

**К.И. Киргизов^{1,2}, Е.В. Скоробогатова¹,
Э.Ю. Волкова¹, А.А. Бологов¹, С.В. Пиляя¹,
Р.Ц. Бембеева³, А.А. Масчан²**

¹ Российская детская клиническая больница, Москва

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Опыт применения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях ЦНС

Представлен уникальный опыт применения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей ($n=9$) с тяжелыми рефрактерными формами рассеянного склероза (РС) и комбинированной системной и интратекальной таргетной терапии с длительной иммуносупрессией при заболевании оптикомиелитом Девика ($n=2$). У детей с РС после проведения терапии циклофосфамидом в комбинации с антитимоцитарным глобулином отмечена быстрая стабилизация состояния и длительная (период наблюдения 2–36 мес) клиничко-рентгенологическая ремиссия с выраженной позитивной динамикой по данным расширенной шкалы оценки инвалидизации. У пациентов с оптикомиелитом Девика таргетная терапия с применением Ритуксимаба позволила добиться выраженной положительной динамики без побочных эффектов. Пациенты находятся в ремиссии по данным клиничко-диагностического обследования.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, оптикомиелит Девика, дети, высокодозная химиотерапия, таргетная терапия.*

Контактная информация: *Киргизов Кирилл Игоревич.*

E-mail: bml.rch@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2013

K.I. KIRGIZOV, E.V. SKOROBOGATOVA, E.Yu. VOLKOVA, A.A. BOLOGIV, S.V. PILIA, R.Ts. BEMBEEVA, A.A. MASCHAN

Experience of the high-dose chemotherapy followed by autologous Autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HSCT) in the patients with CNS autoimmune diseases

The article is dedicated to unique experience of the use of high-dose chemotherapy and further autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HSCT) in the children with severe refractory multiple sclerosis (MS) ($n=9$) and prolonged immunosuppression associated with neuromyelitis optica (NMO). In the children with MS combined cyclophosphamide + antithymocyte globulin resulted in rapid stabilization of the condition and long-term (follow-up period: 2–36 months) clinical and radiological remission with marked improvement based on Expanded Disability Status Scale. In the patients with NMO target Rituximab-based therapy allowed to achieve marked improvement without the side effects. Remission was verified by clinicodiagnostic examination.

Key words: *multiple sclerosis, neuromyelitis optica, children, high-dose chemotherapy, target therapy.*

Аутоиммунные заболевания (АЗ) – группа разнородных по клиническим проявлениям заболеваний, развивающихся вследствие патологической выработки аутоантител (ААТ) против здоровых, нормальных тканей организма и приводящих к развитию аутоиммунного воспаления. АЗ – одна из основных медицинских проблем современности. Число больных с АЗ в последние годы продолжает увеличиваться [3]. В работе рассмотрены АЗ центральной нервной системы (ЦНС) – рассеянный склероз и оптикомиелит Девика.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС с многоочаговым поражением головного и спинного мозга, протекающее с обострениями, ремиссиями или прогрессивно. В основном от РС страдают молодые люди (20–40 лет); детский РС встречается в 5–10% случаев. Большинство пациентов с детским РС имеет рецидивирующе-ремиттирующую форму заболевания (РРС), менее 3% – первично-прогрессирующий РС [4].

В терапии аутоиммунных заболеваний ЦНС ключевую роль играет своевременная адекватная терапия. Для патогенетического лечения РС применяют препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). Многочисленные контролируемые клинические исследования эффективности ПИТРС у взрослых показали их влияние на уменьшение частоты обострений и МРТ-признаков активности воспалительного процесса при РРС. Доказанная эффективность, безопасность и переносимость интерферона бета (IFN β) и глатирамера ацетат (ГА) стали основой начального лечения пациентов с РРС [2, 5]. Важное условие успешного иммуномодулирующего лечения РС – раннее начало, длительность и приверженность.

Несмотря на успехи иммуномодулирующей терапии при РРС, вопрос о лечении больных с тяжелыми формами РС, в особенности с их злокачественными, быстро прогрессирующими вариантами, остается открытым. Необходим более тщательный анализ рисков и преимуществ альтернативных способов лечения РС, когда препараты 1-й и 2-й линий неэффективны [6].

