

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.832-004.2-08
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2013.08033>
ISSN – 2073-8137

РЕФРАКТЕРНЫЕ ФОРМЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС У ДЕТЕЙ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

К. И. Киргизов^{1,2}, Э. Ю. Волкова¹, С. В. Пиляя¹, В. В. Константинова¹, С. Ю. Шульга¹,
О. Л. Благонравова¹, Р. Ц. Бембеева³, Е. В. Скоробогатова¹

¹ Российская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

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

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

Мультидисциплинарные команды (МК) специалистов в настоящее время являются передовым способом решения самых сложных клинических и научных задач в различных областях медицины. В педиатрии наибольшее распространение МК получили в детской гематологии-онкологии, реконструктивной хирургии. В настоящий момент подобное направление

организации работы начинает развиваться и в других разделах медицинской науки и практики. При этом наиболее важным аспектом взаимодействия является еженедельное обсуждение пациентов в рамках МК и неформальный подход к встречам команды с подготовкой доклада о пациентах.

Аутоиммунные заболевания (АЗ) – это группа разнородных по клиническим проявлениям заболеваний, развивающихся вследствие патологической выработки аутоантител (ААТ) против здоровых, нормальных тканей организма, приводящих к развитию аутоиммунного воспаления. АЗ представляют одну из основных современных медицинских проблем. Число больных с АЗ в последние годы продолжает увеличиваться [6].

В данной работе рассмотрены аутоиммунные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) – рассеянный склероз (РС) и оптикомиелит Девика (ОД) и представлен пример работы МК, составленной из врачей – детских неврологов, гематологов, специалистов лабораторной и инструментальной диагностики, а также специалистов, занимающихся заготовкой гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для лечения данных заболеваний.

Рассеянный склероз – хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС с многоочаговым поражением головного и спинного мозга, протекающее с обострениями, ремиссиями или прогрессирующе. В основном страдают люди молодого возраста (20–40 лет), детский РС встречается в 5–10 % случаев. Большинство пациентов с детским РС имеют рецидивирующе-ремиттирующую форму заболевания (РРС) и менее 3 % имеют первично-прогрессирующий РС [14].

В терапии аутоиммунных заболеваний ЦНС ключевую роль играет своевременное назначение адекватной терапии. Для патогенетическо-

Киргизов Кирилл Игоревич,
врач отделения трансплантации костного мозга
Российской детской клинической больницы, Москва,
научный сотрудник Федерального научно-клинического
центра детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Д. Рогачева, Москва;
тел.: 8(495)9369023; e-mail: kirgiz-off@yandex.ru

Волкова Элли Юрьевна,
врач отделения психоневрологии-1
Российской детской клинической больницы, Москва;
тел.: 8(495)9369235; e-mail: ellivolk@yandex.ru

Пиляя Сергей Варденович,
заведующий отделением психоневрологии-1
Российской детской клинической больницы, Москва;
тел.: 8(495)9369235; e-mail: kirgiz-off@yandex.ru

Константинова Вероника Владиковна,
врач отделения трансплантации костного мозга
Российской детской клинической больницы, Москва;
тел.: 8(495)9369023; e-mail: veronika_md@mail.ru

Шульга Светлана Юрьевна,
врач отделения трансплантации костного мозга
Российской детской клинической больницы, Москва;
тел.: 8(495)9369023; e-mail: svetik_shulga@mail.ru

Благонравова Оксана Леонидовна,
врач отделения трансплантации костного мозга
Российской детской клинической больницы, Москва;
тел.: 8(495)9369023; e-mail: bla-oksana@yandex.ru

Бембеева Раиса Цеденкаевна,
доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического
факультета Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Москва
тел.: 8(495)9369439; e-mail: dr.bembееva@yandex.ru

Скоробогатова Елена Владимировна,
доктор медицинских наук, заведующая отделением
трансплантации костного мозга
Российской детской клинической больницы, Москва;
тел.: 8(495)9369023; e-mail: skorobog.e@mail.ru

го лечения РС применяют препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). Доказанная эффективность, безопасность и переносимость интерферона-бета (IFN β) и глатирамера ацетат (ГА) стали основой для начального лечения пациентов с РРС [1, 3]. Однако несмотря на успехи иммуномодулирующей терапии при РРС, вопрос о лечении больных с тяжелыми формами РС, в особенности с рефрактерными вариантами, остается открытым. Возникает необходимость более тщательного анализа рисков и преимуществ альтернативных способов лечения, когда препараты 1-й и 2-й линий неэффективны [4, 5].

