

УДК 616.832-004.2-089.843:576.3^611.018.5]-085.37

ШЕВЧЕНКО Ю.Л., НОВИК А.А., КУЗНЕЦОВ А.Н., ИОНОВА Т.И., МЕЛЬНИЧЕНКО В.Я., ФЕДОРЕНКО Д.А.
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Резюме. В статье дан обзор литературы по применению высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией кроветворных клеток при рассеянном склерозе. Данный метод открывает большие перспективы лечения разных форм и стадий рассеянного склероза.

Ключевые слова: качество жизни, аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток, рассеянный склероз.

Среди новых подходов к лечению аутоиммунных заболеваний (АИЗ) нервной системы особый интерес представляет программа высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ТКСК) — метод лечения, позволяющий влиять на иммунопатогенез АИЗ на клеточном уровне [1].

ТКСК используется как эффективный метод лечения многих гематологических и онкологических заболеваний в течение 40 лет. Однако только в последние годы была доказана эффективность высокодозной иммуноаблятивной терапии с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при неврологических аутоиммунных заболеваниях, прежде всего при рассеянном склерозе (РС) [1, 2].

Рассеянный склероз — хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое клинически проявляется мультисистемной неврологической симптоматикой, а патоморфологически характеризуется образованием множественных очагов демиелинизации в белом веществе головного и спинного мозга [3]. Основным механизмом, приводящим к повреждению миелина, является опосредованная Т-лимфоцитами реакция гиперчувствительности замедленного типа, а непосредственными клетками-эффекторами иммунопатологического процесса — макрофаги (рис. 1).

РС занимает третье по частоте место (после цереброваскулярной патологии и эпилепсии) среди заболеваний ЦНС. Выделяют 4 формы РС: рецидивирующе-ремиттирующая, вторично-прогрессирующая, первично-прогрессирующая и прогрессирующе-рецидивирующая [3]. У 80–85 % больных диагностируют рецидивирующе-ремиттирующую форму заболевания; в 10–15 % случаев выявляют первично-прогрессирующий РС, характеризующийся

неуклонным ухудшением неврологической симптоматики без выраженных обострений и периодов ремиссии; у 5 % больных — прогрессирующе-рецидивирующую форму РС. Кроме того, многие эксперты выделяют злокачественную, быстро прогрессирующую форму РС. Установлено, что рецидивирующе-ремиттирующая форма заболевания через 10 лет трансформируется во вторично-прогрессирующую у 50 % пациентов [4, 5], через 15 лет — у 70 % больных и через 25 лет — у 85 % пациентов [6].

Заболевание возникает, как правило, в возрасте 20–50 лет, чаще у молодых женщин. В целом для популяции больных РС не характерно заметное сокращение продолжительности жизни. Общей закономерностью является формирование инвалидизации пациентов в различные сроки после начала заболевания. У подавляющего большинства больных РС ведет к быстрому и значительному ухудшению качества жизни.

Существующие методы лечения не позволяют достичь выраженного и устойчивого терапевтического эффекта. Выдвигалась гипотеза, основанная на доклинических данных, о высокой эффективности аллогенной ТКСК. Однако неприемлемая посттрансплантационная летальность не позволила использовать этот подход в клинической практике. Одним из перспективных методов лечения РС многие эксперты считают ВИСТ с аутологичной ТКСК (ВИСТ+ТКСК). ВИСТ+ТКСК впервые использована для лечения РС в 1995 году [7]. Применение метода было основано на концепции иммунологической реконструкции после полной или практически полной эрадикации aberrантной иммунной системы, являющейся причиной заболевания. Экспериментальные трансплантации, выполненные на животных с индуцированным аутоиммунным

