

# Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков

А.Ю. Полушин, Ю.Р. Залялов, Н.А. Тотолян, А.Д. Кулагин, А.А. Скоромец

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

## Аннотация

**Введение.** Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) является перспективным и эффективным методом лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе рассеянного склероза. За последние 20 лет значительно уменьшились частота и выраженность нежелательных явлений терапии за счёт снижения интенсивности режимов кондиционирования, изменения принципов отбора пациентов и накопления опыта трансплантационных центров.

**Цель** исследования — проанализировать данные научных публикаций по осложнениям ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе и факторам снижения риска их возникновения.

**Материалы и методы.** Проанализированы и обобщены данные научной литературы по вопросам протоколов режимов кондиционирования при ВИСТ-АТГСК, ранних и отдалённых осложнений и факторов риска, связанных с профилем реципиента терапии.

**Результаты.** Метод ВИСТ-АТГСК может иметь широкий спектр значимых осложнений. Однако переход к использованию режимов кондиционирования сниженной интенсивности и более качественный отбор пациентов привели к минимизации нежелательных явлений. Современные протоколы средней интенсивности могут быть менее эффективными, чем протоколы высокой интенсивности, но своевременное их применение может оказать максимальную пользу лицам с рефрактерным к стандартной терапии течением рассеянного склероза. ВИСТ-АТГСК не может быть методом выбора для всех категорий пациентов с рассеянным склерозом, поскольку при существующих рисках осложнений ожидания могут быть не оправданы — в частности, в случаях с длительным стажем заболевания, выраженным неврологическим дефицитом и отсутствием активности процесса. Максимальный эффект можно ожидать в случае проведения экстренной или ранней ВИСТ-АТГСК.

**Заключение.** Информация может быть использована для последующего обоснования расширения возможностей оказания медицинской помощи пациентам с рассеянным склерозом в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** ВИСТ-АТГСК; высокодозная иммуносупрессивная терапия; рассеянный склероз; гемопоэтические стволовые клетки; трансплантация; иммунотерапия; осложнения; инфекции

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Полушин А.Ю.

**Для цитирования:** Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(3): 53–64.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>

Поступила 07.02.2022 / Принята в печать 02.03.2022 / Опубликовано 30.09.2022

# High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management

Alexey Yu. Polushin, Yuri R. Zalyalov, Natalia A. Totolyan, Alexander D. Kulagin, Alexander A. Skoromets

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Introduction.** High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT/AHSCT) is a promising and effective method for treating immune disorders, including multiple sclerosis (MS). The frequency and severity of adverse effects from therapy have decreased significantly over the last 20 years due to a reduction in conditioning regimen intensity, changes in patient selection, and the accumulated experience of the transplantation centres.

**Study aim:** to analyse the published data on HDIT/AHSCT complications in MS and ways to reduce their risk.

**Materials and methods.** We analysed and summarized the research findings regarding conditioning regimen protocols for HDIT/AHSCT, early and late complications, and risk factors associated with treatment recipients.

**Results.** HDIT/AHSCT may have a wide range of serious complications. However, the shift to less intense conditioning regimens and stricter patient selection criteria have minimized adverse events. The latest moderate-intensity protocols may be less effective than high-intensity protocols, but their timely use may provide the maximum benefit to people with MS refractory to standard treatment. HDIT/AHSCT cannot be the method of choice for all categories of patients with MS, because expectations may not be met due to the significant risk of complications, in particular, in cases of long-term disease, significant neurological deficit, and no disease activity. The maximum effect should be expected in early or emergency HDIT/AHSCT.

**Conclusion.** This information can be used to justify further expansion of the medical assistance provided to patients with MS in the Russian Federation.

**Keywords:** HDIT/AHSCT; high-dose immunosuppressive therapy; multiple sclerosis; hematopoietic stem cells; transplantation; immunotherapy; complications; infections

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8. Pavlov University. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Polushin A.Yu.

**For citation:** Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 53–64. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>

Received 07.02.2022 / Accepted 02.03.2022 / Published 30.09.2022

## Введение

Современный опыт применения высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) показал результаты по достижению стабилизации рассеянного склероза (РС), которые могут превосходить результаты медикаментозной высокоэффективной иммунотерапии [1–5]. Однако, с учётом применения высоких доз цитостатических препаратов, вопросы безопасности ВИСТ-АТГСК остаются актуальными. Вместе с тем частота и выраженность осложнений при ВИСТ-АТГСК зависят не только от интенсивности режима кондиционирования (РК) — протокола химиотерапии с использованием цитотоксических препаратов [1, 6–8]. Анализ данных Регистра Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) и Центра международных исследований трансплантации крови и костного мозга (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) указывает на зависимость благоприятных исходов при ВИСТ-АТГСК от качества отбора пациентов и опыта трансплантационного центра [9–12].

Анализ данных научных публикаций по выбору оптимальных условий и критериев проведения ВИСТ-АТГСК при РС, а также описание основных этапов метода представлено нами ранее [13].

**Цель** настоящего обзора — анализ данных научных публикаций по осложнениям ВИСТ-АТГСК при РС и факторам снижения риска их возникновения. Информация может быть использована для последующего обоснования расширения возможностей оказания медицинской помощи пациентам с РС в России.

## Материалы и методы

В соответствии с целью осуществлён поиск научных публикаций в базах данных PubMed, Scopus и РИНЦ. Алгоритм поиска включал поисковые запросы по ВИСТ-АТГСК (HDIT-AHSCT), «stem cells» и «multiple sclerosis».

Проанализированы и обобщены данные научной литературы по вопросам:

- 1) варианты РК при ВИСТ-АТГСК;
- 2) ранние осложнения ВИСТ-АТГСК;
- 3) осложнения ВИСТ-АТГСК при РС в отдалённом периоде;