В настоящее время накоплен опыт проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (Ауто-ТГСК) при рефрактерных формах рассеянного склероза. Как правило, это пациенты со вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) [4, 5, 8]. Метод показал свою эффективность и безопасность при применении иммуноаблативного режима химиотерапии, который позволяет сократить период аплазии гемопоэза. Современным стандартом проведения трансплантаций при РС является использование немиелоаблативного режима химиотерапии (циклофосфан + антицитостатический глобулин (АТГ), что 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 BEAM в рандомизированных исследованиях [8].

Универсальным методом определения тяжести больных с РС является расширенная шкала оценки инвалидизации (EDSS – Expanded disability status scale), где пациент с оценкой в 1 балл имеет минимальные проявления заболевания, а 10 баллов означают смерть, связанную с рассеянным склерозом [10].

По данным международных источников, при использовании немиелоаблативных режимов химиотерапии у большинства пациентов можно добиться стабилизации неврологического статуса, а в 65–85 % случаев – улучшения при оценке по шкале EDSS (максимально – на 7 баллов, медиана – 3,5) МРТ-картины. Осложнения во время трансплантации были зафиксированы у 40 % пациентов, однако они были обусловлены нейтропенией (фебрильная нейтропения и т. д.) [11, 15].

Как показал анализ эффективности ТГСК при РС рабочей группы в области изучения аутоиммунных заболеваний Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (EBMT), наиболее эффективным является проведение

высокодозной химиотерапии с последующей Ауто-ТГСК у пациентов, отвечающих критериям терапии, но с оценкой по шкале EDSS не более 4,0 баллов. В данном случае обеспечивается максимальная эффективность лечения, выражающаяся в минимальных остаточных признаках инвалидизации и длительной ремиссии.

С 1999 года в России проводится исследование эффективности Ауто-ТГСК при РС, которое включает 6 центров, где осуществлено 180 трансплантаций [2]. Однако ни один из этих центров не занимается лечением пациентов до 18 лет, несмотря на то, что злокачественные формы РС встречаются у детей и подростков.

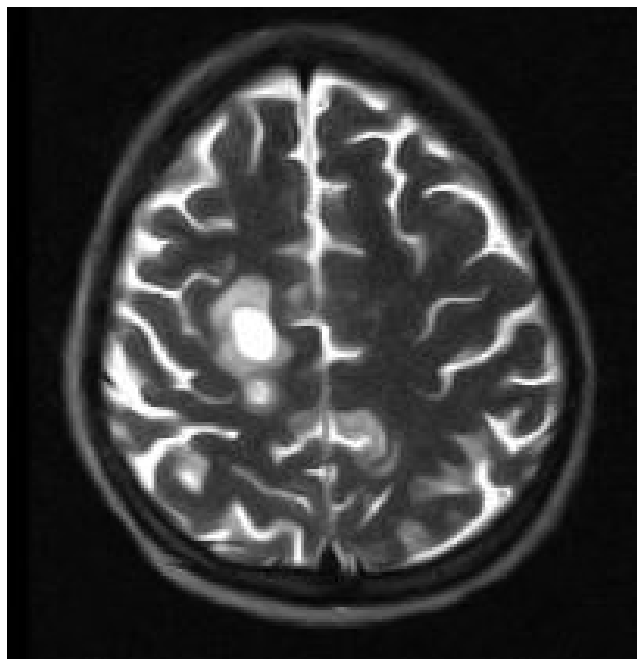
В настоящее время на базе Российской детской клинической больницы, Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева и Российского национального исследовательского университета им. Н. И. Пирогова осуществляется трехсторонний клинко-лабораторный протокол по применению высокодозной химиотерапии с последующей Ауто-ТГСК у детей с рефрактерными формами РС. Его проведение невозможно без работы МК.

