



8. Гордиенко, А.В. Факторы, определяющие выраженность атеросклероза коронарных артерий у военнослужащих с инфарктом миокарда / А.В. Гордиенко, А.В. Сотников, В.Т. Сахин [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2019. – Т.340, №6. – С.55-61.
9. Литовский, И.А. Дискуссионные вопросы лечения больных, страдающих гастроудоденальными язвами / И.А. Литовский, А.В. Гордиенко // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – №3. – (51). – С.203-209.
10. Маев, И.В. Инфекция *helicobacter pylori* и экстрагастроудоденальные заболевания / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый // Терапевтический архив. – 2015. – Т.87, №8. – С.103-110.
11. Мазурова, О.В. Факторы риска развития деструктивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и качество жизни у больных с острым коронарным синдромом / О.В. Мазурова, А.Н. Сапожников, В.А. Разин [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – №1. – С.44-49.
12. Рабочая группа европейского кардиологического общества (ESC). Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST. 2015 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.21, №3. – С.9-63.
13. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. 2017 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, №5. – С.103-158.
14. Сахин, В.Т. Особенности изменений скоростных и объемных параметров микроциркуляции у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой груди в зависимости от клинического исхода / В.Т. Сахин, А.В. Гордиенко, А.В. Сотников [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – №2(54). – С.7-10.
15. Сердюков, Д.Ю. Особенности венозного печеночного кровотока при ишемической болезни сердца и диффузных заболеваниях печени / Д.Ю. Сердюков, А.В. Гордиенко, В.С. Никифоров, А.В. Сотников // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т.11, №1(41). – С.62-67.
16. Стрельникова, М.В. Терапевтическая коморбидность мужчин с острым коронарным синдромом / М.В. Стрельникова, А.В. Синелазова, О.Н. Сигитова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т.12, №4. – С.39-44.
17. Сыркин, А.А. Острый коронарный синдром / Под ред. А.А. Сыркина. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: МИА, 2019. – 528 с.
18. Яковлев, В.В. Возможности микроскопического исследования сублингвальной микроциркуляции для оценки состояния, прогноза и эффективности лечения у пациентов, находящихся в критических состояниях / В.В. Яковлев, А.В. Сотников, В.Т. Сахин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – №2. – С.189-200.
19. Thygesen, K. White and Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol.40, №3. – P.237-269.

**Свиридов А.А.** <sup>1</sup> (3001-0920), **Бисага А.Г.** <sup>1</sup> (1383-4932)

## ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Ак. Лебедева, д.6

**Резюме:** Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы, поражающее преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее к их инвалидизации, что, в настоящее время, является серьезной социально-экономической проблемой. По распространенности среди лиц молодого возраста РС прочно занимает второе место после эпилепсии. Актуальность данного исследования заключается в том, что не существует удовлетворяющего пациентов и врачей лечения РС. Используемые для терапии заболевания препараты, изменяющие течение РС (ПИПРС), в целом, недостаточно эффективны, и помогают при ремиттирующем течении в 25-70% случаев, а при других типах течения – в гораздо меньшей степени. Применение ПИПРС сопровождается неизбежными побочными эффектами в 30-90%, частота и интенсивность которых, как правило, пропорциональны эффективности. Также все более актуальной проблемой становится растущая стоимость ПИПРС. Целью исследования явился анализ долгосрочной эффективности высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) при длительном наблюдении (более 20 лет) двух пациентов с РС. Данная терапия была проведена впервые в России в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова на кафедре гематологии и клинической иммунологии совместно с кафедрой нервных болезней в 1999 и 2000 году. Исследование осуществлялось путем длительного динамического наблюдения изменения неврологического статуса по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale), регистрации обострений заболевания и контроля результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Установлено, что в результате проведения ВИСТ с АТГСК возможна рекордная по длительности, в сравнении с другими ПИПРС, более двадцати лет ремиссия без применения какого-либо дополнительного лечения. Вместе с тем, в процессе самой терапии отмечалась высокая частота побочных эффектов. Таким образом, с учетом своей высокой эффективности, проявляющейся в виде регресса неврологических симптомов и длительной многолетней ремиссии с отсутствием активности на МРТ, ВИСТ с АТГСК является одним из перспективных методов лечения РС. Значительная частота и выраженность побочных эффектов требует дальнейшего совершенствования технологии проведения лечения, а также наблюдения для оценки безопасности данной терапии.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, лечение, высокодозная иммуносупрессивная терапия, ВИСТ, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, АТГСК, EDSS, отдаленные результаты.