По современным представлениям, развитие АЗ связано с нарушением супрессорных механизмов, которые контролируют толерантность Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам. Таким образом, ключом к эффективной терапии аутоиммунных заболеваний ЦНС при крайне тяжелом злокачественном течении РС, возможно, окажется длительная иммуносупрессия с постоянным контролем инфекционных осложнений и статуса основного заболевания по результатам комплексного обследования, включая клиническую оценку, лучевую диагностику, изучение субпопу-

ляционного состава лимфоцитов крови и контроля токсичности проводимой терапии [7].

В мире накоплен опыт проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (Ауто-ТГСК) при рефрактерных формах РС [6–8]. Этот метод показал свою эффективность и безопасность при применении иммуноаблативного режима химиотерапии. Данные режимы позволяют добиться иммуноаблативного эффекта в звене патогенеза РС и сократить период аплазии гемопоэза. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток используются клетки периферической крови, мобилизованные, как правило, с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и циклофосфамида. Современный стандарт проведения трансплантаций при РС – использование немиелоаблативного режима кондиционирования: циклофосфан + антигитомоцитарный глобулин (АГГ), что сокращает период аплазии и уменьшает число посттрансплантационных осложнений. Этот протокол химиотерапии показал свою эффективность и меньшую токсичность наряду со снижением трансплантационно-ассоциированной смертности по сравнению с миелоаблативными режимами с использованием тотального облучения тела или схемы ВЕАМ в рандомизированных исследованиях [8].

Наиболее значимое звено в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в особенности РС, – Т-регуляторы. Было показано, что в фазе обострения данного заболевания у больных происходит значительное снижение Т-регуляторных лимфоцитов в периферической крови, а вне обострения их уровень близок к нормальному [9].

В процессах поддержания иммунологической толерантности важная роль принадлежит именно популяции Т-регуляторов. Регуляторные Т-клетки подавляют пролиферацию Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, ингибируют активность естественных киллеров, макрофагов и В-клеток. Т-регуляторы обладают большим потенциалом в подавлении патологического иммунного ответа, наблюдающегося при аутоиммунных заболеваниях (Насонов Е.Л., Быковская С.Н., 2006). В ряде аутоиммунных патологий (в том числе РС) отмечено сниженное количество и подавленная функция регуляторных Т-клеток. Так, Venken K., et al (2007) указывают на значительное снижение Т-регуляторов CD4⁺, D25⁺, CD127 low в периферической крови и дефект функции этих клеток при РС.

Универсальный метод определения тяжести больных с РС – расширенная шкала оценки инвалидизации (EDSS – *Expanded disability status scale*): минимальные проявления заболевания оцениваются в 1 балл, а смерть, связанная с рассеянным склерозом, – в 10 баллов [10].

По данным международных источников, при использовании немиелоаблативных режимов кондиционирования все больные стабилизируют свой неврологический статус, а в 65–95% случаев их состояние значительно улучшается как при оценке по шкале EDSS (максимально – на 7 баллов, медиана – 3,5), так и согласно МРТ-картине. Осложнения во время трансплантации зафиксированы у 40% пациентов, однако они были обусловлены нейтропенией (фебрильная нейтропения и т.д.) [11–12].

В связи с доказанной эффективностью ауто-ТГСК подобную терапию должны получать пациенты не менее чем с двумя стероид- и ВВИГ-рефрактерными обострениями за последние 6 мес. При этом Ауто-ТГСК должна быть выполнена как можно раньше. Как показал анализ эффективности ТГСК при РС Рабочей группы в области изучения аутоиммунных заболеваний Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), наиболее эффективна высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК у пациентов, отвечающих критериям терапии, но с оценкой по шкале EDSS не более 4,0 балла. Это обеспечивает максимальную эффективность лечения (минимальные остаточные признаки инвалидизации, длительная ремиссия). Выделяют несколько видов трансплантации согласно шкале EDSS: ранняя трансплантация (оценка по шкале EDSS – 1–3 балла); этапная трансплантация (3,5–6,5 балла); трансплантация спасения (7–8 баллов) [13].

С 1999 года в России проводят исследование эффективности ауто-ТГСК при РС: в шести центрах осуществлено 180 трансплантаций [1]. Однако ни в одном из этих центров не занимаются лечением пациентов до 18 лет, несмотря на то что злокачественные формы РС встречаются у детей и подростков.