Целью данного протокола является оценка эффективности высокодозной терапии с последующей Ауто-ТГСК в случае рефрактерного течения РС у детей с последующим длительным периодом наблюдения на основе работы МК.

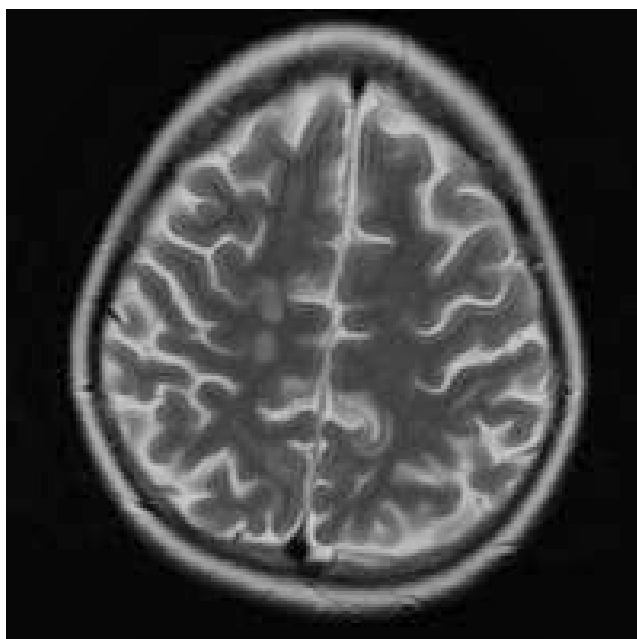
В настоящее время терапию по данному протоколу получили 9 больных РС. Средний возраст пациентов на момент ТГСК составил $16 \pm 0,3$ лет. Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла $3,3 \pm 0,2$ года. Всем пациентам в период обострения проводилось лечение высокими дозами кортикостероидов, препаратами IFN β , плазмаферезом, но отмечена резистентность к проводимой терапии, прогрессирование болезни, приведшие к выраженной инвалидизации. Средняя EDSS на момент начала терапии по протоколу – $6,16 \pm 0,2$ балла. Все пациенты, включенные в протокол, имели выраженные изменения по данным МРТ головного и спинного мозга. Ряд больных на момент начала терапии находились в очень тяжелом состоянии. Так, 2-й пациент находился в критическом состоянии с оценкой по шкале EDSS 9,0 баллов с клиникой дыхательной недостаточности, тетраплегией и бульбарным синдромом. Данные нейровизуализации представлены на рисунках 1 и 2.

Терапию проводили в несколько этапов. После выполнения всех диагностических мероприятий пациентам выполнялась мобилизация стволовых клеток периферической крови: назначался препарат циклофосфамид 2 г/м^2 с последующим введением Г-КСФ. Перед Ауто-ТГСК в режим химиотерапии были

включены препараты циклофосфамид суммарной дозой (СД) 200 мг/кг, разделенной на 4 эквивалентные дозы на дни -5, -4, -3, -2, перед Ауто-ТГСК, АТГАМ 160 мг/кг или аналог в 4 эквивалентных дозах на дни -2, -1, +1, +2. Реинфузия гемопоэтических стволовых клеток проводилась на день 0. Стимуляция гемопоэза Г-КСФ – с +5 дня. В раннем периоде после проведения Ауто-ТГСК у пациентов не отмечалось выраженных осложнений.

