

УДК 616.832-004.2-089.843:615.361(575.1)

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Бергер И.В.¹, Аброров Ш.З.¹, Каюмов А.А.¹, Махамадалиева Г.З.¹, Исламов М.С.¹, Полушин А.Ю.²

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии,

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

XULOSA

So'nggi o'nyilliklarda butun dunyo bo'ylab tarqalgan skleroz kasalligining barqaror o'sishi kuzatilmoqda, bu esa ushbu patologiyani zamonaviy nevrologiya va immunologiyaning eng dolzarb muammolaridan biriga aylantirmoqda. Standart davolash rejimlarini ishlab chiqishda sezilarli yutuqlarga qaramay, bemorlarning taxminan yarmi kasallik faolligini vaqtincha nazorat qilishga va uning rivojlanishini sekinlashtirishga erishmoqda. Biroq, bu usullarning samaradorligi ko'pincha cheklangan va davolash natijasi qisqa muddatli bo'ladi. Ushbu sharhning maqsadi sklerozda autologik BMT bilan yuqori dozada immunosuppressiv terapiyaning samaradorligi va xavfsizligini baholovchi joriy ilmiy nashrlarni tahlil qilish, shuningdek, ushbu turdagi davolash uchun optimal ko'rsatmalar, davolash sharoitlari va bemorni tanlash mezonlari bo'yicha ma'lumotlarni umumlashtirishdir.

Kalit so'zlar: skleroz, gematopoetik ildiz hujayralari, transplantatsiya, aferez, mobilizatsiya.

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое ауто-иммунное заболевание (АИЗ) центральной нервной системы, характеризующееся воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией. Традиционные методы лечения, такие как иммуномодулирующие препараты, не всегда обеспечивают долгосрочную ремиссию, особенно при агрессивных формах заболевания [6]. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТКМ) представляет собой инновационный подход, направленный на «перезагрузку» иммунной системы. Этот метод, первоначально разработанный для лечения онкологических заболеваний, в последние годы активно изучается для применения при РС и других АИЗ во всем мире [6,8,11]. Согласно современным обзорам,

SUMMARY

In recent decades, there has been a steady increase in the incidence of multiple sclerosis worldwide, making this pathology one of the most pressing problems in modern neurology and immunology. Despite significant progress in the development of standard treatment regimens, only approximately half of patients achieve temporary control of disease activity and slow its progression. However, the effectiveness of these methods is often limited, and the treatment response is short-lived. The aim of this review is to analyze current scientific publications devoted to assessing the efficacy and safety of high-dose immunosuppressive therapy with autologous BMT in multiple sclerosis, as well as to summarize data on the optimal indications, delivery conditions, and patient selection criteria for this type of treatment.

Keywords: multiple sclerosis, hematopoietic stem cells, transplantation, apheresis, mobilization.

аутоТКМ демонстрирует высокую эффективность в достижении устойчивой ремиссии у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС (РРРС). По данным Британского общества трансплантации костного мозга и клеточной терапии (BSBMTCT), в Великобритании с 2002 по 2023 год проведено 364 процедуры АУТОТКМ при РС. Из них 58% пациентов имели рецидивирующе-ремиттирующую форму (РРРС), 36% – прогрессирующие формы. Медиана балла по шкале EDSS на момент трансплантации составляла 6,0 (диапазон 0-9), длительность заболевания – 10 лет. Это подтверждает рост применения метода в реальной практике, особенно в Европе, где Италия остается одним из лидеров [5,13].

