

К.И. Киргизов^{1,2}, Э.Ю. Волкова², С.В. Пилия², О.Л. Благодарова²,
Е.А. Пристанскова², Р.Ц. Бембеева^{2,3}, Е.В. Скоробогатова²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС У ДЕТЕЙ: ОПЫТ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПОЗДНИХ ЭФФЕКТОВ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ



Проблема терапии аутоиммунных заболеваний у детей приобретает высокую актуальность. Примером эффективного лечения рефрактерных форм может служить пример мультидисциплинарной команды, выполняющей лечение детей с рассеянным склерозом (РС) и оптикомиелитом Девика (ОД). В исследование были включены 16 пациентов (13 пациентов с РС и 3 – с ОД). Все пациенты, включенные в исследование, были в возрасте до 18 лет. У всех пациентов было зафиксировано тяжелое рефрактерное течение заболевания. До момента начала терапии пациенты получали лечение препаратами 1-й и 2-й линии без положительного эффекта. У пациентов, включенных в исследование, удалось добиться длительной ремиссии после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – период наблюдения пациентов с РС составил $48,7 \pm 2,4$ мес (10–84 мес), у пациентов с ОД – $23 \pm 4,7$ мес (1–60 мес). В настоящий момент в группе больных РС 11 из 13 пациентов находятся в ремиссии. Один пациент с ОД умер в связи с развитием полиорганной недостаточности на фоне рефрактерной аденовирусной пневмонии. Два выживших пациента с ОД находятся в ремиссии в настоящее время. Поздние эффекты имели умеренный характер у всех пациентов. Таким образом, своевременная ТГСК показала свою эффективность при рефрактерных формах РС и ОД в контексте оценки длительной эффективности метода и отсутствия выраженных поздних эффектов.

Ключевые слова: дети, аутоиммунные заболевания ЦНС, рассеянный склероз, оптикомиелит Девика, терапия рефрактерных форм, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, побочные действия, эффективность иммуносупрессивной терапии.

Цит.: К.И. Киргизов, Э.Ю. Волкова, С.В. Пилия, О.Л. Благодарова, Е.А. Пристанскова, Р.Ц. Бембеева, Е.В. Скоробогатова. Эффективность высокодозной терапии аутоиммунных заболеваний ЦНС у детей: опыт мультидисциплинарной группы по изучению эффективности и поздних эффектов. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 214–220.

К.И. Kirgizov^{1,2}, E.Y. Volkova², S.V. Piliya², O.L. Blagonravova², E.A. Pristanskova²,
R.C. Bembeeva^{2,3}, E.V. Skorobogatova²

EFFICACY OF HIGH-DOSAGE THERAPY FOR AUTOIMMUNE DISEASES OF THE CNS IN CHILDREN: THE EXPERIENCE

Контактная информация:

Киргизов Кирилл Игоревич – к.м.н., доц., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (964) 798-90-93, E-mail: kirill.kirgizov@fnkc.ru
Статья поступила 28.05.18, принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Kirgizov Kirill Igorevich – Ph.D., associate prof., deputy director of the Institute of Management and Translational Medicine, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; hematologist of the bone marrow transplantation department, Russian Children's Clinical Hospital
Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1
Tel.: (964) 798-90-93, E-mail: kirill.kirgizov@fnkc.ru
Received on May 28 2018, submitted for publication on Jun. 6, 2018.

OF A MULTIDISCIPLINARY GROUP ON THE STUDY OF EFFICACY AND LATE EFFECTS

¹National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev;

²Russian Children's Clinical Hospital; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The problem of autoimmune diseases therapy in children becomes highly relevant. An example of effective treatment of refractory forms can be a multidisciplinary team performing treatment for children with multiple sclerosis (MS) and Devic's neuromyelitis optica (DNO). The study included 16 patients (13 patients with MS and 3 with DNO). All patients included in the study were under 18 years of age. All patients had severe refractory course of the disease. Before therapy, patients received therapy with drugs of the 1st and 2nd line without a positive effect. Patients included in the study achieved a long-term remission after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the observation period of patients with MS was 48,7±2,4 months (10–84 months), and in patients with DNO – 23±4,7 months (1–60 months). At the moment, in a group of patients with MS 11 of 13 patients are in remission. One patient with DNO died cause of multiple organ due to refractory adenovirus pneumonia. Two surviving patients with DNO are in remission now. The late effects were mild in all patients. Thus, the timely HSCT showed its efficacy in the refractory forms of MS and DNO in the context of evaluating the long-term effectiveness of this method and the absence of pronounced late effects.