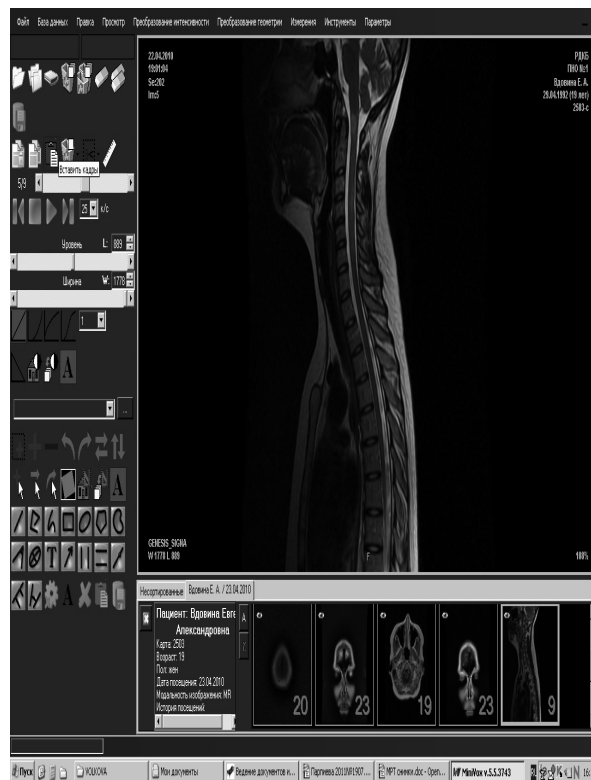


А



Б

Рис. 1. Пациент 2, 17 лет. МРТ головного мозга. Визуализируются множественные очаги демиелинизации, определяющиеся в T2 режиме до Ауто-ТГСК (А) и их крайне выраженное сокращение на +60 день (Б)



А



Б

Рис. 2. Пациент 2, 17 лет. МРТ спинного мозга. Множественные выраженные очаги демиелинизации на уровнях С1, С6, Th2, Th5 в режиме T2 до трансплантации (А) и их значительное сокращение на +60 день (Б)

Все пациенты, включенные в протокол, обсуждались на встречах МК, регулярно осматривались участниками команды. В план обязательного обследования были включены следующие компоненты: 1) всесторонняя клиническая оценка общесоматического и неврологического статуса; 2) МРТ головного и спинного мозга с введением контрастного препарата; 3) субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови с оценкой уровня Т-регуляторов; 4) контроль токсичности проводимой терапии. Данные диагностические мероприятия проводились согласно протоколу на +30 и +60 дни, затем через 3 и 6 месяцев. При удовлетворительной картине далее обследование проводилось каждые 6 месяцев.

Для всесторонней оценки статуса пациентов по представленному выше плану результаты регулярно представлялись на МК, что позволило не только получить объективные данные обследований, но и обсудить их в кругу профессионалов с последующим определением оптимальной тактики дальнейшего ведения.

У ряда пациентов отмечалось быстрое улучшение по неврологическому статусу – уже в раннем посттрансплантационном периоде. Максимальный уровень улучшения оценки по шкале EDSS составил 5,5 балла (среднее $2,7 \pm 0,1$ балла). У пациентов 4 и 6 отмечалось снижение EDSS до 1 балла с минимальными признаками проявлений РС. При этом период наблюдения составил 6–40 месяцев (рис. 3). Рисунок показывает важность своевременной ТГСК. Пациенты, отмеченные знаком «*» поступили на ТГСК с длительным анамнезом рефрактерного течения РС, а после ТГСК ответ на терапию был хуже, чем в группе своевременно трансплантированных детей. Все пациенты находятся в ремиссии за исключением пациента 5, у которого развилось клинкорентгенологическое обострение с ухудшением оценки по шкале EDSS.

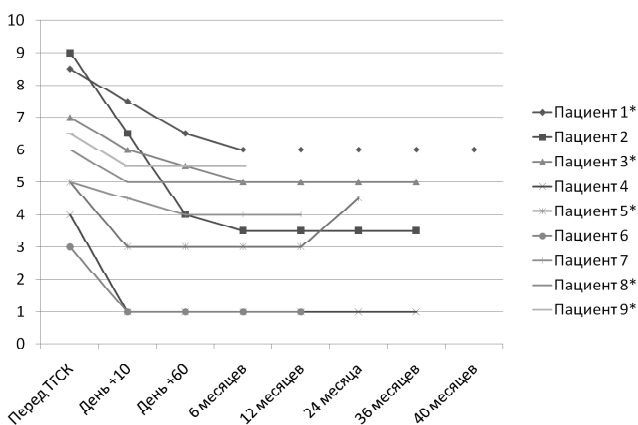


Рис. 3. Клиническая оценка динамики состояния пациентов по шкале EDSS в зависимости от дня относительно Ауто-ТГСК

