенью инвалидизации (до 6 баллов по шкале EDSS) дальнейшего прогрессирования заболевания не происходит, тогда как у пациентов с тяжелой инвалидизацией отмечалось ухудшение состояния. В другом исследовании, однако, показано, что у 74% больных с первично-прогрессирующим РС, при котором преобладают процессы нейродегенерации, не было прогрессирования заболевания в течение последующих трех лет наблюдения. Авторы полагают, что кандидатами для пересадки стволовых клеток могут быть больные РС

с быстрым прогрессированием (не менее 1 балла в год) и сохраняющие способность ходить хотя бы несколько метров с посторонней помощью [2, 3, 16, 18, 26, 31, 32].

В 2009 г. были представлены результаты работы отечественных авторов, осуществивших ВИСТ с ТКСК у 94 пациентов с различными формами РС и на разных его стадиях. Они выделяют раннюю (EDSS 1,5–3 балла), этапную (EDSS 3,5–6,5 балла) трансплантацию и «операцию спасения» (EDSS 7–8 баллов). Не отмечено ни одного смертельного исхода, а результаты проведенного лечения зависели от исходной тяжести состояния больных. При ранней трансплантации в 71% случаев отмечалось улучшение, в 21% – стабилизация состояния; при этапной трансплантации в 48% случаев произошло улучшение и в 52% – стабилизация, а при «операции спасения» улучшение было в 33% случаев, а стабилизация – в 67%. Через 1 год у 2 пациентов из группы этапной трансплантации были отмечены обострения, а через 2 года у 3 больных из этой группы было зафиксировано прогрессирование заболевания. Авторы указывают на лучшие результаты ранней трансплантации стволовых клеток и рекомендуют осуществлять эту процедуру при легкой степени инвалидизации [34].

Вместе с тем на ранней стадии заболевания неглубокий неврологический дефицит и все-таки имеющаяся вероятность неблагоприятного исхода заставляют считать подобную процедуру слишком агрессивной. Более того, высказывается предположение, что имплантированные клетки попадут в ту же иммунную среду, так как ее основа осталась прежней. Прекурсоры Т-лимфоцитов мигрируют в тимус, который действует для них как «школа», и проходят то же «обучение», что и уничтоженные Т-лимфоциты. На эпителии тимуса тот же спектр пептидов и молекул главного комплекса гистосовместимости, и репертуар Т-лимфоцитов станет таким же, как и до процедуры. Помимо этого, нейродегенеративные процессы в ЦНС, проявляющиеся, в частности, в развитии атрофии головного мозга, продолжают развиваться. Имеются данные об аутопсии ткани головного мозга у 4 больных, перенесших пересадку стволовых клеток костного мозга. Во всех случаях почти полностью отсутствовали маркеры воспаления – Т-клетки. В то же время отмечалось значительное накопление прекурсора амилоидного белка – маркера острого аксонального повреждения. Таким образом, нейродегенеративный процесс продолжался и в отсутствие воспаления. На этом основании авторы делают вывод о том, что нейродегенерация при РС – не следствие воспаления, а самостоятельный феномен [4, 15, 28, 31].

Помимо этого, технические трудности, узкие рамки критериев отбора для подобной процедуры, токсичность иммуносупрессии являются причиной того, что в настоящее время большинство специалистов склонны рассматривать пересадку стволовых клеток как «операцию отчаяния», к которой следует прибегать лишь при неэффективности других методов терапии. Наблюдение за представ-