Keywords: children, autoimmune diseases, multiple sclerosis, Devic's neuromyelitis optica, therapy of refractory forms, autologous transplantation of hematopoietic stem cells, side effects, efficacy of immunosuppressive therapy.

Quote: K.I. Kirgizov, E.Y. Volkova, S.V. Piliya, O.L. Blagonravova, E.A. Pristanskova, R.C. Bembeeva, E.V. Skorobogatova. Efficacy of high-dosage therapy for autoimmune diseases of the CNS in children: the experience of a multidisciplinary group on the study of efficacy and late effects. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 214–220.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) – группа патологий, которые отличаются разнообразными клиническими проявлениями и развиваются вследствие патологической выработки аутоиммунных комплексов и/или увеличения числа аутоагрессивных эффекторных клеток против здоровых клеток организма, приводящих к повреждению и разрушению данных клеток и развитию аутоиммунного воспалительного процесса. Сегодня АИЗ страдают около 5–7% населения Земли [1].

В настоящее время для терапии АИЗ ЦНС в 1-й линии применяются глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), иммуномодуляторы (глатирамера ацетат, интерферон β); во 2-й линии – цитостатики (митоксантрон, азатиоприн), иммунодепрессанты (микофенолата мофетил), таргетные препараты (ритуксимаб), блокаторы фактора некроза опухоли α; в 3-й линии – экспериментальные препараты (кладрибин, алемтузумаб, лаквинимод, окрелизумаб, даклизумаб), клеточная регуляторная терапия, высокодозная химиотерапия (ХТ) с последующей реинфузией аутологичных стволовых клеток – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) [2].

В контексте данной работы мы рассмотрим лечение рефрактерных к традиционной терапии форм рассеянного склероза (РС) и оптикомиелита Девика (ОД) у детей.

РС является наиболее распространенным хроническим воспалительным демиелинизирующим заболеванием ЦНС и одной из основных причин инвалидизации пациентов молодого воз-

раста. Частота заболеваемости составляет 1:1000 населения, в мире насчитывается около 3 млн пациентов, страдающих РС, в т.ч. и в РФ, где болеют около 150 000 человек [3]. Типичным возрастом клинического проявления РС считается 20–40 лет, но в 2–7% всех случаев дебют РС приходится на детский возраст [4]. РС рассматривают как иммунологически опосредованное заболевание, при котором аутоиммунный ответ индуцируется одним или несколькими экзогенными агентами у генетически предрасположенного индивидуума [5].

По современным представлениям, развитие АИЗ связано с нарушением супрессорных механизмов, которые контролируют толерантность Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам [6]. При этом значимая роль в патогенезе РС отводится регуляторным Т-лимфоцитам CD4+CD25+FoxP3+ (Т-регуляторам), которые участвуют в поддержании иммунологической толерантности за счет подавления пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, ингибиции активности естественных киллеров, макрофагов и В-клеток [7]. Исходя из этого, изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови может служить надежным способом мониторинга активности воспаления и эффективности проводимого лечения [8].

В прогнозе течения РС ключевую роль играет своевременное назначение адекватной терапии. Несвоевременное неадекватное лечение при РС приводит к значительной инвалидизации пациентов и иногда представляет угрозу жизни ребенка. В настоящее время для традиционной длительной терапии РС у взрослых

зарегистрирован ряд препаратов в различных комбинациях, изменяющих течение РС [9]. Опубликованные данные международных ретроспективных исследований говорят о безопасности и хорошей переносимости таких препаратов у детей и подростков с РС [10].