При оценке иммунофенотипирования уровень Т-регуляторных клеток был сравнительно низким относительно нормы до трансплантации. После иммунореконституции отмечался 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 и, реже, головной мозг. Частота встречаемости ОД ниже, чем в случае с РС, поэтому количество работ, описывающих лечение данной патологии, значительно меньше. Течение заболевания имеет более злокачественный характер, чем РС, и приводит к выраженной инвалидизации и смерти [13].

Обычно лечение ОД заключается в применении иммуносупрессивных агентов – азатиоприна, митоксантрона и микофенолата мофетила. В настоящее время все большее внимание уделяется применению таргетной иммуносупрессивной терапии, в частности ритуксимаба, который является моноклональным антителом к CD20+ клеткам [11].

Таргетная терапия при оптикомиелите Девика (ОД) позволяет элиминировать аутоиммунное воспаление и, тем самым, обеспечивает длительную ремиссию заболевания. В ретроспективном исследовании у взрослых была показана эффективность ритуксимаба после безуспешного применения иммуносупрессивных препаратов – гормонов, азатиоприна, митоксантрона, интерферона-бета с ремиссией (клинической и рентгенологической) у 80 % пациентов [9].

Для поддержания ремиссии и продления безрецидивного периода после ритуксимаба используется микофенолата мофетил в течение длительного времени.

В детской гематологии-онкологии при поражении ЦНС при В-клеточных лимфомах наряду с внутривенным успешно применяется эндолумбальное введение ритуксимаба. Используется метод аллогенной трансплантации от родственного (при исключении у него ОД) или неродственного донора.

Представлены 2 пациента, получавшие терапию по поводу ОД.

Пациент 1 – девочка 16 лет с длительным анамнезом заболевания, рефрактерного к иммуносупрессивной терапии. В неврологической симптоматике преобладали двигательные нарушения и выраженное снижение остроты зрения.

В связи с продолжающимся, по данным иммунофенотипирования и МРТ, прогрессированием основного заболевания, ребенку было решено провести курс терапии препаратом

ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю общим числом 4 введения. На фоне введения препарата отмечалась положительная динамика как со стороны клинической картины, сопряженной с восстановлением 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.

Таблица 1

Динамика уровня лимфоцитов в периферической крови и ликворе у пациента 1 до и после первого введения ритуксимаба (%)

Уровень лимфоцитов	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
В периферической крови	Т-клетки	87	Т-клетки	89	Т-клетки	88
	В-клетки	8	В-клетки	3	В-клетки	0
В ликворе	Т-клетки	49	Т-клетки	-	Т-клетки	55,6
	В-клетки	28	В-клетки	-	В-клетки	3,7

Через 12 месяцев после завершения терапии ритуксимабом отмечалась отрицательная динамика в виде накопления 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 оптимизации терапии была разработана схема с инфузией ритуксимаба в дозировке 375 мг/м² 1 раз в 2 недели с обязательным интратекальным введением 15 мг препарата в комбинации с дексаметазоном в день внутривенной терапии. На +25 день от первого введения препарата отмечалась выраженная положительная динамика по данным МРТ с полным отсутствием накопления контрастного препарата. Для дальнейшего ведения пациента была избрана тактика с назначением длительного приема микофенолата мофетила. На фоне данной терапии пациент сохраняет ремиссию по основному заболеванию.