Меры по улучшению помощи больным с рассеянным склерозом в Узбекистане (ПУ). Также как и во

всем мире ежегодно в Узбекистане регистрируются сотни новых пациентов с РС. В 2021 году организовано движение активистов по поддержке пациентов с РС в Республике, а также общество пациентов с РС «Kurashamiz». До 2022 года в Узбекистане не было условий для диагностики РС на первичном уровне, однако, в настоящее время ведется внедрение регистра пациентов с РС. По предварительным подсчетам в РУ насчитывается около 1000 зарегистрированных пациентов. Однако, с учетом того, что по мировым данным частота встречаемости 1-3 на 1000 населения, больных с РС должно быть намного больше. Учитывая, что диагностика заболевания включает дорогостоящие методы обследования, рассматриваются различные проекты поддержки пациентов со стороны государства. Основная терапия приходится на ГКС, так как необходимые препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) зачастую недоступны в Республике. Но даже при полном обеспечении пациентов с РС необходимыми лекарствами минимум треть из них могут потерять терапевтический эффект уже после 1-го года терапии, что, в том числе, является огромным и пустым финансовым бременем для бюджета. Исходя из вышеуказанных условий, в 2025 году Республиканским Специализированным Научно-Практическим Медицинским Центром Гематологии (РСНПМЦГ) для населения предложен метод аутоТКМ при РС, как один из перспективных методов достижения стойкой длительной ремиссии неизлечимого заболевания. Более чем 10-летний опыт РСНПМЦГ ТКМ при онкогематологических заболеваниях и лимфомах позволяет уверенно применять знания в борьбе с неонкологическими неизлечимыми аутоиммунными заболеваниями.

Механизм действия. АутоТКМ работает путем эрадикации аутоиммунных компонентов иммунной системы с помощью высокодозной химиотерапии (лимфоаблативного кондиционирования), за которой следует восстановление иммунной толерантности через глубокую реконституцию («переключения») иммунной системы. Восстановление иммунитета происходит в два этапа: ранний (периферийная экспансия выживших клеток) и поздний (генерация Т-клеток *de novo* в тимусе). Посттрансплантационные изменения включают увеличение регуляторных Т-клеток (FoxP3+ Tregs), снижение Th17, толерогенную цитокиновую среду, уменьшение специфичности CD4+ эффекторных Т-клеток памяти к аутоантигенам РС (например, основной белок миелина), снижение переключенных В-клеток памяти и увеличение регуляторных CD56high натуральных киллеров. Хотя данные об обновлении микроглии после иммунной реконституции отсутствуют, исключить фенотипические изменения невозможно [14]. Новые исследования подтверждают, что аутоТКМ не только снижает Th17 и увеличивает регуляторные Т-клетки (FoxP3+ Tregs), но также уменьшает вероятность рецидив-ассоциированной прогрессии (PIRA – progression

independent of relapse activity). Так в сравнительном исследовании 60 пациентов с агрессивной РППС аутоТКМ снижало кумулятивный риск PIRA в течение 10-летнего наблюдения (10% против 49% в группе с натализумабом и последующими ПИТРС; $p=0.020$). Это связано с подавлением как периферической, так и ЦНС-воспалительной активности, включая снижение конверсии в вторично-прогрессирующую форму из РППС (7% vs. 32%; $p=0.023$) [9]. В 2025 г. показано, что аутоТКМ ассоциировано с устойчивым снижением биомаркеров прогрессирующего РС (например, нейрофиламентных белков), что указывает на потенциал в предотвращении нейродегенерации [1,2,3].

Показания и отбор пациентов. Идеальными кандидатами для аутоТКМ являются молодые пациенты (<45 лет) с коротким стажем заболевания (≤ 5 лет) и воспалительной активностью (частые рецидивы, высокая частота появления новых очагов на МРТ и накопление контраста в них) и неудачей хотя бы одного высокоэффективного препарата (например, алемтузумаб, натализумаб, окрелизумаб) [10]. Для пациентов без предшествующей терапии метод рассматривается только при быстро прогрессирующем тяжелом РС. При прогрессирующих формах (первичной (ППРС) или вторичной (ВППС)) эффективность аутоТКМ ограничена возрастными характеристиками пациент (>45 лет), в том числе стажем РС (>10 лет), выраженностью инвалидизации (EDSS>6), воспалительной активностью (чем ее меньше, тем меньше эффект) [7,12].

Предтрансплантационная подготовка включает санацию очагов хронической инфекции, анализ анамнеза жизни и заболевания, оценку неврологического и общесоматического статуса, МРТ головного и спинного мозга, гематологический скрининг [1].