**Sviridov A.A.** <sup>1</sup> (3001-0920), **Bisaga A.G.** <sup>1</sup> (1383-4932)

## EVALUATION OF LONG TERM RESULTS FOR AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

**Abstract:** The aim of the study was to analyze the long-term effectiveness of high-dose immunosuppressive therapy (HDIST) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) in long-term observation (more than 20 years) of two MS patients. This therapy was performed for the first time in Russia at the S.M. Kirov Military Medical Academy. The therapy was carried out for the first time in Russia at the S.M. Kirov Military Medical Academy at the Department of Hematology and Clinical Immunology together with the Department of Nervous Diseases in 1999 and 2000. The research was carried out by long-term dynamic observation of changes in neurological status according to EDSS (Expanded Disability Status Scale), recording of disease exacerbations and control of brain magnetic resonance imaging (MRI) results. It has been established that as a result of conducting a HDIST with AH SCT, a record duration of more than twenty years of remission without any additional treatment is possible in comparison with other PIPRS. At the same time, a high frequency of side effects was observed during the therapy. Thus, taking into account its high effectiveness, manifested as a regression of neurological symptoms and long-term long-term remission with no activity on MRI, HDIST with AH SCT is one of the promising methods of MS treatment. Significant frequency and severity of side effects requires further improvement of treatment technology as well as observation to assess the safety of this therapy.

**Keywords:** multiple sclerosis, treatment, high dose immunosuppressive therapy, HDIT, autologous hematopoietic stem cell transplantation, AH SCT, EDSS, long term monitoring.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание нервной системы, которое характеризуется воспалением, демиелинизацией и аксональной дегенерацией.



нерацией с образованием множественных рассеянных очагов демиелинизации в белом веществе головного и спинного мозга [4]. Данные патогенетические механизмы приводят к прогрессирующему нарастанию неврологического дефицита и развитию инвалидности, что является серьезной социально-экономической проблемой. Основным механизмом развития демиелинизирующего заболевания является аутоиммунный процесс, в результате которого активированные лимфоциты, проникают в головной и спинной мозг из периферической крови и атакуют миелиновые оболочки. Разрушение миелина приводит к обратимому (или постоянному) блоку проведения импульсов в центральной нервной системе (ЦНС), что проявляется колебаниями выраженности неврологических симптомов с течением времени и в зависимости от параметров внешней и внутренней среды [4]. В связи с ключевой ролью клеток иммунной системы в патогенезе РС, одним из наиболее эффективных методов лечения является высокодозная иммуносупрессивная терапия (ВИСТ) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (АТГСК). Считается, что в результате такого лечения вследствие уничтожения клеток иммунологической памяти происходит «перезагрузка» иммунной системы: лечение устраняет дефектную иммунную систему, а реинфузированные аутологичные гемопоэтические стволовые клетки восстанавливают иммунную систему, не имеющую аутоагрессивных свойств [1]. Вследствие этого возникает глубокое и длительное подавление воспаления, что сопровождается длительной, и, возможно, в некоторых случаях, пожизненной ремиссией. Установлено, что трансплантация на ранних стадиях РС предупреждает дальнейшее прогрессирование и последующее развитие необратимых изменений в ЦНС. Учитывая вышесказанное, в рамках концепции выделены 3 вида трансплантации, отличающиеся по целям и времени проведения операции. Раннюю трансплантацию (EDSS от 1,5 до 3,0) проводят в дебюте заболевания для предупреждения его прогрессирования и последующего развития необратимых изменений в ЦНС, а также предотвращения инвалидизации пациента. Позднюю трансплантацию (EDSS от 3,5 до 6,5) выполняют на разных этапах прогрессирования РС при выходе заболевания из-под контроля традиционными методами лечения с целью остановки прогрессирования заболевания и предупреждения появления новых очагов поражения. Основная цель этого вида трансплантации – улучшение качества жизни больного и сохранение его на максимально возможном уровне, предупреждение углубления инвалидизации пациента. Трансплантация спасения (EDSS от 7,0 до 8,5) предназначена для больных с далеко зашедшими формами РС, с большим количеством очагов необратимых изменений в ЦНС, существенно нарушенными функциями и высокой активностью иммунопатологического процесса. Целью этой трансплантации является остановка прогрессирования заболевания, предупреждение появления новых очагов поражения, сохранение качества жизни больного на максимально возможном уровне, предотвращение наступления критической инвалидизации [2, 3]. С 1995 года в ряде центров Европы, России, Израиля, Китая, США, Канады, Австралии Латинской Америки использовали ВИСТ+АТГСК для лечения РС. В настоящее время в мире выполнено более 1000 трансплантаций больным с различными формами РС и получены впечатляющие результаты длительного положительного эффекта трансплантации. Как показывает международный опыт клинических исследований, ВИСТ+ АТГСК позволяет полностью остановить прогрессирование заболевания у большинства пациентов с РС. Из 183 больных РС, внесенных в регистр EBMT с 1995 по 2004 гг., у 63% после АТГСК наблюдалось устойчивое улучшение или стабилизация в течении заболевания [6, 9]. Таким образом, международные результаты применения ВИСТ+ АТГСК у больных РС продемонстрировали, что этот подход является самым мощным иммуносупрессивным и противовоспалительным методом лечения. В России впервые данный вид терапии проведен в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 1999 году [4]. В этом же году Российской кооперативной группой клеточной терапии инициировано проспективное многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности ВИСТ+ АТГСК при РС, в котором приняли участие 6 крупных медицинских центров России [6]. Имеющиеся данные подтверждают результаты зарубежных коллег об эффективности ВИСТ+ АТГСК у больных с разными формами и стадиями РС. Однако недостатком данной терапии являются серьезные побочные эффекты, в частности, инфекции, которые обусловлены подавлением иммунитета, что может, при отсутствии адекватной терапии, угрожать жизни больного. Приобретение достаточного опыта в проведении трансплантации привело к значительному снижению частоты смертельных исходов, связанных с высокодозной химиотерапией. В настоящее время риск смертельного исхода не превышает 3%. В значительной степени этот риск зависит от степени тяжести заболевания на момент трансплантации, источника стволовых клеток, режима химиотерапии, возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний [7].