энцефаломиелитом в качестве модели РС, продемонстрировали, что глубокая и длительная иммуносупрессия с последующей трансплантацией аллогенных, сингенных или псевдоаутологических стволовых кроветворных клеток может остановить прогрессирование заболевания [8]. Для эрадикации иммунной системы были предложены режимы кондиционирования, применяющиеся для лечения лимфом и лейкозов, включающие высокодозную химиотерапию (кармустин/этопозид/цитозар/мелфалан или бусульфан/циклофосфамид) или тотальное облучение тела. Для восстановления кроветворной и иммунной систем применялись аутологичные стволовые кроветворные клетки, очищенные от Т-лимфоцитов, или чистая фракция CD34+-клеток. Было сделано предположение, что эрадикация аутореактивных клонов с последующей реконституцией иммунной системы в присутствии аутоантигенов может вызвать наряду с остановкой воспаления качественные изменения с развитием последующей глубокой толерантности к собственным антигенам.

С 1995 года в ряде центров Европы, России, Израиля, Китая, США, Канады, Австралии и Латинской Америки использовали ВИСТ+ТКСК для лечения РС. В настоящее время в мире выполнено более 700 трансплантаций

больным с различными формами РС и получены впечатляющие результаты длительного положительного эффекта трансплантации. Безопасность и эффективность метода изучены в международных многоцентровых исследованиях [9–11]. Следует отметить, что осторожное отношение неврологического сообщества к ВИСТ+ТКСК во многом связано с опасениями рисков летальности при применении данного метода лечения у больных РС. Согласно отчетам Европейской группы трансплантации костного мозга (ЕВМТ) 2002 и 2006 годов, летальность, связанная с трансплантацией, составила 6 и 5,3 % при анализе 85 и 185 случаев соответственно [12, 13]. В последние годы летальность значительно снизилась — с 7,3 % до 2000 года до 1,3 % после 2000 года [14]. В настоящее время она варьирует от 0 до 4 % в различных центрах. Данный факт является результатом более тщательного отбора пациентов, проведением ТКСК у молодых и менее инвалидизированных больных, а также отказом от режимов кондиционирования высокой интенсивности и слишком интенсивной (*ex vivo + in vivo*) деплеции лимфоцитов.

Как показывают результаты международных клинических исследований, ВИСТ+ТКСК позволяет полностью остановить прогрессирование заболевания у большинства