Таблица 1. Режимы кондиционирования средней интенсивности

Table 1. Moderate-intensity conditioning regimens

| Протокол ВИСТ<br>HDIT protocol | Препарат<br>Drug   | Дозировка<br>Dosage  | День введения относительно<br>дня переливания размороженного трансплантата<br>Day of administration relative<br>to the day of thawed transplant infusion |
|--------------------------------|--|--|--|
| <b>BEAM-ATG:</b>               |  |  |  |
| Bis-chloroethylnitrosourea     | Кармустин<br>Carmustine  | 300 мг/м <sup>2</sup><br>300 mg/m <sup>2</sup>                           | -7   |
| Etoposide                      | Этопозид<br>Etoposide  | 150 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день<br>150 mg/m <sup>2</sup> twice daily | -6, -5, -4, -3   |
| Cytosine arabinoside           | Цитарабин<br>Cytarabine  | 200 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день<br>200 mg/m <sup>2</sup> twice daily | -6, -5, -4, -3   |
| Melphalan                      | Мелфалан<br>Melphalan  | 140 мг/м <sup>2</sup><br>140 mg/m <sup>2</sup>                           | 2  |
| Anti-thymocyte globulin        | Антитимоцитарный глобулин:<br>АТГАМ или<br>Antithymocyte immunoglobulin:<br>ATGAM or | 20 мг/кг в сутки<br>20 mg/kg per day                                     | -3, -2, -1 или / or<br>+3, +2, +1  |
|                                | Тимоглобулин<br>Thymoglobulin  | 2,5 мг/кг в сутки<br>2.5 mg/kg per day                                   |  |
| <b>Су-АТГ:</b>                 |  |  |  |
| Cyclophosphamide               | Циклофосфамид<br>Cyclophosphamide  | 50 мг/кг в сутки<br>50 mg/kg per day                                     | -5, -4, -3, -2   |
| Anti-thymocyte globulin        | Антитимоцитарный глобулин:<br>Antithymocyte immunoglobulin:<br>АТГАМ или<br>ATGAM or | 20 мг/кг в сутки<br>20 mg/kg per day                                     | -3, -2, -1 или / or +3, +2, +1   |
|                                | Тимоглобулин<br>Thymoglobulin  | 2,5 мг/кг в сутки<br>2.5 mg/kg per day                                   |  |

**Примечание.** Протокол, помимо ВИСТ, включает сопроводительную терапию на всех этапах процедуры.  
**Note.** In addition to HDIT, the protocol includes concomitant therapy at all stages of the procedure.

4) факторы риска осложнений ВИСТ-АТГСК, связанные с профилем реципиента терапии.

**Режимы кондиционирования (протоколы высокодозной иммуносупрессивной терапии), используемые при ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС**

Наиболее часто применяющимися на сегодняшний день схемами ВИСТ являются протоколы средней интенсивности (табл. 1). Протоколы высокой интенсивности потенциально могут иметь больший спектр осложнений, в свою очередь РК низкой интенсивности — меньшую эффективность. Следует подчеркнуть, что ВИСТ-АТГСК может выполняться только в гематологических трансплантационных клиниках с наличием асептических палат и квалифицированной мультидисциплинарной команды.

Отсутствие общепринятого протокола РК и использование нескольких вариантов РК даже в рамках отдельных центров трансплантации отражают комплекс вопросов, которые требуют решения в ходе лечения. Выбор РК определяется: а) преимущественными механизмами действия применяемой схемы; б) соответствующими ожидаемыми позитивными и негативными эффектами;

в) вопросами безопасности для конкретного пациента с учётом его клинико-демографических особенностей и коморбидности, характеристик основного заболевания.

Именно используемым РК во многом определяются вопросы безопасности ВИСТ-АТГСК.

Нежелательные эффекты, ассоциированные с ВИСТ-АТГСК, могут быть ранними (ожидаемыми, связанными с глубокой иммуносупрессией) и отдалёнными.

**Ранние осложнения ВИСТ-АТГСК** — осложнения на РК, этапе цитопении и посттрансплантационном этапе (до Д+100). Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии ожидаемы, развиваются практически во всех случаях и часто обусловлены реактивацией персистирующих в организме возбудителей. Среди ранних инфекционных осложнений могут наблюдаться нейтропеническая лихорадка, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, мукозиты, желудочно-кишечные инфекции, осложнения вследствие реактивации хронических латентных инфекций (например, цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр). В большинстве случаев они купируются с помощью антибактериальной, антимикотической и противовирусной терапии согласно принятому в центре трансплантации гемо-

поэтических стволовых клеток (ТГСК) алгоритму. Тем не менее, по данным наиболее крупных свежих публикаций, инфекционная летальность при проведении ВИСТ-АТГСК при РС может достигать 0,2–1,0% [3, 5, 14, 15]. Особое значение могут иметь органные токсические осложнения РК, в частности кардиотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность и пульмонотоксичность.

В группе ранних побочных эффектов ВИСТ-АТГСК могут быть представлены преходящие неврологические нарушения, которые в большинстве случаев являются неспецифическими, отражают конституциональные или обще-мозговые симптомы, в том числе на фоне лихорадки или в структуре аллергических реакций на колониестимулирующий фактор или АТГСК: головная боль, головокружение, астения. Список ожидаемых осложнений, встречающихся на раннем этапе ВИСТ-АТГСК при использовании рекомендованных [5] к применению РК при РС, представлен в табл. 2 [1–4; 16–20; дополнено собственными данными].

Интенсивность РК прямо коррелирует как с гематологической токсичностью (анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения), так и с системными/органными поражениями (гепатит, цистит, диарея, энцефалопатия, алопеция). В период нейтропении часто характерны эпизоды фебрильной лихорадки как на фоне текущего инфекционного процесса, так и вне признаков инфекции. Для высокоинтенсивных РК характерны более длительные периоды панцитопении, которые ассоциированы с неблагоприятными исходами (см. ниже). РК с низкой интенсивностью обладают меньшим спектром побочных эффектов и отсутствием летальности.

**Отдалённые осложнения ВИСТ**, как, впрочем, и её терапевтические эффекты, могут быть обусловлены динамическим процессом иммуносупрессии с последующей иммунной реконституцией. В случае осложнений дисбаланс в работе иммунной системы приводит к нарушению иммунологического надзора, что может проявиться инфекциями, в том числе оппортунистическими, а также развитием онкопатологии, вторичных аутоиммунных заболеваний и аллергических состояний.

Риски оппортунистических инфекций в отдалённом периоде после использования РК средней и низкой интенсивности имеют в целом благоприятный профиль. Возможное учащение реактивации герпетических инфекций касается главным образом вирусов *Herpes simplex* (типов 1, 2) и *Varicella zoster*, относится к событиям значимым, но купируемым стандартными схемами медикаментозной терапии и встречается чаще в ранний посттрансплантационный период. Вероятность и степень выраженности отдалённых осложнений зависят от интенсивности РК и обратно пропорциональны продолжительности приёма противовирусной терапии после ВИСТ-АТГСК [4].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вызываемая трансформацией латентной инфекции JC-вирусом, при использовании современных РК представляет минимальный риск. По данным регистра ЕВМТ, не сообщалось ни одного случая, в том числе в группе пациентов, ранее находившихся на терапии натализумабом и имеющих высокий титр JC-вируса [21].