ленным пациентом показало, что даже в случае значительной инвалидизации при отсутствии явных признаков активности воспалительного процесса применение этой процедуры позволяет достичь значительного улучшения состояния. Как долго будет сохраняться полученный положительный эффект, покажет планируемое динамическое наблюдение за больным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Бойко А. Н. Рассеянный склероз: от изучения патогенеза к новым методам лечения. Губернская медицина, 2001.
2. Шевченко Ю. А., Новик А. А., Лядов К. В. и др. Концепция высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях нервной системы // Неврол. журн. – 2004. – № 3. – С. 44–47.
3. Шевченко Ю. А., Новик А. А., Кузнецов А. Н. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования кооперативной группы клеточной терапии // Неврол. журн. – 2008. – № 2. – С. 11–18.
4. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз. – М.: МЕДпресс-информ, 2010.
5. Blanco Y., Saiz A., Carreras E., Graus F. Autologous haematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis // Lancet Neurol. – 2005. – Vol. 4. – P. 54–63.
6. Bruck W. Clinical implication of neuropathological findings in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252, Suppl. 3. – P. III/10–III/14.
7. Bruck W. The pathology of MS is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252, Suppl. 5. – P. V/3–V/9.
8. Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of MS // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252, Suppl. 5. – P. V/10–V/15.
9. Comi G., Kappos L., Clanwet M. et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Charko Foundation // J. Neurol. – 2000. – Vol. 247. – P. 376–382.
10. Coustans M., Leray E., Le Page E. et al. Both relapsing-remitting and primary progressive MS are a two-stage disease, suggesting two consecutive mechanisms underlying progression of disability in MS. // MS J. – 2004. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 70.
11. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis // Neurology. – 2007. – Vol. 68, Suppl. 3. – P. S22–S31.
12. Ebers G. Disease evolution in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253, Suppl. 6. – P. 3–8.
13. Edan G. Cytotoxic therapeutic agents in MS // Multiple Scleros. – 2010. – Vol. 16, Suppl. 10. – P. S 32, P110.
14. Fassas A. Evidence for effectiveness risk in bone marrow transplantation // Multiple Scleros. – 2008. – Vol. 14. – P. S23, S63.
15. Giuliani F., Yong V. immune-mediate neurodegeneration and neuroprotection in MS // Int. J. – 2003. – № 10. – P. 122–130.
16. Harvdova E. Aggressive multiple sclerosis – is there a role for stem cell transplantation? // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252, Suppl. 3. – P. III34–III37.
17. Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Stadelmann C. et al. The neuroprotective effect of inflammation: implication for the therapy of multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. – 2000. – Vol. 107. – P. 161–166.
18. Hohlfeld R. How promising is haemopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis? // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1147–1149.
19. Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Meinel E. Dof inflammation in CNS diseases // Neurology. – 2007. – Vol. 254, Suppl. 1. – P. 35–41.
20. Kappos L., Kuhle J., Gass A. et al. Alternatives to current disease-modifying therapy in MS: what do we need and what can we expect in the future? // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251, Suppl. 15. – P. Y/57–Y/64.
21. Kappos L., Rudick R., Polman C. et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course, regardless of baseline disease activity // J. Neurol. – 2010. – Vol. 257, Suppl. 1. – P. S22, O79.
22. La Nassa G., Littera R., Cocco E. et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in patients affected by large granular lymphocyte leukemia and multiple sclerosis // Ann. Hematol. – 2004. – Vol. 83. – P. 403–405.
23. Lassman H. Recent neuropathological findings in MS – implication for diagnosis and therapy // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251, Suppl. 4. – P. IY/2–IY/5.
24. Liberatore G., Rodegher M., Straffi L. et al. «Induction therapy» strategy for highly aggressive multiple sclerosis at onset // J. Neurol. – 2010. – Vol. 257, Suppl. 1. – P. S149, P460.
25. Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implication for the pathogenesis of demyelination // Ann. Neurol. – 2000. – Vol. 47. – P. 707–717.
26. Martin R., Freedman M., Mancardi G. et al. Ongoing and future efforts on autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis // Multiple Scleros. – 2010. – Vol. 16, Suppl. 10. – P. S156, P469.
27. Martinelli V., Bergamaschi R., Bellantonio P. et al. Incidence rate of acute myeloid leukaemia and related mortality in Italian MS patients treated with mitoxantrone // Multiple Scleros. – 2010. – Vol. 16, Suppl. 10. – P. S160, P480.
28. Metz I. Continuing brain damage post stem cell transplantation // Multiple Scleros. – 2008. – Vol. 14. – P. S23, 64.
29. Multiple Sclerosis Consensus Group Escalating immunotherapy of MS. New aspects and practical application // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251. – P. 1329–1339.
30. Ramtahal J., Jacob A., Das K., Boggild M. Use of mitoxantrone and glatiramer acetate combination in patients with very active relapsing-remitting MS // Milestones in the First Decade of Intervention, Poster Session Abstract Book. – Prague, 2005. – P. 30.
31. Repice A., Di Giola M., Barilaro A. et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: single center experience // EFNS. – 2009. – Vol. – P. 267, P1648.
32. Saccardi R., Mancardi G., Solari A. et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 2601–2607.
33. Schippling S., Heesen Ch., Zander A., Martin R. Stem cell transplantation in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255, Suppl. 6. – P. 43–47.
34. Shevchenko Y., Novik A., Kuznetsov A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation as a treatment modality for progressive multiple sclerosis // J. Neurol. – 2009. – Vol. 256, Suppl. 2. – P. 686.
35. Van Bekkum D. Stem cell transplantation in experimental models of autoimmune disease // J. Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 20. – P. 10–16.
36. Yong V. W. The difference in mechanisms of action of beta-interferons and glatiramer acetate in MS // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 802–808.