**Цель исследования:** анализ долгосрочной эффективности высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) при длительном наблюдении (более 20 лет) двух пациентов с рассеянным склерозом.

**Материалы и методы.** Исследование осуществлялось путём длительного динамического наблюдения изменения неврологического статуса по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale), регистрации обострений заболевания и контроля результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

**Результаты.** Двум пациенткам с РС была выполнена ВИСТ с АТГСК в клинике гематологии и клинической иммунологии (факультетской терапии) совместно с кафедрой нервных болезней ВМЕА в 1999-



2000 годах. Пациентка Ф., 1964 г. рождения, дебют РС отмечен в 1995 году в виде ретроульбарного неврита. ВИСТ с АТГСК выполнена в 1999 году, на момент начала терапии балл EDSS – 5,5 баллов. После перенесенной терапии в течение года отмечалось умеренное, но отчетливое улучшение состояния с снижением степени тяжести (балл EDSS 5,0). В дальнейшем, в течение 8 лет не отмечалось обострений и нарастания неврологического дефицита. С 2008 по 2013 год было зарегистрировано некоторое постепенное ухудшение состояния (ограничение дистанции ходьбы с увеличением EDSS до 5,5 баллов). В 2013 году – падение, перелом лонной кости с развитием хронического болевого синдрома. С 2013 по настоящее время отмечено снижение самостоятельной ходьбы до 20-25 метров (балл EDSS 6,5), обусловленное сопутствующим ортопедическим заболеванием (сколиозом с болевым синдромом), без признаков клинических обострений РС. МРТ, проводившаяся в динамике 1 раз в год, показала отсутствие воспаления с отсутствием новых очагов и накопления контраста в старых очагах [1]. Пациентка Ш., 1979 г. рождения, дебют РС в 1998 году в виде шаткости походки и головокружения. В последующем отмечено агрессивное течение заболевания с быстрым нарастанием EDSS. ВИСТ с АТГСК выполнена в 2000 году, на момент начала терапии балл EDSS составлял 8,0. После перенесенной операции в течение 12 лет отмечался постепенный регресс симптомов (балл EDSS: 2001 год – 4,0; 2009 – 2,0) без клинических обострений заболевания. В 2012 году после перенесенной стрессовой ситуации, в течение трех месяцев, отмечалось увеличение неврологической симптоматики: усиление шаткости, появление головокружений. С 2013 года по настоящее время ухудшения состояния и нарастания неврологического дефицита не отмечается (EDSS 1,5). МРТ в динамике: 2012 год – появление 1 нового очага (что при ретроспективном анализе поставлено под сомнение), без накопления контраста, 2016 год – отсутствие новых очаговых изменений, накопление контраста в старых очагах не выявлено [8].