ВИСТ оказывает влияние на яичники и репродуктивную функцию, что может приводить к нарушению фертильно-

сти, способности нормального вынашивания беременности, ранней менопаузе, вызванной химиотерапией, а также долгосрочным последствиям дефицита эстрогенов [22–24]. Восстановление менструального цикла после ВИСТ у женщин моложе 32 лет зафиксировано во всех случаях и происходит в сроки 5–12 мес. У женщин старше 41 года восстановление цикла происходит существенно реже — лишь в 38% случаев [20, 25]. При этом, несмотря на риск вторичного бесплодия, известные случаи деторождения после ВИСТ-АТГСК у пациенток с РС протекали без осложнений со стороны матери и плода. По данным регистра ЕВМТ после родов у женщин с РС, в отличие от группы с системным склерозом или ревматоидным артритом, обострений не наблюдалось [26, 27]. Исследований, оценивающих влияние препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), на репродуктивную функцию, не проводилось [28], поэтому сравнение с рисками при ВИСТ на данном этапе невозможно.

Вторичные аутоиммунные заболевания — ещё одна группа поздних осложнений ВИСТ-АТГСК, которые описаны у пациентов с РС с частотой 4–10% [3, 5, 29]. Наиболее опасными осложнениями являются гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.

По немногочисленным данным литературы, вероятность развития эндокринопатий после химиотерапии описывается в 4–17% случаев при использовании РК средней интенсивности, что существенно ниже частоты при высокоинтенсивных РК (до 26%) [3, 20].

В целом, при использовании РК средней интенсивности выраженность осложнений ВИСТ по международным стандартам оценки Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0)<sup>1</sup> оценивается в большинстве случаев как лёгкая и умеренная (Grade 0–3) [5, 29, 30]. В табл. 2 представлен перечень возможных осложнений этапа ВИСТ-АТГСК при использовании рекомендованных [5] протоколов при РС [1, 4, 18, 19, 20, 29].

### **Потенциальная нейротоксичность ВИСТ**

Высокие дозы цитостатической терапии сопряжены с более широким спектром, частотой и выраженностью осложнений, среди которых очень актуальным вопросом с точки зрения нейродегенеративной составляющей РС является потенциальная нейротоксичность ВИСТ [32–36]. Химиотерапевтические препараты, используемые для иммуноабляции при РС, отбираются именно с учётом их способности проникать через гематоэнцефалический барьер [37], что представляется особенно актуальным при прогрессирующих формах РС, когда происходит «компартиментализация» аутоиммунного воспаления с преобладанием его в пределах центральной нервной системы.

Данные об актуальности клинически значимой нейротоксичности используемых в протоколах химиопрепаратов в доступной литературе отсутствуют. Доказано, что нейротоксичность при применении бусульфана имеет преходящий характер и не распространяется на посттрансплантационный период [38]. В исследованиях А. Petzold и соавт. показано, что концентрация в крови тяжёлых цепей нейрофиламентов, свидетельствующая о повреждении аксо-

<sup>1</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 2017. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)

Таблица 2. Возможные осложнения при использовании ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС (по СТКАЕ 5.0)

Table 2. Possible complications of HDIT/AHSCT in patients with MS (based on CTCAE 5.0)

| Группа осложнений<br>Group of complications  | Вид осложнения<br>Type of complication  | %      | Источник<br>Source             |
|--|---|--------|--------------------------------|
| <b>Осложнения на этапе мобилизации стволовых клеток*</b><br>Complications at the stem cell mobilization stage* |   |        |                                |
| Общие осложнения или реакция на введение препаратов<br>General complications or drug reaction                  | Головная боль, оссалгия<br>Headache, bone pain  | 40     | Собственные данные<br>Own data |
|  | Нейтропеническая лихорадка, цистит, вирусные поражения верхних дыхательных путей<br>Febrile neutropenia, cystitis, viral upper respiratory tract infections | 20–23  | [1, 20]                        |
| <b>Ранние осложнения ВИСТ*</b><br>Early complications of HDIT*   |   |        |                                |
| Нарушения в кровеносной, лимфатической системе<br>Circulatory and lymphatic system disorders                   | Лимфопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения<br>Lymphopenia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia  | 100    | [2, 16]                        |
|  | Потребность в переливании тромбоцитов<br>Need for platelet transfusion  | 77     | [20]                           |
|  | Потребность в переливании крови (низкий уровень гемоглобина)<br>Need for blood transfusion (low haemoglobin)  | 47     | [20]                           |
|  | Анемия<br>Anaemia   | 80     | [16]                           |
| Общие осложнения или реакция на введение препаратов<br>General complications or drug reaction                  | Общая слабость<br>Generalized weakness  | 83–100 | [2, 16]                        |
|  | Нейтропеническая лихорадка<br>Febrile neutropenia   | 31–51  | [2, 16, 20]                    |
|  | Токсический гепатит I–II степени<br>Stage I–II toxic hepatitis  | 42–48  | [2, 16]                        |
| Поражение кожи и подкожной клетчатки<br>Skin and subcutaneous tissue disorders                                 | Алопеция<br>Alopecia  | 80–100 | [2, 16]                        |
|  | Кожная аллергия<br>Skin allergy   | 8,4    | [16]                           |
| Желудочно-кишечные расстройства<br>Gastrointestinal disorders  | Тошнота, рвота<br>Nausea and vomiting   | 94     | Собственные данные<br>Own data |
|  | Токсический мукозит<br>Toxic mucositis  | 8–17   | [18, 20]                       |
|  | Энтеропатия<br>Enteropathy  | 7,4–50 | [2, 16, 20]                    |
| Инфекционные осложнения<br>Infectious complications  | Бактериемия, в том числе:<br>Bacteraemia, including:  | 46     | [18]                           |
|  | альфа-гемолитический стрептококк<br>alpha haemolytic streptococcus  | 23     |                                |
|  | другой стрептококк<br>other streptococcus   | 27     |                                |
|  | стафилококк<br>staphylococcus   | 18     |                                |
|  | клостридиальная инфекция<br><i>C. difficile</i> infection   | 4      |                                |
|  | <i>Candida albicans</i>   | 2      |                                |
|  | Сепсис<br>Sepsis  | 2–13   | [1, 2, 16]                     |
|  | Пневмония<br>Pneumonia  | 2      | [16]                           |
|  | Реактивация вируса <i>Varicella zoster</i><br>Reactivation of the <i>Varicella zoster</i> virus   | 2      | [19]                           |