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 лечения препаратом ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю общим числом 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 не отмечалось на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 2

Динамика уровня лимфоцитов в периферической крови и ликворе у пациента 2 до и после первого введения ритуксимаба (%)

Уровень лимфоцитов	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
В периферической крови	Т-клетки	74	Т-клетки	83	Т-клетки	87
	В-клетки	10	В-клетки	4	В-клетки	0
В ликворе	Т-клетки	62	Т-клетки	-	Т-клетки	64
	В-клетки	26	В-клетки	-	В-клетки	2,1

Через 12 месяцев после проведения терапии ритуксимабом отмечалась отрицательная динамика в виде ухудшения клинической картины с признаками реконституции по В-лимфоцитарному звену в периферической крови до 12 % от общего числа лимфоцитов и отрицательная динамика по данным МРТ.

Пациент нуждался в введении ритуксимаба в дозировке 375 мг/м² 1 раз в 2 недели с обязательным интратекальным введением 15 мг препарата. После 2-кратного внутривенного и интратекального введения ритуксимаба (на +26 день от первого введения) отмечалась положительная клиническая динамика, но по данным МРТ сохранялось накопление контрастного препарата, хотя объем зон патологического накопления уменьшился. Несмотря на проводимую терапию, у пациентки развилось очередное обострение. Учитывая значимое ухудшение неврологической симптоматики с развитием спастической тетраплегии, по жизненным показанием была выполнена аллогенная родственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Алло-ТГСК). Режим химиотерапии: треосульфат 42 гр/м², флударабин 150 мг/м², ритуксимаб 375 мг/м². Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» проводилась с помощью циклоспорина и метотрексата. Значимых осложнений в рамках выполненной трансплантации зафиксировано не было. При оценке неврологического статуса на +380 день от Алло-ТГСК отмечалась выраженная положительная динамика – восстановление двигательной активности – ходит без поддержки. Данные показатели достигнуты на фоне полной иммунорекогнитуции пациента.

Таким образом, введение ритуксимаба у пациентов с ОД позволило добиться быстрого положительного клинического эффекта при относительно невысоком уровне токсичности терапии. Ремиссия по основному заболеванию сохраняется в течение всего времени эффективного действия препарата (от 6 до 12 месяцев), что подтверждается данными клинического обследования, показателями иммунофенотипирования периферической крови и ликвора, а также МРТ с контрастным препаратом. Однако ритуксимаб не может применяться у пациентов постоянно в связи высоким риском инфекционных осложнений и развития онкологических заболеваний. В подобных условиях эффективным способом поддержания длительной ремиссии представляется микофенолата мофетил, а методом радикальной терапии – Алло-ТГСК.

Заключение. Высокодозная химиотерапия с последующей Ауто-ТГСК является эффективным методом купирования аутоиммунной воспалительной реакции при рефрактерном течении РС. Проведение своевременной Ауто-ТГСК способствует минимизации уровня инвалидизации и значительно улучшает качество жизни пациентов. В ряде случаев данный метод является жизнесохраняющим. Одним из серьезных факторов успеха является терапия данных

пациентов с привлечением МК, что обеспечивает длительный наблюдательный период с контролем заболевания по всем основным параметрам. В ряде случаев именно этот стандарт терапии, принятый к международному использованию, является вариантом лечения данных пациентов. Применение ГСК обусловлено необходимостью поддержки гемопоэза и скорейшего выхода из состояния аплазии кроветворения, основным эффектом при данных состояниях обусловлен действием цитостатических и таргетных препаратов.

Проведение таргетной терапии является эффективным способом элиминации аутоиммунного воспалительного процесса при ОД. Данная методика является безопасной и эффективной при соблюдении декретированных сроков наблюдения и строгих правил ведения больных. Радикальным методом терапии при данном крайне рефрактерном заболевании является Алло-ТГСК, а микофенолата мофетил – препаратом выбора для поддержания длительной ремиссии.

РС и ОД являются крайне гетерогенными заболеваниями, требуют индивидуального подхода к терапии и применения наиболее современных диагностических и терапевтических методик на базе многопрофильных центров с возможностью организации МК.