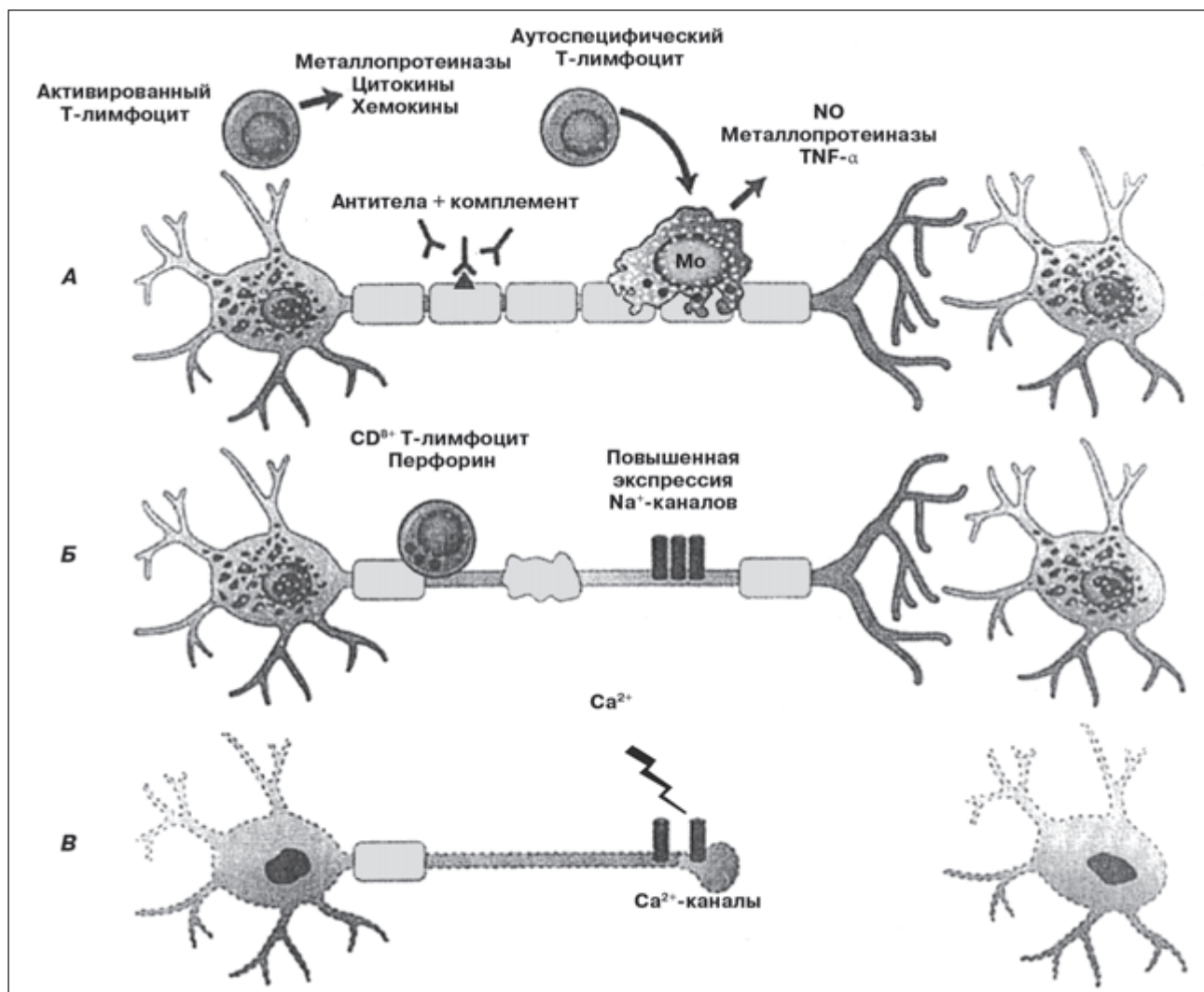


Рисунок 1

пациентов с РС. Из 183 больных РС, внесенных в регистр ЕВМТ с 1995 по 2004 г., у 63 % после ТКСК наблюдалось устойчивое улучшение или стабилизация в течении заболевания [15]. Индекс EDSS в момент трансплантации составлял в среднем 6,5 балла, длительность наблюдения — 3,5 года. У всех больных были признаки прогрессирования заболевания в течение последних 12 месяцев до ТКСК и/или очаги демиелинизации, накапливающие гадолиниевый контрастный препарат при МРТ. После ТКСК у большинства пациентов наблюдалось уменьшение степени инвалидизации по шкале EDSS (на 1–4 балла) и значительное снижение частоты рецидивов. При этом выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 3 лет составила 60–80 %. В течение 10 лет после ТКСК выживаемость без прогрессирования заболевания составила 65 % для вторично-прогрессирующего и 40 % для первично-прогрессирующего варианта РС. Следует отметить, что в это исследование были включены преимущественно пациенты с тяжелыми формами РС, не отвечавшими на стандартные методы лечения. Похожие результаты были достигнуты в пяти исследованиях, проведенных в США, общее количество пациентов в которых составило 66 человек [16, 17].

Наиболее впечатляющий эффект продемонстрирован при так называемом злокачественном варианте течения РС, который имеет быстрое агрессивное течение и является резистентным к любым вариантам стандартной терапии [10, 18–22]. В таких случаях проведение ТКСК являлось терапией спасения и приводило к значительному улучшению и длительной стабилизации заболевания. Так, в исследовании Е. Krasulova и соавт. изучены результаты трансплантации у 31 больного с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом [10]. Длительность наблюдения после ТКСК составила в среднем 48 мес. (24–72 мес.). Индекс EDSS до трансплантации колебался от 5,0 до 7,5. У 37 % больных после трансплантации наблюдали либо стабилизацию в течении заболевания, либо клиническое улучшение. Летальных исходов зарегистрировано не было. Высокая эффективность ВИСТ+ТКСК была также показана и в исследовании L. Su и соавт., в котором оценивали результаты трансплантации у 15 пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом и индексом EDSS 3,5–7,5 балла. Выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 49 мес. составила 63,8 % [23].