Продолжение табл. 2 на стр. 58

| Группа осложнений<br>Group of complications  | Вид осложнения<br>Type of complication  | %           | Источник<br>Source |
|--|---|-------------|--------------------|
| Неврологические осложнения<br>Neurological complications   | Транзиторные неврологические проявления<br>(парестезии, тремор, синкопе и т.п.)<br>Transient neurological signs (paraesthesia, tremor, syncope, etc.) | 17–30       | [1–3, 17, 31]      |
| Нарушения иммунного генеза<br>Immune-mediated disorders  | Сывороточная болезнь (при АТГСК)<br>Serum sickness (during AHSCT)   | 4–44        | [17, 18]           |
| <b>Отдалённые осложнения ВИСТ<br/>Late complications of HDIT</b>                                 |   |             |                    |
|  | Реактивация вирусных инфекций <i>Herpes zoster</i><br><i>Herpes simplex</i>   | 2,6–26<br>4 | [4]<br>[18]        |
| Инфекционные осложнения<br>Infectious complications  | реактивация вируса <i>Varicella zoster</i><br>reactivation of <i>Herpes zoster</i> infections   | 2–4         | [1, 18]            |
|  | реактивация вируса Эпштейна–Барр<br>reactivation of the Epstein–Barr virus  | 3           | [1]                |
| Нарушения репродуктивной системы<br>Reproductive system disorders                                | Аменорея<br>Amenorrhea  | 10          | [20]               |
| Эндокринные расстройства<br>Endocrine disorders  | Гипертиреоз<br>Hyperthyroidism  | 1–10        | [19, 20, 29]       |
|  | Гипотиреоз<br>Hypothyroidism  | 3–6         | [1, 20]            |
| Нарушения в кровеносной,<br>лимфатической системах<br>Circulatory and lymphatic system disorders | Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура<br>Idiopathic thrombocytopenic purpura  | 3–6         | [19]               |
| Нарушения функции почек<br>и мочевыводящих путей<br>Impaired renal and urinary function          | Пиелонефрит<br>Pyelonephritis   | 2           | [18]               |
| Нарушения сосудистой системы<br>Circulatory system disorders                                     | Тромбоз глубоких вен<br>Deep vein thrombosis  | 2           |                    |
| Новообразования<br>Circulatory system disorders  | Онкологические заболевания<br>Cancers   | 1,5         | [19]               |

**Примечание:** \* Все осложнения являются потенциально ожидаемыми и курабельными на стационарном этапе. \*\*Осложнения, актуальные только при использовании циклофосфамида на этапе мобилизации стволовых кроветворных клеток для выхода в периферическую кровь (в большинстве трансплантационных центров не применяется).

**Note:** \*All complications are potentially expected and treatable at the inpatient stage. \*\*Complications relevant only if cyclophosphamide is used at the stem cell mobilization stage for their recruitment into the peripheral blood (not used in most transplantation centres).

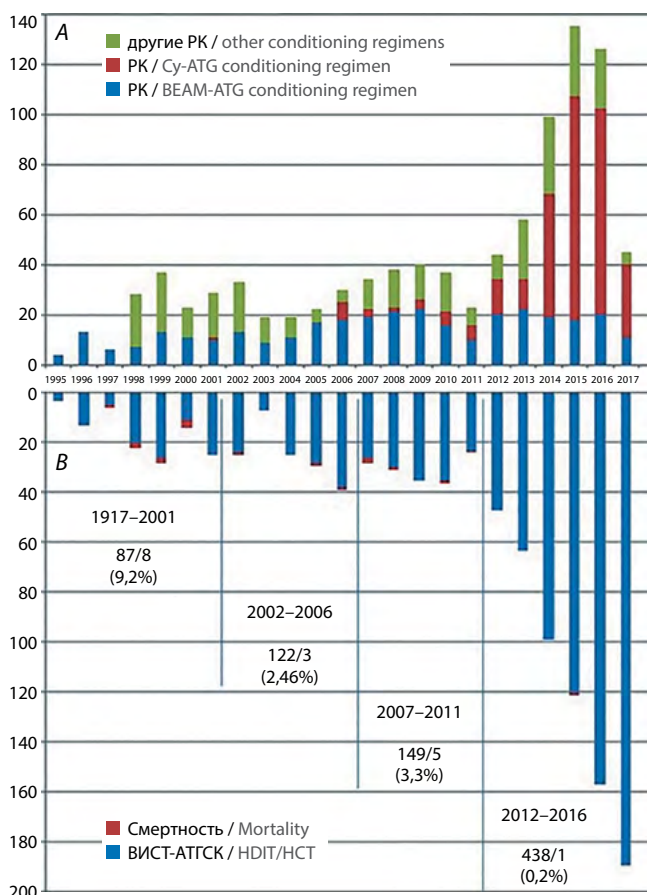
нов, увеличилась у 79% пациентов с РС и у 49% пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями на фоне тотального облучения тела и АТГСК, однако этот протокол не применяют при лечении РС в связи с высокими рисками нежелательных явлений [34, 39].

С потенциальной нейротоксичностью ВИСТ-АТГСК связан общепринятый в клинических исследованиях МРТ-маркер — динамика изменения объёмов структур мозга. Соотношение атрофии, «псевдоатрофии» и замедления атрофии мозгового вещества до сих пор является спорным вопросом при ВИСТ-АТГСК. На сроках 6–24 мес после ВИСТ-АТГСК по данным МРТ может выявляться нарастание скорости потери мозгового вещества, что без дополнительных биомаркеров можно трактовать двояко. С одной стороны, нельзя исключить ускорение атрофии, ассоциированное с нейротоксическими эффектами химиотерапии. С другой — хорошо изученным МРТ-феноменом при фармакотерапии РС является «псевдоатрофия» — более быстрое уменьшение объёмов мозга по сравнению с исходной скоростью в первый год лечения ПИТРС, которые быстро подавляют аутоиммунное воспаление и устраняют сопутствующий ему отёк тканей. По мнению некоторых исследователей, именно в связи с влиянием воспаления на объём ткани мозга до ВИСТ-АТГСК (большой объём

из-за воспалительной инфильтрации и отёка) оптимальная оценка объёма мозга возможна не ранее чем через 2 года после ВИСТ-АТГСК [40]. По данным L. Roccatagliata и соавт., Н. Atkins и соавт., после применения ВИСТ-АТГСК при агрессивных формах РС (рецидивирующе-ремиттирующий и вторично-прогрессирующий РС) в течение 5 лет наблюдения зафиксировано замедление темпа атрофии объёма головного мозга от 50% до патофизиологического уровня в общей популяции без РС [38, 41, 42]. Эти данные дают основание предполагать длительно сохраняющийся противовоспалительный эффект иммунной реконституции после ВИСТ-АТГСК, подтверждающейся практически полным отсутствием магнитно-резонансной активности в течение 5 и более лет у 70–94% пациентов [18, 42–44].