В настоящее время на базе Российской детской клинической больницы совместно с Российским национальным исследовательским университетом им. Н.И. Пирогова и Федеральным научно-клиническим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева осуществляется трехсторонний клиничко-лабораторный протокол по применению высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК у детей с ВПРС.

Цель данного протокола – оценка эффективности ауто-ТГСК в случае тяжелого, рефрактерного течения РС в детской популяции, а также оценка уровня Т-регуляторов в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

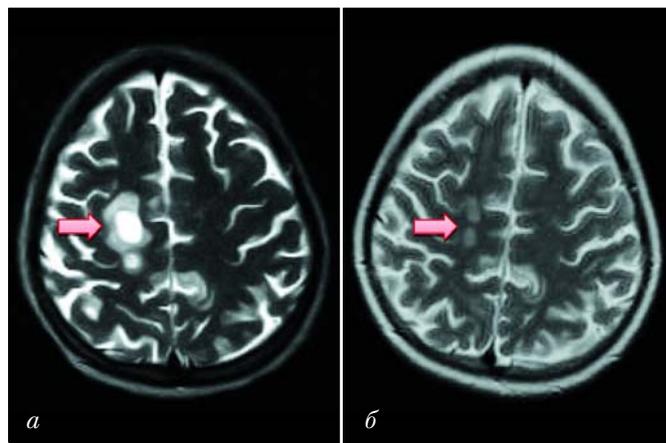
Пациенты, получившие терапию по протоколу. В настоящее время терапию по данному протоколу получили 9 пациентов с РС. Их средний возраст на момент ТГСК – $16,1 \pm 0,3$ года. Длительность заболевания на момент включения в исследование – $3,3 \pm 0,2$ года. Всем пациентам проведено лечение высокими доза-

ми кортикостероидов в период обострения, препаратами IFN β , плазмаферез. Отмечена резистентность к проводимой терапии, прогрессирование болезни, приведшее к выраженной инвалидизации пациентов. Средняя EDSS на момент начала терапии по протоколу – $6,16 \pm 0,2$ балла. Все пациенты, включенные в протокол, имели выраженный деструктивный процесс, по данным МРТ головного и спинного мозга. Некоторые пациенты на момент начала терапии находились в очень тяжелом состоянии. Так, пациент 2 находился в критическом состоянии с оценкой по шкале EDSS 9,0 балла, клиникой дыхательной недостаточности, тетраплегией и бульбарным синдромом (фото 1, 2).

Терапию проводили в несколько этапов. По окончании всех диагностических мероприятий пациентам выполняли мобилизацию стволовых клеток периферической крови препаратом Циклофосфамид 2 г/кв. м с последующим назначением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). *Режим кондиционирования:* Циклофосфамид 200 мг/кг, в 4 эквивалентных дозах – на -5-й, -4-й, -3-й, -2-й дни; АТТАМ 160 мг/кг или аналог в 4 эквивалентных дозах на -2-й, -1-й, +1-й, +2-й дни; реинфузия стволовых клеток периферической крови – в 0-й день. Стимуляция гемопоэза Г-КСФ – с +5-го дня.

Все пациенты проходили обязательное обследование, включающее: клиническую оценку, МРТ с контрастным препаратом, субпопуляционный состав лимфоцитов крови, уровень Т-регуляторов, контроль токсичности проводимой терапии. Данные диагностические мероприятия проводили на +30-й и +60-й дни, затем через 3 и 6 мес. Если картина была удовлетворительной, в дальнейшем проводили обследование каждые 6 мес.

Фото 1. Пациент 2. МРТ головного мозга ребенка 17 лет: визуализируются множественные очаги демиелинизации, определяющиеся в T2-режиме до ауто-ТГСК (а), и их крайне выраженное сокращение на +60-й день (б)



У всех пациентов было отмечено быстрое улучшение по неврологическому статусу уже в раннем посттрансплантационном периоде. Максимальный уровень улучшения оценки по шкале EDSS – 5,5 балла (среднее $2,7 \pm 0,1$ балла). У пациентов 4 и 6 отмечено снижение EDSS до 1 балла с минимальными признаками проявлений РС. Период наблюдения составлял 2–36 мес (график 1). Все пациенты находятся в клинко-рентгенологической ремиссии, за исключением пациента 5, у которого развилось клинко-рентгенологическое обострение с ухудшением оценки по шкале EDSS.