С 2000 года все полученные результаты по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) подтвердили практически 100% редукцию активности иммуновоспалительного процесса после трансплантации с длительным сохранением эффекта [15, 24–26]. Также продемонстрировано, что атрофия головного мозга, которая, как казалось, продолжается после трансплантации и является результатом регресса отека, уменьшается через два года после проведения ТКСК [27, 28]. Следовательно, у пациентов с выраженным иммуновоспалительным компонентом в ЦНС отмечается значительное снижение инвалидизации после ТКСК. У пациентов с длительным анамнезом и первично-прогрессирующим течением, т.е. в случае преобладания нейродегенеративного компонента, положительный эффект может не наблюдаться.

Выполненные иммунологические исследования продемонстрировали, что длительный положительный эффект ТКСК, по-видимому, объясняется не только иммуносупрессивным действием режима кондиционирования — после ТКСК может иметь место ремодуляция иммунной системы [29].

Следует особо отметить, что после ВИСТ+ТКСК отмечено существенное улучшение качества жизни пациентов [30].

Таким образом, международный опыт применения ВИСТ+ТКСК у больных РС продемонстрировал, что этот подход является самым мощным иммуносупрессивным и противовоспалительным методом лечения РС.

В России ВИСТ+ТКСК как метод лечения РС применяется с 1999 года. Первая ВИСТ+ТКСК пациентке с РС была выполнена в мае 1999 года в Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург). Также в 1999 году Российской кооперативной группой клеточной терапии инициировано проспективное многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности ВИСТ+ТКСК при РС, в котором приняли участие 6 крупных медицинских центров России [31, 32]. В настоящее время в базу данных Российской кооперативной группой клеточной терапии включено 270 больных РС. Имеющиеся данные подтверждают результаты зарубежных коллег об эффективности ВИСТ+ТКСК у больных с разными формами и стадиями РС.

К нерешенным вопросам ВИСТ+ТКСК относятся следующие: показания, методы трансплантации, режимы кондиционирования, деплеция Т-лимфоцитов, фармакоэкономическое обоснование и др. [12, 33, 34].

Разработана концепция ВИСТ+ТКСК при РС, включающая следующие положения: содержание метода, основные показания, методика проведения трансплантации, общий алгоритм, направления дальнейших исследований [35]. В рамках концепции выделено две принципиальные цели лечения больных РС. Первая из них (патогенетическая) — остановить прогрессирование заболевания и предотвратить появление новых очагов демиелинизации в ЦНС за счет воздействия на иммунопатологический процесс на различных уровнях. Вторая цель (основная или конечная) состоит в сохранении и, по возможности, улучшении качества жизни больных. Данные положения основаны на теории принятия решений в клинической медицине, согласно которой в формализованном виде существуют три возможные цели лечения больного:

I — излечение с учетом качества жизни больного после выздоровления;

II — увеличение продолжительности жизни больного с учетом ее качества;

III — улучшение качества жизни больного.

При РС, хроническом неизлечимом заболевании, в большинстве случаев не снижающем продолжительность жизни больного, максимально возможное восстановление и сохранение параметров качества жизни является приоритетной целью лечения. Вследствие этого наряду с традиционными лабораторными и инструментальными тестами, описывающими изменения в течении патологического процесса на фоне терапии, к ключевым критериям эффективности лечения РС следует отнести и показатели

качества жизни больного, отражающие сложный комплекс физических, психологических и социальных детерминант, свойственных конкретному индивидууму.

Учитывая вышесказанное, в рамках концепции выделены 3 вида трансплантации, отличающиеся по целям и времени проведения операции [35, 36].

Ранняя трансплантация:

1. Патогенетическая цель — предупредить развитие необратимых изменений в ЦНС в результате иммунопатологического процесса.

2. Основная цель — сохранить качество жизни больного, предотвратить формирование инвалидизации.