### Летальность

С 1997 г. существует консенсус Европейской лиги против ревматизма совместно с Европейской группой по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ) о неприемлемости аллогенных (родственных/неродственных) ТГСК при аутоиммунных заболеваниях в связи с ассоциированной с терапией летальностью. Летальность на данном этапе достигала 15–35% и в большинстве случаев была обусловлена иммунологическим осложнением, а именно



**Трансплантационная активность европейских центров при лечении РС по данным регистра ЕВМТ (адаптировано из [3, 11]).**

*A* — увеличение количества циклофосфановых РК (Cy-ATG) на фоне умеренного снижения режимов средней интенсивности (BEAM), данные за 2017 г. представлены частично;

*B* — увеличение трансплантационной активности и снижение летальности с учётом увеличения количества циклофосфановых РК. Летальность обозначена в %. В виде дроби указано: число ВИСТ-АТГСК/число летальных исходов.

**HSCT activity in the treatment of MS at European centres, according to the EBMT registry data (adapted from [3, 11]).**

*A* — increased number of cyclophosphamide conditioning regimens (Cy-ATG), alongside a mild decrease in moderate-intensity regimens (BEAM), 2017 data are partially provided;

*B* — increased transplant use and decreased mortality despite a higher number of cyclophosphamide conditioning regimens. Mortality is shown as %. The number of HDIT-AHST and the number of TRM are shown fractious.

реакцией «трансплантат против хозяина» [45]. В отличие от аллотрансплантации, в отчётах ЕВМТ за 2002 и 2006 гг. летальность, ассоциированная с аутотрансплантацией, составляла 6 и 5,3% соответственно (рис. 1, *B*) [1, 6]. В отчёте ЕВМТ за 2005 г. отмечалось, что при РК высокой интенсивности при всех аутоиммунных заболеваниях терапия-ассоциированная летальность выше, чем в группе РК средней интенсивности. Протоколы с максимально доступными дозами бусульфана были сопряжены с высоким риском ассоциированной с терапией смертности ( $p = 0,001$ ) у пациентов с прогрессирующими формами РС [1]. Меньший риск летальности при использовании в протоколах бусульфана был у пациентов с меньшей длительностью РС [46]. Однако при сравнении РК с применением бусульфана (высокая интенсивность) и циклофосфановых РК (средняя/низкая интенсивность) в группе пациентов с РС (в отличие от системной красной волчанки и склеродермии) разница оказалась недостоверной [47].

На рис. 1 представлены данные регистра ЕВМТ за 1995–2017 гг. при ТГСК пациентам с РС. На фоне повышения трансплантационной активности количество ВИСТ-АТГСК с использованием циклофосфамида (Cy-ATG) постоянно растёт.

По данным отчётов ЕВМТ, существенное снижение смертности произошло в 2002–2005 гг. (с 7,3% до 1,3%) [48]. Улучшение показателя было достигнуто, прежде всего, благодаря отказу от РК высокой интенсивности (с применением бусульфана и тотального облучения тела), а также отбору пациентов более молодого возраста и с меньшей выраженностью неврологического дефицита [49]. Динамика смены парадигмы в отборе пациентов на ВИСТ-АТГСК, представлена в табл. 3. Прослеживается смена парадигмы в пользу применения ВИСТ-АТГСК при ремиттирующем течении РС, для которого в целом характерны меньшая продолжительность болезни, меньшая выраженность неврологического дефицита и преобладание воспалительных процессов над нейродегенеративными.

Следует подчеркнуть, что наиболее драматичный эффект в виде клинического улучшения и последующей длительной стабилизации состояния после своевременно проведённой ВИСТ-АТГСК может отмечаться у пациентов с злокачественными формами РС на фоне быстрого прогрессирования неврологического дефицита [16, 50–52]. Сохранение качества жизни ожидаемо при применении ВИСТ-АТГСК при всех фенотипах РС [53].

**Таблица 3. Соотношение пациентов с разными вариантами течения РС при отборе для ВИСТ-АТГСК (данные ЕВМТ, 2019), %**

**Table 3. Proportion of patients with different types of MS, selected for HDIT/HCT (EBMT data, 2019), %**

| Период<br>Period | Рецидивирующе-ремиттирующий РС<br>Relapsing-remitting MS | Прогрессирующий РС<br>Progressive MS | Агрессивный РС*<br>Aggressive MS* |
|------------------|--|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 1995–1997        | 0  | 89                                   | 11                                |
| 1998–1999        | 7  | 76                                   | 17                                |
| 2000–2005        | 22,5   | 74,3                                 | 3,2                               |
| 2006–2010        | 36,8   | 59,6                                 | 3,6                               |
| 2011–2015        | 56,6   | 40,6                                 | 2,8                               |
| 2016–2018        | 59,3   | 39,9                                 | 1,3                               |

**Примечание.** \*Агрессивный РС — резкое начало в виде нескольких подряд развившихся обострений в течение короткого периода времени с исходом в виде выраженной инвалидизации и обширными МРТ-очагами.

**Note.** \*Aggressive multiple sclerosis — abrupt onset of several consecutive exacerbations within a short period of time, resulting in significant disability and widespread multiple sclerosis lesions.

Таблица 4. Модель ожидаемого эффекта от ВИСТ-АТГСК с учётом клинико-демографических характеристик пациента

Table 4. Expected effect model for HDIT/AHSCT, considering the clinical and demographic patient characteristics

| Критерий<br>Criterion   | Положительный эффект<br>Positive effect            | Пограничный эффект<br>Threshold effect          | Отсутствие положительного эффекта<br>Lack of positive effect                         |
|---|--|---|--|
| Возраст, лет<br>Age, years  | < 30   | 30–45   | > 45   |
| Длительность от первых симптомов РС, лет<br>Duration since first MS symptoms, years               | 5–10   | > 10  | > 10–15  |
| Балл EDSS<br>EDSS score   | < 3,5  | 3,5–5,5   | > 6,0  |
| Тип течения РС<br>Type of MS  | Рецидивирующе-ремиттирующий<br>Relapsing-remitting | Первично-прогрессирующий<br>Primary progressive | Вторично-прогрессирующий<br>Secondary progressive                                    |
| Контрастирующие очаги (Gd+) по данным МРТ<br>Gadolinium-enhanced lesions (Gd+) on MRI             | Gd+  | Gd–, новые очаги<br>Gd–, new lesions            | Gd– на фоне новых очагов/<br>нет новых очагов<br>Gd– with new lesions/no new lesions |
| Неэффективность ПИТРС 2-й линии<br>Lack of efficacy of second-line disease modifying drugs for MS |  | +   | ++   |
| Сопутствующие заболевания<br>Concomitant diseases   | –  | +   | ++   |

**Примечание.** Положительным эффектом принято считать снижение балла по шкале EDSS на 0,5 и более, однако пациенты с прогрессирующим РС к нему также относят и торможение дальнейшей прогрессии (стабилизацию).