Процедура начинается с мобилизации стволовых клеток с использованием гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора; возможно также применение химиотерапии (циклофосамида) с целью забора более эффективного трансплантата с большим количеством клеток CD34+ и меньшим количеством воспалительных клеток. Затем проводится аферез – сбор CD34+ клеток. На сегодняшний день доказательная база в рамках мировых регистров указывает на возможность применения двух режимов кондиционирования (непосредственно лечебный протокол): циклофосамид и антиtimoцитарный глобулин (АТГ; АТГ) (Су-АТГ) и BEAM- АТГ. Также в некоторых странах распространение получил так называемый «мексиканский протокол» - циклофосамид и ритуксимаб (СуR). После проведения кондиционирования (химиопротокола) клетки реинфузируются. Процедура проводится в специализированных гематологических центрах с наличием боксированных палат, рассчитанных на условия цитопении и опытного обученного персонала [2,13].

Эффективность. Клинические исследования показывают высокую эффективность метода: при РППС

– 80-100% выживаемость без прогрессии (PFS) и 70-80% отсутствия признаков активности заболевания (NEDA). Долгосрочные данные: 73% 5-летняя при РРРС (ЕВМТ-СІВМТR) и 71% 10-летняя PFS в итальянской когорте. Результаты исследований ASTIMS и MIST демонстрируют уменьшение выявления новых очагов и рецидивов по сравнению с группой пациентов после терапии митоксантроном, алемтузумабом, финголимодом и натализумабом при РРРС [2,7].

Для прогрессирующих форм РС результаты не столь впечатляющие (33-77% PFS), однако, в разы выше в сравнении со стандартной терапией. В британской когорте (364 пациента) PFS составила 83,5% на момент оценки через 2 года и 62,4% - через 5 лет. В рамках 10-летнего наблюдения – высокая эффективность с сохранением ответа. В реальном мире (2025) аутоТ-КМ приводило к почти полному подавлению рецидивов и устойчивому подавлению прогрессии [12].

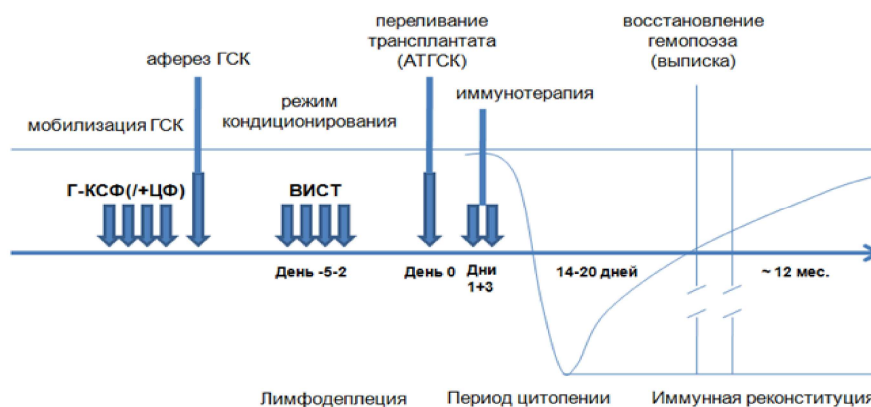


Рис. 1. Этапы высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [1]

Примечание: Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ВИСТ – высокодозная иммуносупрессивная терапия; аутоТКМ – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЦФ – циклофосфамид

Риски и побочные эффекты. С учетом снижения интенсивности режимов кондиционирования, за последние два десятилетия нежелательные явления и количество неблагоприятных исходов уменьшились. Однако риски, связанные с подавлением иммунитета включают инфекции, нарушения фертильности при возрасте старше 35 лет. АутоТКМ имеет более высокие риски, связанные с терапией, но более широкий потенциал для длительной ремиссии, чем биологические препараты [1].