ТГСК (как ауто-, так и алло-ТГСК) в настоящее время широко используется для лечения рефрактерных форм АИЗ [11]. При ауто-ТГСК целью является «перезагрузка» иммунной системы с восстановлением иммунологической толерантности, а при алло-ТГСК – «замена» иммунной системы с формированием эффекта «трансплантат против аутоиммунитета», что дает у взрослых пациентов длительный положительный эффект [12].

В детском возрасте встречаются формы РС, которые имеют злокачественное течение и не отвечают на проводимую иммуномодулирующую терапию [4], а ряд пациентов детского возраста по определенным причинам не может получать традиционные иммуномодулирующие препараты. В этих условиях одним из перспективных направлений в терапии РС и других АИЗ у детей может оказаться применение высокодозной ХТ с последующей ауто-ТГСК [13]. Этот опыт был успешно продемонстрирован в исследовании международной мультидисциплинарной группы, собранной под эгидой Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ), для изучения детского РС [14] и в отечественных исследованиях [15].

В свою очередь ОД является более злокачественным вариантом АИЗ ЦНС, для которого характерны быстрое прогрессирование, зачастую более худший ответ на проводимую терапию и поражение спинного мозга с потерей зрения [16].

РС и ОД могут рассматриваться как модель АИЗ для отработки междисциплинарного взаимодействия и применения современных подходов иммуносупрессивной терапии. Одним из барьеров в широком применении методов высокодозной иммуносупрессивной терапии является низкая осведомленность об отдаленных результатах терапии и поздних эффектах.

Таким образом, целью исследования нашей мультидисциплинарной группы явились изучение эффективности терапии у пациентов с РС и ОД и оценка поздних эффектов.

Материалы и методы исследования

После получения информированного согласия родителей всего в исследование были включены 16 пациентов (13 пациентов с РС и 3 – с ОД). Все пациенты, включенные в исследование, были в возрасте до 18 лет. Медиана возраста для пациентов с РС была $16,7 \pm 1,7$ лет, для пациентов с ОД – $12,7 \pm 1,4$ лет. Большинство детей с РС ($n=10$) были девочками, а при ОД женского пола были все заболевшие. Длительность заболевания до проведения ТГСК для пациентов с РС была

$26,3 \pm 9,3$ мес, для пациентов с ОД – $19,2 \pm 4,1$ мес. Возраст дебюта заболевания для пациентов с РС был $12,3 \pm 1,7$ лет, для ОД – $10,2 \pm 0,4$ лет.

Оценку тяжести пациентов с РС производили по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) (J. Kurtzke et al., 1983), где 0 баллов – это отсутствие признаков заболевания, 10 баллов – смерть от РС.

На момент включения пациентов с РС в исследование медиана EDSS была $5,3 \pm 0,4$ балла и отмечалась нейровоспалительная активность. Важно отметить, что всем пациентам проводили лечение высокими дозами ГКС и ВВИГ в периоды обострения, длительная терапия проводилась препаратами интерферона $\beta 1b$ без выраженного эффекта. При стероид-рефрактерном течении заболевания дополнительно применяли плазмаферез ($n=3$), 2 пациентам выполняли терапию митоксантроном с недостаточным положительным эффектом.

Все пациенты с ОД также имели рефрактерное течение заболевания, характеризующееся выраженным аутовоспалением в ЦНС. У пациентов с ОД была зафиксирована рефрактерность к введению ГКС, ВВИГ, плазмаферезу и ритуксимабу.

Пациентам с РС выполняли ауто-ТГСК, пациентам с ОД – алло-ТГСК. 13 пациентов, получивших ауто-ТГСК, имели вторично прогрессирующее течение РС с обострениями. Алло-ТГСК пациентам с ОД проводили в связи с рефрактерным жизнеугрожающим течением основного заболевания.

С целью проведения ауто-ТГСК выполняли мобилизацию стволовых клеток периферической крови с помощью введения циклофосамида (ЦФ) в дозе 2000 мг/м^2 внутривенной инфузией за 1 ч на фоне гипергидратации (3000 мл/м^2) с обязательным введением препарата уромитексан в дозе 180% от дозы ЦФ (80% струйно перед введением ЦФ 100% суточной инфузией начиная с 0-го часа). На +7-й день от начала инфузии ЦФ производили стимуляцию гемопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Забор стволовых клеток периферической крови выполняли методом аппаратного афереза до момента выделения как минимум $2 \cdot 10^6$ CD34-позитивных клеток на 1 кг массы тела пациента. Продукт афереза подвергали криоконсервации до момента применения на 0-й день.