**Note.** A reduction in the EDSS score by 0.5 or more is considered a positive effect. However, inhibition of further progression (stabilization) is also considered a positive effect in patients with progressive MS.

На основании совокупности данных научных публикаций, отражающих современные подходы к терапии РС, и результатах исследований по применению ВИСТ-АТГСК можно предложить профиль пациента, являющегося оптимальным кандидатом для ВИСТ-АТГСК с потенциальным положительным терапевтическим эффектом от своевременного проведённого лечения (табл. 4).

В трансплантационных центрах с длительным опытом лечения аутоиммунных заболеваний учитывают оптимальные характеристики пациента с РС для проведения ВИСТ-АТГСК: более молодой возраст, небольшая продолжительность заболевания, тип течения — рецидивирующе-ремиттирующий РС или ранние стадии перехода во вторично-прогрессирующий РС, лёгкий или умеренный неврологический дефицит, наличие магнитно-резонансной активности (появление гадолиний-позитивных очагов).

Исходя из изложенного, ожидания эффективности ВИСТ-АТГСК должны основываться на своевременном применении метода с учётом особенностей развития заболевания у конкретного пациента. Виды ВИСТ-АТГСК по целям и срокам выполнения представлены в табл. 5 [12, 32, 54; дополнено/адаптировано].

На сегодняшний день, несмотря на доказанную эффективность сдерживания прогрессирования РС, соизмеряя риск и пользу от метода, позднюю ВИСТ-АТГСК (при длительном стаже заболевания, первично-прогрессирующем РС, EDSS > 6,5 балла) не проводят. Об этом необходимо сообщать пациентам с подобными характеристиками, мотиви-

рованным на проведение данного метода лечения, а также врачам, участвующим в принятии решения.

Условия потенциальной успешности ВИСТ-АТГСК при РС:

- оптимальный отбор пациентов с учётом их демографических и клинических характеристик;
- выбор интенсивности РК в зависимости от активности и тяжести РС, а также факторов риска пациента, включая коморбидность;
- деятельность трансплантационного центра должна соответствовать критериям Joint Accreditation Committee ISCT-Eurore & EBMT;
- основной деятельностью трансплантационного центра должно быть лечение гематологических пациентов, что даёт организационную возможность быстро решать проблемы терапии и профилактики нежелательных явлений;
- наличие мультидисциплинарной бригады (невролог, гематолог, трансфузиолог, рентгенолог). Специалисты должны иметь опыт работы с соответствующей категорией пациентов и участвовать в принятии решений не только на трансплантационном, но и дотрансплантационном этапе и в долгосрочном периоде наблюдения;
- должно проводиться динамическое наблюдение за пациентами с контролем иммунологического, нейровизуализационного, клинического статуса с целью профилактики обострений у пациентов с рефрактерными/злокачественными формами РС;
- выполнение эффективных специализированных мероприятий по физической реабилитации на всех этапах ВИСТ-АТГСК, в том числе до поступления в трансплантационный центр (подготовка к длительной госпитализации и физическая реабилитация);



Таблица 5. Виды ВИСТ-АТГСК при РС

Table 5. Types of HDIT/AHSCT in MS

| Вид ВИСТ-АТГСК<br>Types of HDIT/AHSCT  | Патогенетическая цель<br>Pathogenetic target   | Клиническая цель<br>Clinical target   | Время выполнения<br>Timing of procedure  |
|--|--|---|--|
| Экстренная<br>(EDSS может превышать 6,5)<br>Emergency<br>(EDSS may exceed 6.5) | Остановить активное диффузное воспаление ЦНС с целью профилактики развития необратимых изменений в ЦНС (концепция «время–мозг»)<br>Stop the active, diffuse inflammatory process in the CNS to prevent irreversible brain changes («time is brain» concept)  | Улучшить качество жизни пациента, предотвратить инвалидизацию<br>Improve the patient's quality of life, prevent disability  | При прогрессирующем ухудшении EDSS на фоне инфильтративного поражения ЦНС с Gd+ очагами<br>If there are progressively worsening EDSS scores with infiltrative CNS damage and Gd+ lesions   |
| Ранняя (своевременная)<br>(EDSS 1,5–3,0)<br>Early (timely) (EDSS 1.5–3.0)      | Предупредить развитие необратимых изменений в ЦНС (концепция «время–мозг»)<br>Prevent irreversible CNS changes («time is brain» concept)   | Сохранить качество жизни пациента, предотвратить инвалидизацию<br>Preserve the patient's quality of life, prevent disability  | При стаже заболевания менее 5 лет<br>If disease duration is less than 5 years  |
| Этапная (EDSS 3,5–6,5)<br>Step-by-step (EDSS 3.5–6.5)                          | Остановить прогрессирование РС на фоне самоподдерживающегося иммунопатологического процесса, имеющихся очагов необратимых изменений и частично утраченных функций, предупредить появление новых очагов поражения<br>Stop MS progression despite the self-sustaining autoimmune process, existing lesions with irreversible changes and partial loss of function, prevent new lesions | Улучшить качество жизни больного и сохранить его на максимально возможном уровне, предупредить углубление инвалидизации пациента<br>Improve the patient's quality of life and preserve it at the highest possible level, prevent disability worsening | На различных этапах прогрессирования РС при выходе заболевания из-под контроля стандартных методов лечения, в случае рефрактерной к стандартной терапии форме течения РС<br>At different stages of MS progression, if the disease is no longer controlled by standard treatment methods, if MS is refractory to standard therapy |
| Поздняя/вынужденная<br>(EDSS 7,0–8,0)<br>Late/forced (EDSS 7.0-8.0)            | Остановить прогрессирование РС на фоне необратимых изменений и существенно нарушенных функций, предупредить появление новых очагов поражения<br>Stop MS progression despite irreversible changes and significantly impaired function, prevent new lesions  | Сохранить качество жизни больного на максимально возможном уровне, предотвратить наступление критической инвалидизации<br>Preserve the patient's quality of life at the highest possible level, prevent severe disability                             | В далеко зашедшей стадии заболевания при высокой активности иммуно-патологического процесса, неуклонном прогрессировании инвалидизации<br>In advanced disease, if the immune process is highly active and there is unremitting functional decline  |