При оценке иммунофенотипирования уровень Т-регуляторных клеток был сравнительно низким относительно нормы до трансплантации. После иммунореконституции отмечен его подъем относительно значений до трансплантации, а также нормализация соотношения CD4+/CD8+.

Оптикомиелит Девика (ОД) – воспалительное демиелинизирующее заболевание, которое, как правило, имеет рецидивирующее течение и поражает оптические нервы, спинной, реже головной мозг. Частота встречаемости ОД значимо ниже, чем РС, поэтому работ, описывающих лечение данной патологии, значительно меньше. В достаточно большом количестве случаев течение ОД имеет более злокачественный характер, чем РС, и приводит к выраженной инвалидизации и смерти. Так, 50% пациентов, страдающих ОД, прикованы к инвалидному креслу, 62% полностью слепнут в течение 5 лет. В настоящее время лечение ОД с помощью ПИТРС значительно менее эффективно по сравнению с лечением иммуносупрессивными препаратами.

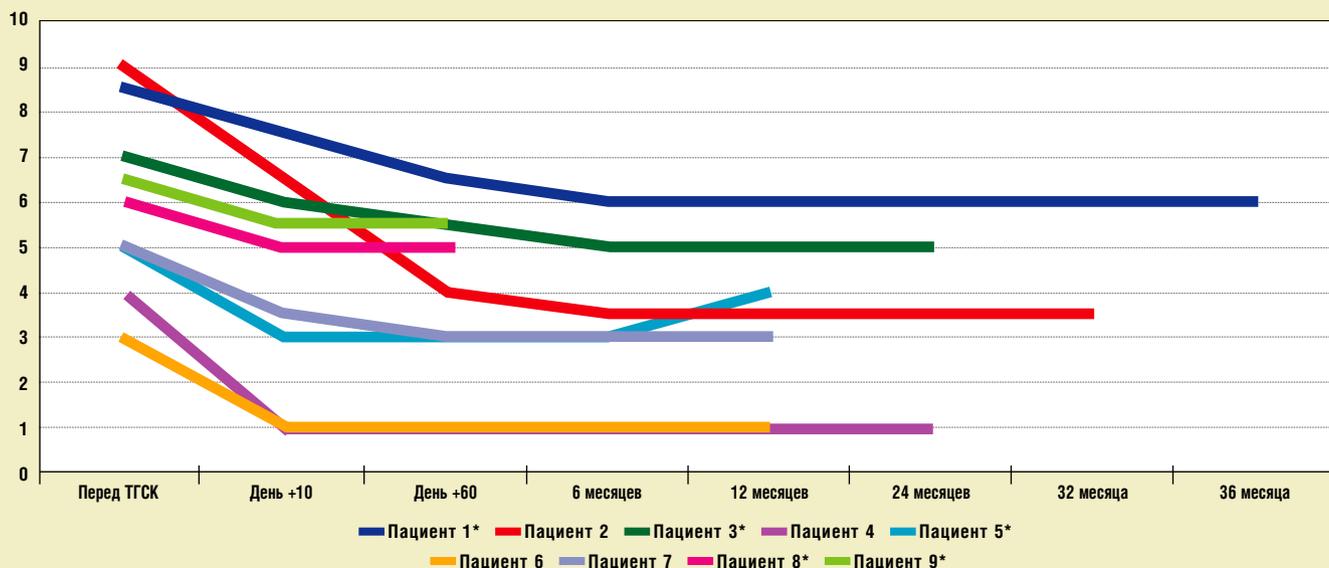
Фото 2. Пациент 2. Изображения МРТ спинного мозга ребенка 17 лет: множественные выраженные очаги демиелинизации на уровнях C1, C6, Th2, Th5 в режиме T2 до трансплантации (а) и их значительное сокращение на +60-й день (б)



В проведенных нами исследованиях в терапии ОД использовали иммуносупрессивные агенты – Азатиоприн, Митоксантрон и Микофенолата мофетил. При этом состоянии пациентов, как правило, продолжало ухудшаться. В настоящее время в медицинской практике все более широкое применение находит таргетная иммуносупрессивная терапия. В частности, в гематологии, онкологии и нейроиммунологии назначают препарат Ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20+ клеткам.