Кондиционирование включало в себя введение ЦФ в дозе 200 мг/кг (разделенной на 4 эквивалентные дозы на -5, -4, -3, -2-й дни), атгама в дозе 160 мг/кг (разделенной на 4 эквивалентные дозы на -2, -1, +1, +2-й дни). Реинфузию стволовых клеток периферической крови проводили на 0-й день. Для быстрого выхода из состояния аплазии кроветворения производили плановую стимуляцию гемопоэза Г-КСФ – 5 мкг/кг , начиная с +5-го дня. Разработанная схема кондиционирования с введением атгама на +1-й и +2-й дни благоприятно влияла на последующее течение заболевания в связи с Т-деплецией *in vivo* уже трансплантированных клеток, снижая до минимума

риск воздействия активированных Т-лимфоцитов на пациента.

Терапию проводили в соответствии с протоколом «Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с рефрактерными формами рассеянного склероза», утвержденным на заседании Ученого Совета ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (ныне – НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) 20 января 2011 г. (одобрен локальным этическим комитетом 10 декабря 2010 г.).

Пациентам с ОД выполняли алло-ТГСК, в одном случае донором являлся совместимый сиблинг (брат), а в двух случаях – полностью совместимый неродственный донор. Кондиционирование включало в себя введение треосульфана в дозе 42 г/м² (разделенной на 3 равные дозы на -5, -4, -3 дни), флюдарабина в дозе 150 мг/м² (разделенной на 5 равных доз на -5, -4, -3, -2, -1 дни), ритуксимаба 375 мг/м² (на день -1) и атгама 90 мг/кг (в случае неродственного донора). Инфузию донорских клеток выполняли на день 0. Для пациентов с алло-ТГСК выполняли стандартную иммуносупрессивную терапию по утвержденным протоколам. Пациенты после ТГСК длительно наблюдались в условиях РДКБ и лечебного реабилитационного научного центра «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевыми показателями эффективности ТГСК были определены стабилизация неврологической картины, отсутствие отрицательной динамики по данным МРТ, нормализация показателей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и отсутствие выраженных осложнений. В позднем посттрансплантационном периоде оценивали наличие или отсутствие поздних осложнений по всем органам и системам.

У пациентов с РС была выполнена оценка эффективности терапии в зависимости от своевременности начала высокодозной ХТ. Пациентов с ауто-ТГСК разделили на 2 группы согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АИЗ ЕВМТ [34]: 1-я группа (своевременное начало высокодозной терапии) – больные, которым высокодозная терапия была инициирована в первые 6–12 мес после определения рефрактерности течения заболевания; 2-я группа (несвоевременное начало высокодозной терапии) – пациенты, которым высокодозная терапия была инициирована после 12 мес от определения рефрактерности течения заболевания.

В 1-ю группу вошли 8 пациентов (пациенты № 2, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 13), во 2-ю группу – 5 пациентов. Был проведен анализ длительности иммуносупрессивной терапии от момента фиксации рефрактерности до момента начала кондиционирования. Для 1-й группы этот интервал составил в среднем 6,1±0,3 мес, для 2-й группы – 12±2,3 мес; различие между группами статистически достоверно (p=0,0007).

Результаты

В анализ были включены все пациенты. У пациентов с РС оценивали результаты терапии в

контексте указанных выше групп. Так, у пациентов 1-й группы отмечалось быстрое улучшение неврологического статуса уже в раннем посттрансплантационном периоде, что обусловлено, вероятно, действием ЦФ и атгама. Это отразилось в улучшении оценки по шкале EDSS в первые 60 дней, которое в среднем составило 2,921±0,68 балла, во 2-й группе – лишь 1,7±0,41 балла, различия были статистически достоверны (p=0,01). Это подтверждает теорию о том, что значимый эффект ауто-ТГСК достигается благодаря действию иммуносупрессивных агентов, используемых при кондиционировании.