Литература

1. Бембеева, Р. Ц. Демиелинизирующие заболевания детского возраста: стратегия диагностики и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Бембеева Р. Ц. – М., 2007. – 24 с.
2. Шевченко, Ю. Л. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования российской кооперативной группы клеточной терапии / Ю. Л. Шевченко, А. А. Новик, А. И. Кузнецов [и др.] // Неврологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 34–38.
3. Banwell, B. Safety and tolerability of interferon beta 1-b in pediatric multiple sclerosis / B. Banwell, A.T. Reder, L. Krupp // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – P. 472–476.
4. Burt, R. K. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis / R. K. Burt, B. Cohen, J. Rose [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2005. – Vol. 62. – P. 860–864.
5. Burt, R. K. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study / R. K. Burt, Y. Loh, B. Cohen et al. // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 244–253.
6. Frohman, E. M. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis / E. M. Frohman, M. K. Racke, C. S. Raine // *N. Engl. J. Med*. – 2006. – Vol. 354. – P. 942–955.
7. Greco, R. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in refractory neuromyelitis optica spectrum disorders / R. Greco, A. Bondanza, M. Carbone et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2012. – Vol. 47. – P. 228–229.
8. Hamerschlak, N. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG / N. Hamerschlak, M. Rodrigues, D. A. Moraes [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2009. – Vol. 45. – P. 239–248.
9. Jacob, A. Treatment of Neuromyelitis Optica with Rituximab / A. Jacob, B. Weinschenker, I. Violich et al. // *Arch. Neurol*. – 2011. – Vol. 65. – P. 1443–1448.
10. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J. F. Kurtzke // *Neurology*. – 1983. – Vol. 33. – P. 1444–1452.
11. Marjanovic, Z. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases: an extended analysis of the EBMT database 1996-2011 / Z. Marjanovic, J. Snowden, M. Badoglio et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2012. – Vol. 47. – P. 224–225.
12. Novik, A. Three Strategies of Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis / A. Novik, A. Kuznetsov, V. Melnichenko et al. // *International Symposium «Stem Cell Transplantation in Multiple sclerosis» Key-Note Lectures Book*. – 2009. – P. 60–71.
13. Papeix, C. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica / C. Papeix, J. S. Vidal, J. de Seze // *Mult. Scler*. – 2007. – Vol. 13. – P. 256–259.
14. Pohl, D. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants / D. Pohl, B. Waubant, B. Banwell, B. Chabas // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68, № 16. – P. 54–65.
15. Roccatagliata, L. The long-term effect of AHSCT on MRI measures of MS evolution: a five-year follow-up study / L. Roccatagliata, M. Rocca, P. Valsasina // *Mult. Scler*. – 2007. – Vol. 13. – P. 1068–1070.
16. Schneider-Hohendorf, T. Regulatory T cells exhibit enhanced migratory characteristics, a feature impaired in patients with multiple sclerosis / T. Schneider-Hohendorf, M. P. Stenner, C. Weidenfeller et al. // *Eur. J. Immunol*. – 2010. – Vol. 40. – № 12. – P. 3581–3590.