Современные рекомендации. ECTRIMS/ЕВМТ рассматривают аутоТКМ как стандартный метод терапии рефрактерного РС после неэффективности биологической терапии или первой линии. Для прогрессирующих типов РС – только при ранней воспалительной активности [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в настоящее время занимает особое место среди инновационных терапевтических подходов к лечению агрессивных форм рассеянного склероза, рефрактерных к стандартным методам иммунотерапии. Проведение метода обеспечивает глубокую иммунологическую реконфигурацию, направленную на элиминацию патологически активированных аутоагрессивных клонов лимфоци-

тов и восстановление иммунологической толерантности. Оптимизация режимов кондиционирования и совершенствование мер профилактики осложнений позволили существенно повысить профиль безопасности аутоТГСК, что делает метод доступным для более широкого контингента больных при соблюдении строгих критериев отбора.

Клинические исследования последних лет убедительно демонстрируют, что данный метод способен обеспечивать длительную, стойкую ремиссию заболевания, сопровождающуюся улучшением или стабилизацией неврологического статуса и качества жизни пациентов.

Таким образом, аутоТКМ представляет собой мощный инструмент для лечения агрессивного РС, обеспечивая долгосрочную ремиссию у подходящих пациентов. Это высокоэффективное и патогенетически обоснованное направление терапии рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, обладающее значительным потенциалом для достижения устойчивой клинической ремиссии и предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. - Т. 16. - №3. - С. 53-64. doi: 10.54101/ACEN.2022.3.7
2. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Гавриленко А.Н., Цынченко А.А., Лопатина Е.И., Скиба Я.Б., Эстрина М.А., Бабенко Е.В., Готовчиков А.А., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: предварительные клинические результаты апробации метода. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):25-35. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35>
 3. Al-Dalahmah O, et al. Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurotherapeutics*. 2022; 11(4):942.
 4. Bai XF, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *J ClinNeurosci*. 2008;15(5):515-520.
 5. Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS: a phase II trial of high-intensity conditioning with BEAM + ATG. *Blood*. 2017;130 (Supplement):4553.
 6. Burt RK, Balabanov R, Han X, et al. EBMT-JACIE Guidelines on autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis and other immune-mediated neurological diseases. *BoneMarrowTransplant*. 2020;55(2):283-306.
 7. Brown RA, Weiner HL, Fox EJ, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(3):53-64.
 8. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: report of the EBMT database 1995-2004. *Blood*. 2005;106(11): 1181-1188.
 9. Jiaying Ge, Hong Lin, Zhaoxia Li, Tao Chang, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in active multiple sclerosis: long-term clinical outcome in China. *Blood*. 2011;118(21): 2020-2027.
 10. Kalincik T, Mrabet S, Garber J, et al. Comparative Effectiveness of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant vs Fingolimod, Natalizumab, and Ocrelizumab in Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023; DOI:10.1001/jamaneurol.2023.1184.
 11. Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in active multiple sclerosis: a real-world case series. *Neurology*. 2021;97(11): e1119-e1129.
 12. Muraro P.A., Mariottini A, Greco R, Burman J, Iacobaeus E, Inglese M, Snowden JA, Alexander T, Amato MP, Bø L, Boffa G, Ciccarelli O, Cohen JA, Derfuss T, Farge D, Freedman MS, Gaughan M, Heesen C, Kazmi M, Kirzigov K, Ljungman P, Mancardi G, Martin R, Mehra V, Moiola L, Saccardi R, Tintoré M, Stankoff B, Sharrack B; Attendees of the ECTRIMS Focused Workshop on HSCT. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder - recommendations from ECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol*. 2025 Mar;21(3):140-158. doi: 10.1038/s41582-024-01050-x. Epub 2025 Jan 15. PMID: 39814869.
 13. Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-De-León A, Gonzalez-Lopez EE, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. The 1,000th Transplant for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Disorders at the HSCT-México Program: A Myriad of Experiences and Knowledge. *Front Neurol*. 2021 Feb 22;12:647425. doi: 10.3389/fneur.2021.647425. PMID: 33692748; PMCID: PMC7937693.
 14. Sormani MP, Muraro PA, Muraro P, et al. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):721-732.
-