Максимальное улучшение оценки по шкале EDSS в исследуемой группе пациентов составило 5,5 балла, а у пациентов № 4 и 6 (1-я группа) отмечалось снижение EDSS до 1 балла с минимальными признаками проявлений РС. Динамика оценки по шкале EDSS в зависимости от времени наблюдения показана на рис. 1. Все пациенты наблюдаются в нашей больнице и других клиниках (для больных старше 18 лет). Период наблюдения на момент статистической обработки данных составил 48,7±2,4 мес (10–84 мес). В настоящий момент в группе пациентов с РС 11 из 13 пациентов находятся в ремиссии.

При анализе гематологической и общесоматической составляющих протокола было показано, что у пациентов после ауто-ТГСК достаточно быстро фиксировалось восстановление лейкоцитарного роста (количество лейкоцитов выше 1 тыс/мкл), что отражено в обобщенной табл. 1. Все осложнения проводимой терапии не носили жизнеугрожающий характер и были представлены в основном фебрильной нейтропенией (n=7) и сывороточной болезнью (n=3). Данные осложнения были купированы усилением антибактериальной терапии и кратким курсом метилпреднизолона соответственно.

Среднее число введенных в день 0 CD34-позитивных клеток составило (4,27±1,12) · 10⁶/

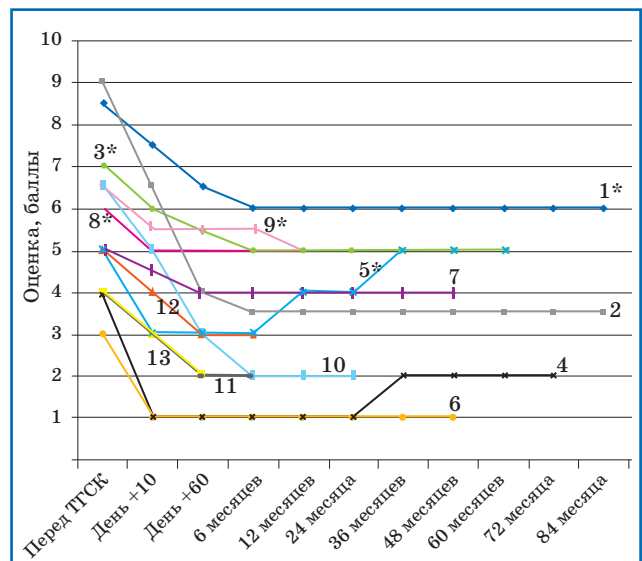


Рис. 1. Клиническая оценка динамики состояния пациентов с РС по шкале EDSS в зависимости от дня относительно ауто-ТГСК. Знаком *отмечены пациенты 2-й группы.

Клиническая характеристика пациентов с РС до и после ауто-ТГСК на ранних сроках

Пациенты	Возраст на момент включения в исследование, годы	EDSS на момент включения в исследование, баллы	EDSS через 6 мес после ауто-ТГСК, баллы	Осложнения	День восстановления лейкопоза (>1 тыс лейкоцитов/мкл)
1	17	8,5	6	Фебрильная нейтропения	+11
2	17	9	3,5	–	+12
3	17	7	5	Фебрильная нейтропения	+10
4	16	4	1	–	+12
5	17	5	3	Фебрильная нейтропения	+10
6	16	3	1	Сывороточная болезнь	+11
7	15	5	3	–	+10
8	15	6	5	Сывороточная болезнь	+13
9	17	6,5	5,5	Фебрильная нейтропения	+12
10	16	5	2	–	+13
11	17	4	2	Фебрильная нейтропения, цистит	+10
12	16	5	3	Фебрильная нейтропения	+9
13	16	4	2	Фебрильная нейтропения, сывороточная болезнь	+10

кг ($3 \cdot 10^6/\text{кг}$ – $5 \cdot 10^6/\text{кг}$), что соответствовало требованиям протокола.

Одним из наиболее важных аспектов в оценке эффективности проведенной терапии и прогноза по основному заболеванию явилось изучение изменения показателей иммунофенотипирования периферической крови до и после проведенной ауто-ТГСК.