3. Время проведения — в дебюте заболевания.

Поздняя трансплантация:

1. Патогенетическая цель — остановить прогрессирование заболевания на фоне самоподдерживающегося иммунопатологического процесса, имеющихся очагов необратимых изменений и частично утраченных функций, предупредить появление новых очагов поражения.

2. Основная цель — улучшить качество жизни больного и сохранить его на максимально возможном уровне, предупредить углубление инвалидизации пациента.

3. Время проведения — на различных этапах прогрессирования РС при выходе заболевания из-под контроля традиционных методов лечения.

Трансплантация спасения:

1. Патогенетическая цель — остановить прогрессирование заболевания на фоне большого количества очагов необратимых изменений и существенно нарушенных функций, предупредить появление новых очагов поражения.

2. Основная цель — сохранить качество жизни больного на максимально возможном уровне, предотвратить наступление критической инвалидизации.

3. Время проведения — в далеко зашедшей стадии заболевания при высокой активности иммунопатологического процесса, быстром прогрессировании инвалидизации больного.

Основные положения концепции подтверждены результатами исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии, направленного на изучение безопасности и эффективности ВИСТ+ТКСК у больных различными формами РС [34, 37–39]. В недавней публикации представлены отдаленные результаты ВИСТ+ТКСК у 135 больных РС, находившихся под наблюдением в Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург) и в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова (г. Москва), начиная с 1999 г. [40]. Получены следующие данные по безопасности ВИСТ+ТКСК: процедура трансплантации хорошо переносилась больными; не было отмечено летальных исходов и тяжелых осложнений в посттрансплантационном периоде. Следует особо отметить, что в данное исследование включали больных, которым проведена ранняя ВИСТ+ТКСК, поздняя ВИСТ+ТКСК и трансплантация отчаяния. Раннюю трансплантацию (EDSS от 1,5 до 3,0) проводят в дебюте заболевания для предупреждения его прогрессирования и последующего развития необратимых изменений в ЦНС, а также предотвращения инвалидизации пациента. Позднюю трансплантацию (EDSS от 3,5 до 6,5) выпол-

няют на разных этапах прогрессирования РС при выходе заболевания из-под контроля традиционными методами лечения с целью остановки прогрессирования заболевания и предупреждения появления новых очагов поражения. Основная цель этого вида трансплантации — улучшение качества жизни больного и сохранение его на максимально возможном уровне, предупреждение углубления инвалидизации пациента. Трансплантация спасения (EDSS от 7,0 до 8,5) предназначена для больных с далеко зашедшими формами РС, с большим количеством очагов необратимых изменений в ЦНС, существенно нарушенными функциями и высокой активностью иммунопатологического процесса. Целью этой трансплантации является остановка прогрессирования заболевания, предупреждение появления новых очагов поражения, сохранение качества жизни больного на максимально возможном уровне, предотвращение наступления критической инвалидизации. Обратим внимание, что в рамках данного исследования у подавляющего большинства больных (91 %), которым проведена ранняя трансплантация, в отдаленные сроки после ВИСТ+ТКСК наблюдался клинический эффект в виде улучшения или стабилизации. В группе больных после поздней трансплантации/трансплантации спасения клиническая эффективность составила 80 %. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования РС составила 95 % в группе больных, которым проведена ранняя трансплантация, и 80 % — в группе пациентов после поздней трансплантации/трансплантации спасения.

Можно полагать, что проведение ранней иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток является одной из многообещающих стратегий применения данного метода. Именно этот вид ВИСТ+ТКСК позволяет обеспечить контроль над иммунопатологическим процессом на этапе отсутствия необратимых изменений в ЦНС. Именно молодые пациенты (≤ 35 лет) с активным иммуновоспалительным процессом, имеющие ремиттирующее или недавно развившееся быстро прогрессирующее течение заболевания без выраженной инвалидизации, являются наилучшими кандидатами для трансплантации. На сегодняшний день ранняя трансплантация — это один из эффективных подходов, дающий шанс на полное прекращение прогрессирования заболевания.

Результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии продемонстрировали, что ВИСТ+ТКСК сопровождается значительным улучшением качества жизни больных. До ВИСТ+ТКСК показатели физического, психического и социального функционирования больных были существенно ниже по сравнению с соответствующими показателями популяционной нормы [40]. Установлено, что качество жизни больных улучшалось уже через 6 мес. после трансплантации. Анализ ответа на лечение, связанного с качеством жизни, показал, что у подавляющего большинства больных после трансплантации зарегистрирован положительный результат: через 12 мес. после ВИСТ+ТКСК у 92 % больных происходило либо улучшение, либо стабилизация параметров качества жизни; в отдаленные сроки после трансплантации ответ на лечение, связанный с качеством жизни,

в виде улучшения или стабилизации имел место у 84 % больных. Таким образом, у подавляющего большинства больных РС после ВИСТ+ТКСК зарегистрирован как клинический ответ на лечение, так и ответ, связанный с качеством жизни.

Важный аспект, связанный с проведением ВИСТ+ТКСК, касается выбора режима кондиционирования/иммуносупрессии. Большой интерес представляют программы трансплантации с применением немиелоаблятивных режимов кондиционирования [2, 9, 21, 41]. Они снижают вероятность посттрансплантационных осложнений и расширяют перечень показаний за счет включения в список кандидатов на трансплантацию больных с плохим общесоматическим статусом. В исследовании Российской кооперативной группы клеточной терапии кондиционирование проводили с использованием как миелоаблятивного режима (BEAM), так и немиелоаблятивного (mini-BEAM/BM) [42]. В связи с тем, что общее число случаев прогрессирования составляло всего 14 больных, сравнительный анализ эффективности ВИСТ+ТКСК в зависимости от режима кондиционирования до настоящего времени не проводился. Однако и на данном этапе исследования с высокой степенью вероятности можно утверждать, что миелоаблятивный режим BEAM не имеет преимуществ по сравнению с немиелоаблятивным mini-BEAM с точки зрения клинической эффективности. Преимущества немиелоаблятивных режимов с точки зрения безопасности не вызывают сомнений.

В настоящее время в рамках исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии выделены больные, которым после немиелоаблятивного режима (mini-BEAM/BM) с ТКСК проводили консолидирующую терапию (митоксантрон в общей дозе 60–72 мг/м²) в течение первого года после трансплантации. Согласно данным предварительного анализа, в группе из 55 больных у всех в ходе исследования (диапазон 9–52 мес., медиана 27 мес.) наблюдалось либо клиническое улучшение, либо стабилизация заболевания [43]. По данным МРТ не зарегистрировано ни одного активного очага в период наблюдения (до ТКСК у 72 % больных имелись очаги, накапливающие контрастный препарат).

Несмотря на шестнадцатилетний опыт применения ВИСТ+ТКСК у больных РС и многообещающие результаты, количество центров, работающих в этом направлении, все еще остается ограниченным и небольшое количество пациентов получают данное лечение. Для более широкого применения данного метода лечения у больных РС необходимы сравнительные исследования, которые могут продемонстрировать его преимущество над другими вариантами терапии РС.

В заключение следует отметить, что ВИСТ+ТКСК открывает большие перспективы лечения разных форм и стадий рассеянного склероза. Решение сложных вопросов иммуносупрессивной терапии с трансплантацией стволовых кровяных клеток, включая сроки проведения трансплантации, критерии отбора пациентов, режимы кондиционирования и др., требует интеграции специалистов, занимающихся разработкой новых методов лечения этого заболевания, для определения основных направлений дальнейших клинических исследований в данной области.