Таргетная терапия при ОД позволяет элиминировать аутоиммунное воспаление, тем самым обеспечивая длительную ремиссию по основному заболева-

График 1
Оценка по шкале EDSS (J. Jurtzke, 1983)



нию. В ретроспективном исследовании применения Ритуксимаба у взрослых пациентов с ОД, в котором приняли участие 25 пациентов из семи центров, была показана его эффективность. Все пациенты до терапии Ритуксимабом получали различные иммуносупрессивные препараты – гормоны, Азатиоприн, Митоксантрон, интерфероны-бета – без какого-либо выраженного эффекта. Внутривенное введение моноклонального анти-CD20 антитела позволило добиться ремиссии (клинической и рентгенологической) у 80% пациентов.

Несмотря на несомненную эффективность Ритуксимаба, у группы пациентов с ОД велик риск рецидивирования заболевания после завершения эффективного периода действия препарата (как правило, 6–12 мес). Невозможность постоянного применения Ритуксимаба (из-за высокого риска инфекционных осложнений, онкологических заболеваний) оставляет открытым вопрос о радикальном методе терапии. Один из вариантов поддержания ремиссии и продления безрецидивного периода – применение в длительном периоде Микофенолата мофетила после Ритуксимаба.

В детской онкогематологии в случае поражения ЦНС при В-клеточных лимфомах успешно выполняют эндолумбальное введение Ритуксимаба наряду с внутривенным. Этот метод в контексте ОД можно применять для снижения возможной токсичности и повышения эффективности данного препарата.

Одним из методов может стать аллогенная трансплантация от родственного (при исключении у него ОД) или неродственного донора. При этом аутологичная трансплантация не является радикальным методом лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обзоре представлены два пациента, получавшие терапию по поводу ОД в нашем центре. Эти пациенты характеризовались поражением зрительных нервов с развитием амавроза и полным попереч-

ным поражением спинного мозга с клиникой нижнего спастического парапареза и тазовыми расстройствами.

Пациент 1. Девочка, 16 лет, с длительным анамнезом ОД, рефрактерного к проводимой иммуносупрессивной терапии. В неврологической симптоматике преобладали двигательные нарушения и выраженное снижение остроты зрения. В связи с продолжающимся прогрессированием основного заболевания, по данным иммунофенотипирования и МРТ, ребенку было решено провести курс терапии препаратом Ритуксимаб в дозировке 375 мг/кв. м, 1 раз в неделю, всего 4 введения. На фоне введения препарата отмечена положительная динамика как в клинической картине (восстановление остроты зрения и двигательных функций), так и по данным иммунофенотипирования (табл. 1) и МРТ с введением контрастного препарата. Снижение показателей В-лимфоцитов в периферической крови коррелировало с подобной динамикой в ликворе.

Контрольное обследование у данного пациента проводили один раз в 6 мес. Через 12 мес после терапии Ритуксимабом наблюдалась отрицательная динамика: накопление контрастного препарата в структуре спинной хорды на уровне Th8 с минимальными признаками реконституции по В-лимфоцитарному звену согласно показателям в периферической крови и ликворе.

Для снижения токсичности и оптимизации проводимой терапии была разработана схема с инфузией Ритуксимаба в дозировке 375 мг/кв. м 1 раз в 2 недели с обязательным интратекальным введением 15 мг препарата в комбинации с Дексаметазоном непосредственно в день внутривенной терапии. По данным проведенного обследования на +25-й день от первого введения препарата, отмечена выраженная положительная динамика, по данным МРТ, с полным отсутствием накопления контрастного препарата. Для дальнейшего ведения пациента была избрана тактика длительного приема Микофенолата мофетила и наблюдения. На фоне данной терапии пациент сохраняет ремиссию по основному заболеванию.