References

1. Bembееva R. C. Demielinizirujushhie zabolevaniya detsko-vo zrazasta: strategija diagnostiki i lechenija. – Moscow: avtoreferat dis... doct. med. nauk; 2007. 24 p.
2. Shevchenko Ju. L., Novik A. A., Kuznetsov A. I., Afanas'ev B. V., Lisukov I. A., Kozlov V. A., [i dr.]. *Nevrologicheskij zhurnal. – Neurological journal. – 2008;2:34-38.*
3. Banwell B., Reder A.T., Krupp L. *Neurology.* 2006; 66:472-476.
4. Burt R.K., Cohen B., Rose J., Petersen F., Oyama Y. [et al.] *Arch of Neurology.* 2005;62:860-864.
5. Burt R.K., Loh Y., Cohen B., Stefosky D., Balabanov R., Katsamakis G., Oyama Y., Russell E.J. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):244-253.
6. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:942-955.
7. Greco R., Bondanza A., Carbone M., Lupo M., Vago L. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:228-229.
8. Hamerschlak N., Rodrigues M., Moraes D.A., Oliveira M.C., Stracieri A.B. [et al.]. *Bone Marrow Transplant.* 2009;45:239-248.
9. Jacob A., Weinshenker B., Violich I., McLinskey N., Krupp L. *Arch. Neurol.* 2011;65(11):1443-1448.
10. Kurtzke J.F. *Neurology.* 1983;33:1444-1452.
11. Marjanovic Z., Snowden J., Badoglio M., Saccardi R., Farge D. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:224-225.
12. Novik A., Kuznetsov A., Melnichenko V., Fedorenko D., Ionova T., Kurbatova K. International Symposium «Stem Cell Transplantation in Multiple sclerosis». – Moscow; 2009. P. 60-71.
13. Papeix C., Vidal J.S., de Seze J. *Mult. Scler.* 2007;13(2):256-259.
14. Pohl D., Waubant B., Banwell B., Chabas B. *Neurology.* 2007;68(16):54-65.
15. Roccatagliata L., Rocca M., Valsasina P. *Mult. Scler.* 2007;13:1068-1070.
16. Schneider-Hohendorf T., Stenner M.P., Weidenfeller C., Zozulya A.L., Simon O.J., Schwab N., Wiendl H. *Eur. J. Immunol.* 2010;40(12):3581-3590.

**РЕФРАКТЕРНЫЕ ФОРМЫ
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС
У ДЕТЕЙ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ПОДХОД К ТЕРАПИИ**

К. И. КИРГИЗОВ, Э. Ю. ВОЛКОВА,
С. В. ПИЛИЯ, В. В. КОНСТАНТИНОВА,
С. Ю. ШУЛЬГА, О. Л. БЛАГОНРАВОВА,
Р. Ц. БЕМБЕЕВА, Е. В. СКОРОБОГАТОВА

Представлен уникальный опыт работы мультидисциплинарной команды для проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с тяжелыми рефрактерными формами рассеянного склероза, комбинированной системной и интратекальной таргетной терапии с длительной иммуносупрессией в случае заболевания оптикомиелитом Девика. У детей с рассеянным склерозом после проведения терапии циклофосфамидом в комбинации с антитимоцитарным глобулином отмечается быстрая стабилизация состояния и длительная (период наблюдения 6–40 месяцев) клинико-рентгенологическая и иммунофенотипическая ремиссия с 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. Большинство пациентов находятся в ремиссии по данным клинико-диагностического обследования. Проведение данного вида терапии возможно только при мультидисциплинарном подходе с включением в команду не только врачей отделения трансплантации костного мозга, но и детских психоневрологов, специалистов лабораторной и лучевой диагностики.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптикомиелит Девика, дети, высокодозная химиотерапия, таргетная терапия, мультидисциплинарный подход

**REFRACTORY FORMS
OF CHILDREN WITH CNS
AUTOIMMUNE DISEASES:
MULTIDISCIPLINARY THERAPY APPROACH**

KIRGIZOV K. I., VOLKOVA E. YU.,
PILIYA S. V., KONSTANTINOVA V. V.,
SHULGA S. YU., BLAGONRAVOVA O. L.,
BEMBEYEVA R. C., SKOROBOGATOVA E. V.

This article is dedicated to the unique experience of multidisciplinary team in high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in children with severe refractory multiple sclerosis (MS), and also combined systemic and intrathecal target therapy with prolonged immunosuppression in cases of neuromyelitis optica (NMO). Treatment of MS using combination of cyclophosphamide and antithymocyte globulin resulted in quick clinical stabilization and long-term (follow-up 6–40 months) clinical and radiological remission with positive dynamics according to the Expanded Disability Status Scale. In the patients with NMO target therapy with Rituximab allowed to achieve apparent improvement without side effects. According to the data of clinical observation most patients are now in remission. Multidisciplinary approach requires multidisciplinary team including not only of specialists in bone marrow transplantation, but also neurologists, specialists in laboratory and radiological diagnostics.

Key words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, children, high-dose chemotherapy, target therapy, multidisciplinary approach