Список литературы

1. Brenner M.K. *Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: limits and future potential* // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2004. — 17(2). — 359-374.
2. Marmont A.M. *Will hematopoietic stem cell transplantation cure human autoimmune diseases?* // *Journal of Autoimmunity.* — 2008. — 30. — 145-150.
3. Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. // *Mult. Scler. N. Engl. J. Med.* — 2000. — 343. — 938-952.
4. Weinshenker B.G. *The natural history of multiple sclerosis* // *Neurol. Clin.* — 1995. — 3. — 119-146.
5. Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.P. et al. *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability* // *Brain.* — 1989. — 112. — 133-146.
6. Compston A., Ebers G., Lassmann H. et al. *McAlpine's multiple sclerosis.* — 3rd edn. — Churchill Livingstone, Edinburgh, 1998.
7. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kasis A. 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. — 631-638.
8. Van Bakkum D.W. *Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Preclinical experiments* // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2004. — 17. — 201-222.
9. Burt R.K., Cohen B., Rose J. et al. *Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis* // *Arch. Neurol.* — 2005. — 62. — 860-864.
10. Krasulova E., Trnenu M., Kozak T. et al. *High-dose immunoblation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single center 10-year experience* // *Mult. Scler.* — Online First, published on March 29, 2010.
11. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A. et al. *Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis — an interim analysis of efficacy* // *J. Clin. Immunol.* — 2000. — 20(1). — 24-30.
12. Fassas A., Passweg J.R., Anagnostopoulos A. et al. *Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study* // *J. Neurol.* — 2002. — 249. — 1088-1097.
13. Saccardi R., Kozak T., Bocelli-Tyndall C. et al. *Autoimmune Diseases Working Party of EBMT. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database* // *Mult. Scler.* — 2006. — 12(6). — 814-23.
14. Mancardi G., Saccardi R. *Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis* // *Lancet. Neurol.* — 2008. — 7. — 626-636.
15. Fassas A., Nash R. *Multiple sclerosis* // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2004. — 17. — 247-262.
16. Burt R.K., Cohen B.A., Russell E. et al. *Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis; failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores* // *Blood.* — 2003. — 102. — 2373-2378.
17. Burt R.K., Cohen B., Lobck L. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: importance of disease stage on outcome* // *Neurology.* — 2003. — 40 (Suppl.). — A150.
18. Mancardi G.L. et al. *Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis* // *Mult. Scler.* — 2005. — 11. — 367-371.
19. Havrdova E. *Aggressive multiple sclerosis - is there a role for stem cell transplantation?* // *J. Neurol.* — 2005. — 252 (Suppl. 3). — III34-III37.
20. Portaccio E. et al. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation for very active relapsing-remitting multiple sclerosis: report of two cases* // *Mult. Scler.* — 2007. — 13. — 676-678.
21. Burt R.K., Marmont A., Oyama Y. et al. *Randomized controlled trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: the evolution from myeloablative to*

