



© 2021 Коллектив авторов, 2021  
УДК 616.832-004.2-08 : 612.119-089.843] : 612.017.1.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОД (обзор литературы)

Поступила в редакцию 24.12.2021 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

### Резюме

В мире отмечается рост заболеваемости рассеянным склерозом. Лишь в половине случаев стандартная терапия позволяет на непродолжительное время добиваться контроля над этим заболеванием. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток является перспективным и эффективным методом лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе рассеянного склероза. За последние 20 лет достигнут прогресс в понимании иммунных механизмов метода. Значимо уменьшена частота и выраженность нежелательных явлений терапии за счет снижения интенсивности режимов кондиционирования. Целью настоящего обзора является анализ научных публикаций, посвященных эффективности метода, данных по выбору оптимальных условий и критериев его применения при рассеянном склерозе.

**Ключевые слова:** клиническая апробация, высокодозная иммуносупрессивная терапия, рассеянный склероз, гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, иммунотерапия, аферез, мобилизация

**Для цитирования:** Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д., Скоромец А. А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(4):9–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.

\* **Автор для связи:** Алексей Юрьевич Полушин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [alexpolushin@yandex.ru](mailto:alexpolushin@yandex.ru).

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

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MODERN VIEW OF THE METHOD (review of literature)

Received 24.12.2021; accepted 25.02.2022

### Summary

There is an increase in the incidence of multiple sclerosis in the world. Only in half of the cases, standard therapy allows for a short time to achieve control over this disease. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic stem cells transplantation is a promising and effective method of treating autoimmune diseases, including multiple sclerosis.

sis. Over the past 20 years, progress has been made in understanding the immune mechanisms of the method. At present, the frequency and severity of adverse events of therapy significantly decreased by reducing the intensity of conditioning regimens. The objective of this review was to analyze scientific publications on the effectiveness of the method, and the data on the optimal conditions and criteria for its use in multiple sclerosis.

**Keywords:** clinical approbation, high-dose immunosuppressive therapy, multiple sclerosis, hematopoietic stem cells, transplantation, immunotherapy, apheresis, mobilization

**For citation:** Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Totolyan N. A., Kulagin A. D., Skoromets A. A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):9–21. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.

\* **Corresponding author:** Alexey Yu. Polushin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alexpolushin@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире регистрируется рост заболеваемости рассеянным склерозом (РС) [1–3]. К сожалению, современное лечение, являясь высокочувствительным, лишь в половине случаев позволяет на непродолжительное время добиваться контроля над заболеванием. В связи с этим в европейских странах уже разрабатываются государственные программы по включению в стандарты лечения активного РС метода высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) [4, 5]. В Российской Федерации метод ВИСТ-АТГСК используется при тяжелых аутоиммунных заболеваниях с середины 1990-х гг. [6, 7].

С 2018 г. исследование эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при РС проводилось в качестве программы «Оказания специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток» (ИН 2018-28-1 Минздрава России) [8, 9].

**Целью** настоящего обзора является анализ данных научных публикаций по выбору оптимальных условий и критериев проведения ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе. Информация может быть использована для последующего обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с РС в Российской Федерации.

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

Выполнен анализ и обобщены данные научной литературы по следующим вопросам:

- 1) алгоритм и этапы методики ВИСТ-АТГСК;
- 2) иммунопатогенетическое обоснование ВИСТ-АТГСК при РС;
- 3) клинические исследования ВИСТ-АТГСК при РС;
- 4) режимы кондиционирования при ВИСТ-АТГСК;
- 5) критерии отбора пациентов с РС для ВИСТ-АТГСК.

В анализ включали публикации с высоким уровнем доказательности: публикации результатов рандомизированных и контролируемых экспериментальных и клинико-лабораторных исследований. Также анализировали международные консенсусные рекомендации экспертных групп.

## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ВИСТ-АТГСК

1. **Мобилизация** гемопоэтических стволовых клеток — стимуляция выхода CD34+ -гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) из костного мозга в периферический кровоток с целью последующего афереза. Для стимуляции используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в монорежиме, либо в сочетании с циклофосфамидом (рис. 1). По данным исследований, статистически значимых различий между подобными подходами для последующего безрецидивного течения не выявлено [10]. Также не получено значимых различий при сравнении групп с иммуноселекцией CD34+ -клеток и без нее, что привело к удешевлению технологии [11]. Возраст пациента, индивидуальные особенности функционирования костного мозга, предшествующая терапия являются факторами, которые могут влиять на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.