Для подтверждения иммунологической эффективности лечения у 9 пациентов с РС проводили анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (табл. 2). Так,

было установлено, что статистически значимое увеличение ИРИ CD4+/CD8+ ($p=0,009$) после проведения ауто-ТГСК соответствовало снижению аутоиммунной агрессии. При динамическом наблюдении данной группы пациентов ($n=9$) до и после ауто-ТГСК выявлено достоверное снижение количества CD8+–клеток ($p=0,004$) по сравнению с их количеством до трансплантации, что обуславливает изменение ИРИ у данных пациентов. Кроме того, в исследовании анализировали содержание Т-регуляторов в периферической крови. До трансплантации Т-регуляторы состав-

Таблица 2

Имунофенотипирование пациентов с РС до и после ауто-ТГСК

Показатели, %	До ауто-ТГСК (n=13)	После ауто-ТГСК (n=13)	p
CD3+	73,3±8,32 [64,8; 86,6]	69,76±8,47 [55,1; 77,4]	0,09
CD8+	30,87±6,28 [23,7; 39,1]	20,27±5,19 [16,8; 31,7]	0,004
CD4+	35,47±4,65 [33,2; 42,5]	39,89±6,45 [35,2; 45,5]	0,11
CD4+/CD8+ (ИРИ)	1,36±0,84 [0,9; 2,4]	2,2±0,53 [1,9; 2,8]	0,009
CD19+	11,59±3,44 [7,2; 19,7]	10,23±3,27 [5,9; 18,4]	0,46
CD16+CD56+	19,48±5,38 [8,8; 27,9]	20,69±8,95 [10,28; 32,4]	0,32
CD4+CD25+Foxp3+	1,38±0,86 [1; 1,8]	3,56±1,53 [2,9; 4,7]	0,0001

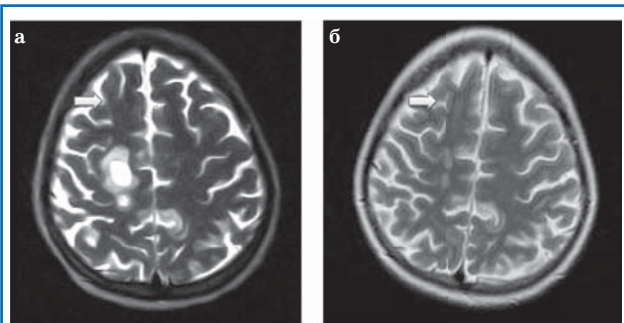


Рис. 2. Изображения МРТ головного мозга ребенка 17 лет с РС: множественные очаги демиелинизации, определяющиеся в T2-режиме, до ауто-ТГСК (а) и их крайне выраженное сокращение на +45-й день после ТГСК (б).

ляли $1,38 \pm 0,86\%$, после иммунореконституции – $3,56 \pm 1,53\%$, что указывает на достоверно значимое возрастание данной клеточной популяции ($p=0,0001$).

Примером эффективности терапии служит демонстрация снимков МРТ пациента с РС до и после ауто-ТГСК (рис. 2).

В раннем посттрансплантационном периоде у одного пациента с ОД развилась рефрактерная аденовирусная пневмония, которая привела к появлению полиорганной недостаточности и смерти на +40-й день от момента аллогенной неродственной ТГСК. Таким образом, в анализ были включены 2 пациента с ОД, у которых в раннем посттрансплантационном периоде не отмечалось тяжелых токсических и инфекционных эпизодов (фебрильная нейтропения, орофарингеальный мукозит I–II степени, у одного из пациентов реактивация ЦМВ-инфекции, у другого – развитие кожной реакции «трансплантат против хозяина» I–II степени). В настоящее время медиана наблюдения составляет $23 \pm 4,7$ мес (1–60 мес). У 2 выживших пациентов с ОД прекратилось неврологическое прогрессирование и произошло постепенное восстановление утраченных функций.