Таблица 1

Динамика уровня лимфоцитов в периферической крови и ликворе у пациента 1 до и после 1-го введения Ритуксимаба

Этап терапии	До введения Ритуксимаба		+18 дней от первого введения		+35 дня от первого введения	
	Т-клетки	В-клетки	Т-клетки	В-клетки	Т-клетки	В-клетки
Уровень лимфоцитов в периферической крови, %	Т-клетки	87	Т-клетки	89	Т-клетки	88
	В-клетки	8	В-клетки	3	В-клетки	0
Уровень В-клеток в ликворе, %	Т-клетки	49	Т-клетки	-	Т-клетки	55,6
	В-клетки	28	В-клетки	-	В-клетки	3,7

Пациент 2. Девочка, 10 лет, с крайне агрессивной формой ОД, выражающейся в значительном дефиците двигательной активности, $vis=OD=OS=0$ (амавроз). В связи с рефрактерностью проводимой терапии и ухудшением состояния ребенка было решено провести курс терапии препаратом Ритуксимаб в дозировке 375 мг/кв. м 1 раз в неделю, всего 4 введения. На фоне введения препарата отмечалась выраженная положительная динамика как со стороны клинической картины, так и по данным иммунофенотипирования (табл. 2) и МРТ с введением контрастного препарата. Однако полного исчезновения контраст-позитивных очагов на фоне проводимой терапии не отмечали на протяжении всего периода наблюдения.

Контрольное обследование пациента проводили один раз в 6 мес. Через 12 мес после терапии Ритуксимабом наблюдалась отрицательная динамика: ухудшение клинической картины с признаками реконституции по В-лимфоцитарному звену в периферической крови до 12% от общего числа лимфоцитов. Отмечена также отрицательная динамика по данным МРТ.

Ребенок нуждался в введении Ритуксимаба в дозировке 375 мг/кв. м 1 раз в 2 недели с обязательным интратекальным введением 15 мг препарата. После двукратного внутривенного и интратекального введения Ритуксимаба на +26-й день от первого введения препарата была отмечена положительная клиническая динамика. По данным МРТ, сохранялось накопление контрастного препарата, хотя объем зон патологического накопления уменьшился. Для дальнейшего ведения пациента была избрана тактика наблюдения с последующим решением вопроса о проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). У данного пациента было зафиксировано крайне злокачественное течение заболевания, требующее дальнейшей агрессивной тактики ведения. Учитывая рефрактерность к проводимой терапии (ухудшение неврологической симптоматики) с развитием

спастической тетраплегии, ребенку по жизненным показанием была выполнена алло-ТГСК. Режим кондиционирования: Треосульфат – 42 г/кв.м; Флударабин – 150 мг/кв. м; Ритуксимаб – 375 мг/кв. м. Значимых осложнений в рамках выполненной трансплантации не зафиксировано. При оценке неврологического статуса на +200-й день от алло-ТГСК отмечена выраженная положительная динамика: восстановление двигательной активности (ходит без поддержки). Данные показатели достигнуты на фоне полной иммунорекогнитуции пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение Ритуксимаба у пациентов с ОД позволяет добиться быстрого положительного клинического эффекта при относительно невысоком уровне токсичности проводимой терапии. Ремиссия по основному заболеванию сохраняется в течение всего времени эффективного действия препарата (от 6 до 12 мес), что подтверждают данные клинического обследования, показатели иммунофенотипирования периферической крови и ликвора, а также МРТ с контрастным препаратом. Однако Ритуксимаб нельзя применять постоянно в связи высоким риском инфекционных осложнений и развития онкологических заболеваний. В подобных условиях эффективным способом поддержания длительной ремиссии является Микофенолат мофетил, а радикальной терапией – алло-ТГСК.

ВЫВОДЫ

Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК – эффективный метод купирования аутоиммунной воспалительной реакции при рефрактерном течении РС. Своевременная ауто-ТГСК способствует минимизации уровня инвалидизации

Таблица 2

Динамика уровня лимфоцитов в периферической крови и ликворе у пациента 2 до и после 1-го введения Ритуксимаба

Этап терапии	До введения Ритуксимаба		+18 дней от первого введения		+35 дней от первого введения	
	Т-клетки	В-клетки	Т-клетки	В-клетки	Т-клетки	В-клетки
Уровень лимфоцитов в периферической крови, %	Т-клетки	74	Т-клетки	83	Т-клетки	87
	В-клетки	10	В-клетки	4	В-клетки	0
Уровень В-клеток в ликворе, %	Т-клетки	62	Т-клетки	-	Т-клетки	64
	В-клетки	26	В-клетки	-	В-клетки	2,1

и значительно улучшает качество жизни пациентов. В ряде случаев данный метод стал жизнеспасающим. Один из важных факторов успеха – длительный наблюдательный период с контролем заболевания по всем основным параметрам (клиническая картина, МРТ, данные лабораторных исследований).