Таблица 6. Терапевтическое окно между последним введением ПИТРС и началом ВИСТ

Table 6. The therapeutic window between the last administration of disease-modifying drugs for MS and HDIT initiation

| ПИТРС<br>Disease-modifying drugs for MS | Срок, мес<br>Duration, months | Примечание<br>Remarks  |
|---|-------------------------------|--|
| Интерферон<br>Interferon                | 1                             | –  |
| Финголимод<br>Fingolimod                | 3                             | –  |
| Натализумаб<br>Natalizumab              | 6                             | Влияния на ВИСТ-АТГСК нет [21]<br>No effect on HDIT/AHSCT [21]<br><br>В зависимости от достижения референтных значений CD19+ и CD20+<br>Depending on whether CD19+ and CD20+ reference values are achieved   |
| Ритуксимаб<br>Rituximab                 | 3–6                           |  |
| Окрелизумаб<br>Ocrelizumab              | 6                             |  |
| Алемтузумаб<br>Alemtuzumab              | 10 (6–12)                     | Раннее переключение на ВИСТ-АТГСК повышает риск вторичных аутоиммунных заболеваний, геморрагического цистита, цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейна–Барр, парапротеинемии [19]<br>An earlier switch to HDIT/AHSCT increases the risk of secondary autoimmune disorders, haemorrhagic cystitis, cytomegalovirus infection, Epstein–Barr virus, and paraproteinaemia [19] |

- обязательное соблюдение терапевтического окна между последним введением ПИТРС и проведением ВИСТ (табл. 6):

## Заключение

По данным литературы, ВИСТ-АТГСК имеет широкий спектр значимых осложнений. Однако переход к использованию РК сниженной (средней) интенсивности и более качественный отбор пациентов привели к минимизации нежелательных явлений. Протоколы ВИСТ (РК) средней интенсивности могут быть менее эффективными, чем протоколы высокой интенсивности, но своевременное их применение может оказать максимальную пользу лицам с рефрактерным к стандартной терапии течением РС.

ВИСТ-АТГСК не может быть методом выбора для всех категорий пациентов с РС, поскольку при существующих рисках осложнений ожидания могут быть не оправданы —

## Список источников / References

- Saccardi R., Kozak T., Bocelli-Tyndall C. et al. 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): 814–823. DOI: 10.1177/1352458506071301
- Shevchenko J.L., Kuznetsov A.N., Ionova T.I. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. *Exp. Hematol.* 2012; 40(11): 892–898. DOI: 10.1016/j.exphem.2012.07.003
- Muraro P.A., Pasquini M., Atkins H.L. et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2017; 74(4): 459–469. DOI: 10.1001/jamaneuro.2016.5867
- Burman J., Tolf A., Hogglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018; 89(2): 147–155. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316271
- Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(2): 283–306. DOI: 10.1038/s41409-019-0684-0
- Fassas A., Passweg J.R., Anagnostopoulos A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective multicenter study. *J. Neurol.* 2002; 249(8): 1088–1097. DOI: 10.1007/s00415-002-0800-7
- Farge D., Passweg J., van Laar J.M. et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63(8): 974–981. DOI: 10.1136/ard.2003.011205
- Brinkman D.M., de Kleer I.M., Ten Cate R. et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: longterm follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(7): 2410–2421. DOI: 10.1002/art.22656
- Farge D., Labopin M., Tyndall A. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica.* 2010; 95(2): 284–292. DOI: 10.3324/haematol.2009.013458
- Pasquini M.C., Voltarelli J., Atkins H.L. et al. Transplantation for autoimmune diseases in north and South America: a report of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(10): 1471–1478. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.06.003
- Mancardi G., Sormani M., Muraro P. et al. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2018; 24(3): 245–255. DOI: 10.1177/1352458517742532

в частности, в случаях с длительным стажем заболевания, выраженным неврологическим дефицитом и отсутствием активности процесса. Максимальный эффект можно ожидать в случае проведения экстренной или ранней ВИСТ-АТГСК, а при агрессивных формах РС эффективность может считаться жизнеопределяющей. При отсутствии у такой категории пациентов критериев, не позволяющих выполнить ВИСТ-АТГСК, вероятность хороших перспектив клинического улучшения и/или длительной стабилизации состояния при минимальной вероятности нежелательных явлений очень высокая.

Стоимость метода высокая, однако с учётом ожидаемой эффективности в виде длительного безрецидивного течения заболевания и улучшения качества жизни, в особенности у лиц молодого трудоспособного возраста, внесение его в список стандартных методов терапии пациентов с РС чрезвычайно важно и потенциально выгодно для бюджета после проведения соответствующих сравнительных исследований.

- Mariottini A., De Matteis E., Muraro P.A. Haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: current status. *BioDrugs.* 2020; 34(3): 307–325. DOI: 10.1007/s40259-020-00414-1
- Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2021; 28(4): 9–21.
- Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2021; 28(4): 9–21. (In Russ.) DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21
- Snowden J.A., Badoglio M., Labopin M. et al. 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
- Alexander T., Greco R., Snowden J.A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease. *Annu. Rev. Med.* 2021; 72: 215–228. DOI: 10.1146/annurev-med-070119-115617
- Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Cell. Ther. Transplant.* 2008; 1(2): 9–14. DOI: 10.3205/ctt-2008-en-000025.01
- Evdoshenko E.P., Zubarovskaya L.S., Zaslavsky L.G. et al. The feasibility of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Cell. Ther. Transplant.* 2011; 2: e.000059.01. DOI: 10.3205/ctt-2011-en-000059.01
- Burman J., Iacobaeus E., Svenningsson A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014; 85(10): 1116–1121. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307207
- Burt R.K., Balabanov R., Han X. et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA.* 2015; 313(3): 275–284. DOI: 10.1001/jama.2014.17986
- Kvistad S.A.S., Lehmann A.K., Trovik L.H. et al. Safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis in Norway. *Mult. Scler.* 2020; 26(14): 1889–1897. DOI: 10.1177/1352458519893926
- Mariottini A., Innocenti C., Forci B. et al. Safety and efficacy of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following natalizumab discontinuation in aggressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2019; 26(4): 624–630. DOI: 10.1111/ene.13866
- Carter A., Robison L.L., Francisco L. et al. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37(11): 1023–1029. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705364
- Absolon K., Eiser C., Turner L. et al. Ovarian failure following cancer treatment: Current management and quality of life. *Hum. Reprod.* 2008; 23(11): 2506–2512. DOI: 10.1093/humrep/den285