В оценку поздних эффектов были включены пациенты, период наблюдения которых составил более 1 года. У 5 пациентов с РС фиксировали снижение фракции выброса сердца (ФВ), которое не носило тяжелого характера и было скорректировано пероральной медикаментозной терапией, у 3 пациентов отмечались поздние эффекты со стороны эндокринной системы, которые также были успешно излечены. У 2 пациентов с ОД отмечалось снижение ФВ, которое было скорректировано медикаментозной терапией, а у одного из пациентов отмечались длительная иммунореконституция по В-клеточному звену и хроническая кожная реакция «трансплантат против хозяина».

Обсуждение

В настоящее время остается открытым вопрос терапии рефрактерных форм РС и ОД, что требует новых подходов в лечении детей с участием мультидисциплинарной команды.

При абсолютно рефрактерном к 1-й и 2-й линиям терапии течению РС высокодозная ХТ с использованием ЦФ и атгама с последующей ауто-ТГСК являлась эффективным методом купирования аутоиммунной воспалительной реакции. Данный метод терапии позволил добиться уменьшения поражения по шкале EDSS и положительных изменений при нейровизуализации. Подобных результатов удалось добиться и у пациентов с ОД. В ряде случаев данная терапия являлась жизнесохраняющей в связи с тем, что высокодозная терапия способствует быстрому и эффективному купированию аутоиммунного воспаления. Зачастую эффект был виден на ранних сроках после начала терапии (мобилизация стволовых клеток и кондиционирование). Кроме того, в большинстве случаев данный метод являлся единственным эффективным. В случае с пациентами с РС применение гемопоэтических стволовых клеток обусловлено необходимостью поддержки гемопоэза и скорейшего выхода из состояния аплазии кроветворения, а у пациентов с ОД в связи с применением алло-ТГСК отмечался и эффект «трансплантат против АИЗ», что позволило удержать пациентов с более рефрактерным, чем РС, заболеванием в ремиссии.

Исследование показало, что токсичность проводимой терапии была невысока. Одна смерть пациента с ОД была связана с нерешенной на настоящий момент проблемой трансплантологии – рефрактерной аденовирусной инфекцией.

Важнейшим фактором успеха является своевременность начала терапии, что подтверждается различной скоростью восстановления нарушенных неврологических функций у пациентов групп своевременного и позднего начала эффективной терапии.

Полученные при проведении ауто-ТГСК у пациентов с РС клинические данные подтверждались анализом результатов иммунофенотипирования пациентов, который показал увеличение ИРИ и нарастание количества Т-регуляторов после проведения трансплантации. Обращает на себя внимание значимое снижение уровня Т-регуляторов на фоне рефрактерного аутоиммунного воспалительного процесса. Причиной данного обстоятельства может быть повышенная продукция провоспалительных цитокинов активированными CD4+ Т-клетками, которые угнетают образование Т-регуляторов. Помимо этого, может наблюдаться цитотоксическое действие CD8+ Т-клеток. В исследовательской работе выявлена корреляция балльной оценки по шкале EDSS и результатов иммунофенотипирования, что подтверждает теорию о «перезагрузке» иммунной системы после ауто-ТГСК. У пациентов с ОД был ярко показан обозначенный выше эффект «трансплантат против АИЗ».

Одним из серьезных факторов успеха являлся длительный период наблюдения с контролем заболевания по всем основным параметрам

(клиническая картина, МРТ, данные лабораторных исследований), что строго закреплено протоколом. Данное взаимодействие основано на работе мультидисциплинарной команды, которая состоит из врачей-гематологов, неврологов, врачей лабораторной и лучевой диагностики.

Одним из ключевых вопросов, ограничивающих широкое применение метода, является для многих специалистов и пациентов неопределенность в вопросах длительного наблюдения и поздних эффектов. Наше исследование показало не только эффективность при длительном периоде наблюдения, но и отсутствие выраженных поздних эффектов.

Заключение

Таким образом, ТГСК является эффективным методом лечения тяжелых рефрактерных АИЗ ЦНС и при своевременной терапии инвалидизацию пациентов можно свести к минимуму.

Большинство пациентов как с РС, так и с ОД находится в ремиссии при длительном наблюдении после ТГСК.

Показано, что у пациентов с РС при применении высокодозной иммуноаблативной терапии

происходит «перезагрузка» иммунной системы, что потенциально защищает от последующих рецидивов основного заболевания, а у пациентов с ОД продемонстрирован выраженный эффект «трансплантат против АИЗ».