- lymphoablative transplant regimens // *Arthritis. Rheum.* — 2006. — 54(12). — 3750-3760.
22. Kimiskidis V., Sakellari I., Tsimourou V. et al. Treatment of a malignant form of multiple sclerosis with immune ablation and autologous stem cell transplantation // *Mult. Scler.* — 2008. — 14. — 278-283.
23. Su L., Xu J., Ji B.X. et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis // *Int. J. Hematol.* — 2006 Oct. — 84(3). — 276-81.
24. Mancardi G.L., Saccardi R., Filippi M. et al. and the Italian GITMO-NEURO Intergroup on Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS // *Neurology.* — 2001. — 57. — 62-68.
25. Saiz A., Blanco Y., Carreras E. et al. Clinical and MRI outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS // *Neurology.* — 2004. — 62. — 282-284.
26. Roccatagliata L., Rocca M.A., Valsasina P. et al. Italian GITMO-NEURO Intergroup on Autologous Stem Cell Transplantation. The long-term effect of AHSCT on MRI measures of MS evolution: a five-year follow-up study // *Mult. Scler.* — 2007. — 13. — 1068-1070.
27. Inglese M. et al. for the Italian GITMO-NEURO Intergroup on Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Brain tissue loss after suppression of enhancement in patients with multiple sclerosis treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2004. — 75. — 643-644.
28. Rocca M.A., Mancardi G.L., Pagani E. et al. A three-year study of brain atrophy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in rapidly evolving secondary progressive multiple sclerosis // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2007. — 28. — 1659-1661.
29. Muraro P.A., Douek D.C., Packer A. et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients // *J. Exp. Med.* — 2005. — 201. — 805-816.
30. Saccardi R., Mancardi G.L., 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. — 105(6). — 2601-2607.
31. Shevchenko Y., Novik A.A., Kuznetsov A.N. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis // *Cellular Therapy and Transplantation.* — 2008. — Vol. 1, № 2, 3 December; doi: 10.3205/ctt-2008-en-000025.01.
32. Shevchenko Y., Novik A., Afanasiev B. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis // *Experimental Hematology.* — 2008. — Vol. 36, № 8. — 922-928.
33. Comi G., Kappos L., Clanet 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 European Charcot Foundation // *J. Neurol.* — 2000. — 247. — 376-382.
34. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др. Концепция высокодозной терапии с трансплантацией стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях нервной системы // *Неврологический журнал.* — 2004. — № 3. — 44-47.
35. Новик А.А., Богданов А.Н. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. — Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия, 2001.
36. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Ionova T.I. et al. Three strategies of high dose chemotherapy + autologous stem cell transplantation in autoimmune diseases // *Bone Marrow Transplantation.* — 2004. — 33 (Suppl. 1). — 346.
37. Новик А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко В.Я. Три стратегии аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток при рассеянном склерозе // *Международный симпозиум «Трансплантация стволовых кроветворных клеток при рассеянном склерозе»: Сборник докладов.* — 2009. — 69-71.
38. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии // *Неврологический журнал.* — 2008. — № 2. — 11-18.
39. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток у больных с прогрессирующими формами рассеянного склероза // *Неврологический журнал.* — 2010. — 3. — 9-15.
40. Новик А.А., Кузнецов А.Н., Ионова Т.И. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при рассеянном склерозе: клинический отчет и обзор, связанный с качеством жизни // *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни.* — 2011. — 17-18. — 10-15.
41. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: results of the Russian Cooperative Group for Cellular Therapy // *Клин. и трансфуз. хематол.* — 2010. — XLVI, 1-2. — 18-27.
42. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: итоги 10 лет исследований российской кооперативной группы клеточной терапии // *Стволовые клетки и регенеративная медицина / Под ред. В.А. Ткачука.* — М.: МАКС Пресс, 2011.
43. Novik A.A., Kuznetsov A.N., Melnichenko V.Y. et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation with consolidation therapy using mitoxantrone as a treatment option in multiple sclerosis patients // *J. Stem. Cell. Res. Ther.* — 2011. — 1(1); /dx.doi.org/10.4172/2157-7633.1000102.

Получено 09.09.11 □

Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н., Ионова Т.И., Мельниченко В.Я., Федоренко Д.А.
 Національний медико-хірургічний центр ім. М.І. Пирогова,
 м. Москва, Росія

ВИСОКОДОЗНА ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ З АВТОЛОГІЧНОЮ ТРАНСПЛАНТАЦІЄЮ КРОВЕТВОРНИХ СТОБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ: МІЖНАРОДНИЙ І ВІТЧИЗНЯНИЙ ДОСВІД

Резюме. У статті подано огляд літератури щодо застосування високодозної імуносупресивної терапії з аутологичною трансплантацією кроветворних клітин при розсіяному склерозі. Даний метод відкриває великі перспективи лікування різних форм і стадій розсіяного склерозу.

Ключові слова: якість життя, аутологична трансплантація кроветворних стовбурових клітин, розсіяний склероз.

Shevchenko Yu.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N., Ionova T.I., Melnichenko V.Ya., Fedorenko D.A.
 National Medical Surgical Center named after N.I. Pirogov,
 Moscow, Russia

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: INTERNATIONAL AND NATIONAL EXPERIENCE

Summary. The article deals with literature review on use of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. This method opens big prospects of treatment of different forms and stages of multiple sclerosis.

Key words: quality of life, autologous hemopoietic stem cell transplantation, multiple sclerosis.