24. Loren A.W., Chow E., Jacobsohn D.A. et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(2): 157–166.  
DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.009
25. Maciejewska M., Snarski E., Wiktor-Jedrzejczak W. A preliminary online study on menstruation recovery in women after autologous hematopoietic stem cell transplant for autoimmune diseases. *Exp. Clin. Transplant.* 2016; 14(6): 665–669.  
DOI: 10.6002/ect.2015.0336
26. Atkins H., Freedman M. Immune ablation followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of poor prognosis multiple sclerosis. *Methods Mol. Biol.* 2009; 549: 231–246.  
DOI: 10.1007/978-1-60327-931-4\_16
27. Snarski E., Snowden J.A., Oliveira M.C. et al. Onset and outcome of pregnancy after autologous haematopoietic SCT (AHSCT) for autoimmune diseases: a retrospective study of the EBMT autoimmune diseases working party (ADWP). *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(2): 216–220.  
DOI: 10.1038/bmt.2014.248
28. Хачанова Н.В. Терапия рассеянного склероза и желание иметь ребенка — есть ли проблема выбора? *Практическая медицина.* 2019; 17(7): 18–27.
- Khachanova N.V. Therapy of multiple sclerosis and the desire to have a baby — is there a problem of choice? *Prakticheskaya meditsina.* 2019; 17(7): 18–27.  
DOI: 10.32000/2072-1757-2019-7-18-27
29. Daikeler T., Labopin M., Di Gioia M. et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood.* 2011; 118(6): 1693–1698.  
DOI: 10.1182/blood-2011-02-336156
30. Ismail A., Sharrack B., Saccardi R. et al. Autologous haematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: a review for supportive care clinicians on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Curr. Opin. Support Palliat. Care.* 2019; 13(4): 394–401.  
DOI: 10.1097/SPC.0000000000000466
31. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *Exp. Hematol.* 2008; 36(8): 922–928.  
DOI: 10.1016/j.exphem.2008.03.001
32. Inglese M., Mancardi G.L., Pagani E. et al. Brain tissue loss occurs after suppression of enhancement in patients with multiple sclerosis treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75(4): 643–644.
33. Chen J.T., Collins D.L., Atkins H.L. et al. Canadian MS BMT Study Group. Brain atrophy after immunosuppression and stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology.* 2006; 66(12): 1935–1937.  
DOI: 10.1212/01.wnl.0000219816.44094.f8
34. Petzold A., Mondria T., Kuhl J. et al. Evidence for acute neurotoxicity after chemotherapy. *Ann. Neurol.* 2010; 68(6): 806–815.  
DOI: 10.1002/ana.22169
35. Hermelink K. Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients: the so-called chemo brain. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* 2015; 2015(51): 67–69.  
DOI: 10.1093/jncimonographs/igv009
36. Collins B., Mackenzie J., Tasca G.A. et al. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psychooncology.* 2013; 22(7): 1517–1527.  
DOI: 10.1002/pon.3163
37. Dietrich J., Han R., Yang Y. et al. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J. Biol.* 2006; 5(7): 22.  
DOI: 10.1186/jbiol50
38. Roccatagliata L., Rocca M., 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(8): 1068–1070.  
DOI: 10.1177/1352458507076982
39. Thebault S., Lee H., Bose G. et al. Neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplant in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7(5): 767–775.  
DOI: 10.1002/acn3.51045
40. Mancardi G.L., Saccardi R., Filippi M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. *Neurology.* 2001; 57(1): 62–68.  
DOI: 10.1212/wnl.57.1.62
41. De Stefano N., Giorgio A., Battaglini M. et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology.* 2010; 74(23): 1868–1876.  
DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e24136
42. Atkins H.L., Bowman M., Allan D. et al. Immunosuppression and autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multi-centre single-group phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 388(10044): 576–585.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6
43. Nash R.A., Hutton G.J., Racke M.K. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): A 3-year interim report. *JAMA Neurol.* 2015; 72(2): 159–169.  
DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3780
44. Nash R.A., Hutton G.J., Racke M.K. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2017; 88(9): 842–852.  
DOI: 10.1212/WNL.0000000000003660
45. Tyndall A., Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19(7): 643–645.  
DOI: 10.1038/sj.bmt.1700727
46. Burt R.K., Loh Y., Pearce W. et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA.* 2008; 299(8): 925–936.  
DOI: 10.1001/jama.299.8.925
47. Gratwohl A., Passweg J., Bocelli-Tyndall C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35(9): 869–879.  
DOI: 10.1038/sj.bmt.1704892
48. Mancardi G., Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7): 626–636.  
DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70138-8
49. Fassas A. On the evolution of high-dose immunosuppressive therapy with autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Cell Ther. Transplant.* 2010; 2: e.000060.01.  
DOI: 10.3205/ctt-2010-en-000060.01
50. Havrdova E. Aggressive multiple sclerosis — is there a role for stem cell transplantation? *J. Neurol.* 2005; 252(Suppl 3): iii34–iii37.  
DOI: 10.1007/s00415-005-2015-1
51. Kimiskidis V., Sakellari I., Tsimourto V. et al. Treatment of a malignant form of multiple sclerosis with immune ablation and autologous stem cell transplantation. *Mult. Scler.* 2008; 14(2): 278–283.  
DOI: 10.1177/1352458507082604
52. Fagius J., Lundgren J., Oberg G. et al. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Mult. Scler.* 2009; 15(2): 229–237.  
DOI: 10.1177/1352458508096875
53. Ionova T.I., Fedorenko D.A., Mochkin N.E. et al. Patient-reported outcomes in multiple sclerosis patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cell. Ther. Transplant.* 2011; 2: e.000061.01.  
DOI: 10.3205/ctt-2011-en-000061.01
54. Novik A.A., Kuznetsov A.N., Melnichenko V.Y. et al. Three strategies of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Cell. Ther. Transplant.* 2012; 2: e.000064.01.  
DOI: 10.3205/ctt-2012-en-000064.01

## Информация об авторах

*Полушин Алексей Юрьевич* — к.м.н., врач-невролог, рук. отд. химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, зав. лаб. нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

*Залыв Юрий Ринатович* — к.м.н., врач-гематолог, зав. блоком химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>

*Тотлян Наталья Агафоновна* — д.м.н., профессор каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

*Кулагин Александр Дмитриевич* — д.м.н., директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, зав. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

*Скоромец Александр Анисимович* — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Alexey Yu. Polushin* — Cand. Sci. (Med.), Chief, Chemotherapy and SCT department for cancer and AID, Head, Laboratory of neurooncology and AID, R.M. Gorbacheva Research Institute, Associate Professor, Department of Neurology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

*Yuri R. Zalyalov* — Cand. Sci. (Med.), Head, Chemotherapy and SCT unit for cancer and AID, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>

*Natalia A. Totolyan* — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

*Alexander D. Kulagin* — D. Sci. (Med.), Director, R.M. Gorbacheva Research Institute, Head, Professor, B.V. Afanasyev Department of hematology, transfusion medicine and transplantation with the course of pediatric oncology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

*Alexander A. Skoromets* — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Department of neurology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.