В исследовании показаны не только эффективность ТГСК в контексте длительного наблюдения, но и отсутствие выраженных поздних осложнений у пациентов исследуемой группы.

Стратегия достижения успешного исхода: длительное наблюдение, взаимодействие между врачами различных специальностей, хороший контакт между детской и взрослой системами здравоохранения.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Kirgizov K.I.  0000-0002-2945-284X

Volkova E.Y.  0000-0001-5646-3651

Piliya S.V.  0000-0002-8367-7329

Blagonravova O.L.  0000-0002-1587-3256

Pristanskova E.A.  0000-0002-4569-657X

Bembееva R.C.  0000-0002-4373-4747

Skorobogatova E.V.  0000-0003-4431-1444

Литература

1. Джесси Р. Аутоиммунные заболевания. М.: Книга по требованию, 2012: 104.
2. Selmi C. Hot topics in autoimmune diseases: perspectives from the 2013 Asian Congress of Autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(8): 781–787. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.006.
3. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. В кн.: Рассеянный склероз. Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко, ред. М.: Реал Тайм, 2011.
4. Бембеева Р.Ц. Ранняя диагностика и лечение рассеянного склероза в детской практике. *Детская больница.* 2010; 4: 62–68.
5. Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И., Гурьянова О.Е., Арзуманян Н.Ш., Алексеева Н.С., Елисеева Д.Д., Гулевская Т.С., Брюхов В.В. Вопросы диагностики и лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111(6): 88–95.
6. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiplesclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(9): 942–955.
7. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Быковская С.Н., Федорова Т.Н., Кондрашов Е.Н., Трунова О.А. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+Foxp3+ у больных ремитирующим рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011; 5(2): 9–13.
8. Balint B, Haas J, Schwarz A, Jarius S, Färwentsches A, Engelhardt K, Bussmann C, Ebinger F, Fritzsche B, Paul F, Seidel U, Vlaho S, Huppke P, Gärtner J, Wildemann B. T-cell homeostasis in pediatric multiple sclerosis: old cells in young patients. *Neurology.* 2013; 81(9): 784–792.
9. Meng X, Chin PS, Hashmonay R, Zahur Islam M, Cutter G. Effect of switching from intramuscular interferon β -1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemp. Clin. Trials.* 2015; 41: 69–74. doi: 10.1016/j.cct.2014.12.011. Epub 2014 Dec 26.
10. Harding K, Liang K, Cossburn MD, Ingram G, Hirst CL, Pickersgill TP, Te Water Naude J, Wardle M, Ben-Shlomo Y, Robertson NP. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84(2): 141–147.
11. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z, Burman J, Moore J, Rovira M, Wulffraat NM, Kazmi M, Greco R, Snarski E, Kozak T, Kirgizov K, Alexander T, Bader P, Saccardi R, Farge D. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017; 1(27): 2742–2755. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010041. eCollection 2017 Dec 26.
12. Marjanovic Z, Snowden J, Badoglio M. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases: an extended analysis of the EBMT database 1996–2011. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 224–225.
13. Milanetti F, Abinun M, Voltarelli JC, Burt RK. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for childhood autoimmune disease. *Pediatr. Clin. North Am.* 2010; 57(1): 239–271.
14. Burman J, Kirgizov K, Carlson K, Badoglio M, Mancardi GL, De Luca G, Casanova B, Ouyang J, Bembееva R, Haas J, Bader P, Snowden J, Farge D. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(8): 1133–1137. doi: 10.1038/bmt.2017.40. Epub 2017 Mar 20.
15. Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V., Волкова Э.Ю., Пилия С.В., Благонарава О.Л., Пристанскова Е.А., Консантинова В.В., Сидорова Н.В., Бембеева Р.Ц., Бологов А.А. Аутоиммунные заболевания у детей: чему может научить опыт детских гематологов-онкологов? *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2014; 4: 55–70. DOI: 10.17650/2311-1267-2014-0-4-55-70
16. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. *Mult. Scler. Int.* 2015; 2015: 174720. doi: 10.1155/2015/174720. Epub 2015 Apr 20.