Остается нерешенным вопрос финансирования данного вида высокотехнологичной медицинской помощи, так как РС отсутствует в перечне заболеваний, в стандарт лечения которых в России входит ТГСК. В некоторых случаях именно этот вариант терапии, принятый к международному использованию, – единственный куративный метод рефрактерных форм РС, при котором не только снижается качество жизни больного, но имеется угроза его жизни. Применение гемопоэтических стволовых клеток обусловлено необходимостью поддержки гемопоэза и скорейшего выхода из состояния аплазии кроветворения. Основным эффектом при данных состояниях обусловлен действием цитостатических и таргентных препаратов.

Проведение таргентной терапии – эффективный способ элиминации аутоиммунного воспалительного процесса при ОД. Данная методика безопасна и эффективна при соблюдении декретированных сроков наблюдения и строгих правил ведения больных. Радикальный метод терапии при данном крайне рефрактерном заболевании – алло-ТГСК, а Микофенолата мофетил – препарат выбора для поддержания длительной ремиссии.

РС и ОД – крайне гетерогенные заболевания, требующие индивидуального подхода к терапии, применения современных диагностических и терапевтических методик на базе федерального центра.

Литература

1. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.И., Афанасьев Б.В., Лисуков И.А., Козлов В.А., Мясников А.А., Рукавицын О.А., Ионова Т.И., Мельниченко В.Я., Федоренко Д.А., Базий И.И., Шаманский С. В., Кулагин А.Д., Киштович А.В., Иванов Р.А., Городоккин Г. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования российской кооперативной группы клеточной терапии // Неврологический журнал, №2, 2008.
2. Бембеева Р.Ц. Демиелинизирующие заболевания детского возраста: стратегия диагностики и лечения // Автореф. дисс. д-ра мед. наук. – М., 2007, 24 с.
3. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942–55.
4. Pohl D., Waubant B., Banwell B Chabas, et al. Treatment of

- pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68 (16): S54–65.
5. Banwell B., Reder A. T., Krupp L., et al. Safety and tolerability of interferon beta 1-b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 472–6.
 6. Burt RK, Cohen B, Rose J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2005; 62: 860–4.
 7. Burt R.K., Loh Y., Cohen B., Stefosky D., Balabanov R., Katsamakis G., Oyama Y., Russell E.J., et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study *Lancet Neurol* 2009; Mar 8 (3): 244–53.
 8. Hamerschlak N., Rodrigues M., Moraes D.A., Oliveira M.C., Stracieri A.B.P.L., Pieroni F., Barros G.M.N., Madeira M.I.A., Simões B.P., Barreira A.A., et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG Bone Marrow Transplantation 45, 239–248 (6 July 2009) doi:10.1038/bmt.2009.127 Original Article.
 9. Schneider-Hohendorf T., Stenner M.P., Weidenfeller C., Zozulya A.L., Simon O.J., Schwab N., Wiendl H. Regulatory T cells exhibit enhanced migratory characteristics, a feature impaired in patients with multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2010 Dec; 40 (12): 3581–90. doi: 10.1002/eji.201040558.
 10. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurol* 1983; 33: 1444–52.
 11. Roccatagliata L., Rocca M., Valsasina P., et al. for the Italian GITMONEURO 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: 1068–70.
 12. Z. Marjanovic J. Snowden M. Badoglio R. Saccardi D. Farge for the Autoimmune Diseases Working Party EBMT. 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: S224–5.
 13. Novik A., Kuznetsov A., Melnichenko V., Fedorenko D., Ionova T., Kurbatova K. Three Strategies of Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. International Symposium «Stem Cell Transplantation in Multiple sclerosis», Key-Note Lectures Book, 2009, p. 60–71.
 15. Papeix C., Vidal J.S., de Seze J., et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13 (2): 256–9.
 16. Jacob A., Weinschenker B., Violich I., McLinskey L., Krupp N., et al. Treatment of Neuromyelitis Optica With Rituximab. *Arch Neurol*; 65 (11): 1443–8.
 17. Greco R., Bondanza A., Carbone M., Lupo M., Vago L., et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in refractory neuromyelitis optica spectrum disorders *Bone Marrow Transplant* 2012, 47: S228–9.