**Выводы.** Таким образом, в результате проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых кровяных клеток зафиксирована рекордная по длительности двадцатилетняя ремиссия без применения какого-либо дополнительного лечения. Отсутствие достоверных новых очагов и накопления контраста свидетельствует о том, что данная терапия практически полностью подавила воспалительный процесс и существенно замедлила прогнозируемую инвалидизацию, наблюдаемую при стандартной терапии. Тем не менее, значительный уровень побочных эффектов в процессе проведения самой высокодозной иммуносупрессивной терапии требует дальнейшего наблюдения для оценки уровня безопасности данной терапии.

#### Литература:

1. Бисага, Г.Н. Отдаленные результаты наблюдения больной с рассеянным склерозом после перенесенной высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых кровяных клеток. Анализ клинического случая / Г.Н. Бисага, М.М. Одинак, А.В. Новицкий [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119, №5. – С.37.
2. Новик, А.А. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови / А.А. Новик, А.Н. Богданов. – СПб.: ВМедА, 2001. – 168 с.
3. Новик, А.А. Три стратегии аутологичной трансплантации стволовых кровяных клеток при рассеянном склерозе / А.А. Новик, А.Н. Кузнецов, В.Я. Мельниченко // Сборник докладов Международного симпозиума «Трансплантация стволовых кровяных клеток при рассеянном склерозе». – 2009. – С.69-71.
4. Одинак, М.М. Нервные болезни / М.М. Одинак. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 526 с.
5. Одинак, М.М. Аутологичная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток при боковом амиотрофическом склерозе и рассеянном склерозе / М.М. Одинак, Г.Н. Бисага, А.В. Новицкий, В.В. Тыренко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – №3(27). – С.38-42.
6. Шевченко, Ю.Л. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией кровяных стволовых клеток при рассеянном склерозе: международный и отечественный опыт / Ю.Л. Шевченко, А.А. Новик, А.Н. Кузнецов [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2012. – №1 (47). – С.147-150.
7. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз: Руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 280 с.
8. Novik, A.A. Clinical and quality of life responses to high-dose chemotherapy plus autologous stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: two case reports / A.A. Novik, T.I. Ionova, G.N. Bisaga [et al.] // Cytotherapy. – 2005. – Vol.4, №1. – P.363-367.
9. Muraro, P.A. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis / P.A. Muraro, M. Pasquini, H.L. Atkins [et al.] // JAMA Neurol. – 2017. – Vol.74, №4. – P.459-469.

**Сербин А.Н.<sup>1</sup>(7655-3133)**

#### СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ Rh-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Ак. Лебедева, д.6

**Резюме.** К наиболее актуальным Rh-негативным миелопролиферативным новообразованиям (МПН) относят: истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Тромбы и тромбоэмболии в настоящее время остаются основной причиной инвалидизации и летальности при МПН. Большинство современных методов специфической циторедуктивной терапии при МПН не оказывает существенного влияния на частоту тромботических осложнений, а в ряде случаев может даже способствовать их развитию. Поэтому наиболее эффективным направлением профилактики остается применение антитромботической, прежде всего антиагрегантной, терапии. В настоящее время все большее распространение получают различные антикоагулянты. Для их внедрения в гематологическую практику необходимо четкое понимание формирования специфических механизмов патологического тромбообразования при МПН. В этих целях нами проведен анализ болезней-специфичных патогенетических механизмов "тромбофилии" при различных Rh-негативных МПН.

**Ключевые слова:** Rh-негативные миелопролиферативные новообразования, МПН, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, тромбоз, тромбоэмболия.