2. **Аферез** — забор CD34+ -клеток из периферической крови аппаратным способом для последующей криоконсервации. Аферез ГСК может занимать 1–2 дня. Оптимальное количество CD34+ клеток в трансплантате должно быть  $2–5 \cdot 10^6/\text{кг}$  веса реципиента.

3. **Криоконсервация трансплантата** — хранение трансплантата в жидком азоте с добавлением в него криопротектора (диметилсульфоксид) на время перерыва в лечении и проведения режима кондиционирования.

4. **Режим кондиционирования (РК)** — проведение высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с целью деплеции аутореактивных Т- и В-лимфоцитов. Режимы кондиционирования перед АТГСК гетерогенны по интенсивности и длятся от 4 до 7 дней. В ряде работ показана эффективность высокоинтенсивного, миелоаблативного режима с включением циклофосфамида и бусульфана даже у пациентов с прогрессирующими формами РС [12]. Однако применение высокоинтенсивных режимов кондиционирования сопровождается

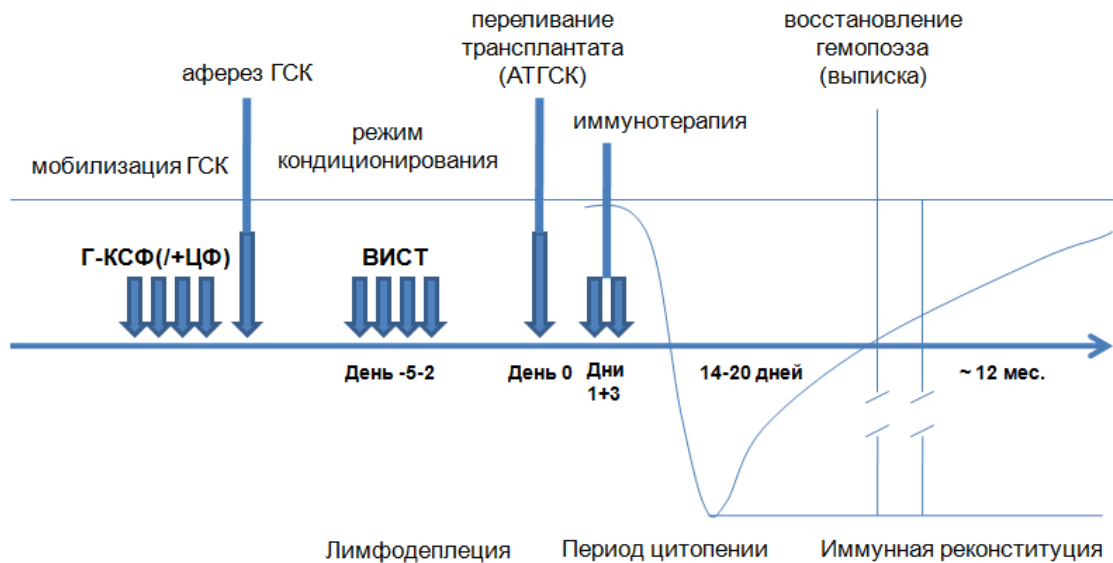


Рис. 1. Этапы ВИСТ-АТГСК: Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ВИСТ – высокодозная иммуносупрессивная терапия; АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЦФ – циклофосфамид

Fig. 1. Stages of HDIT-AHSCT: G-CSF – granulocyte colony stimulating factor; HSC – hematopoietic stem cells; HDIT – high-dose immunosuppressive therapy; AHSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; CPh – cyclophosphamide

неблагоприятным профилем токсичности и может приводить к увеличению ассоциированной с терапией летальности. Использование режимов низкой и средней интенсивности часто не сопровождается значимой токсичностью и демонстрирует высокую эффективность у пациентов с ремиттирующим РС. Вопрос выбора режима кондиционирования при прогрессирующем течении РС остается открытым.

5. АТГСК — размораживание и переливание трансплантата (день 0). Продолжительность процедуры составляет менее получаса. Первичная цель переливания ауто трансплантата — более быстрое восстановление пула наивных иммунокомпетентных клеток и сокращение периода цитопении.

6. *Иммунотерапия* — использование антитимочитарного глобулина (АТГ) для дополнительной деплеции Т-лимфоцитов, содержащихся в трансплантате, и лимфоцитов в циркуляции, выживших после химиотерапии. Кроме того, АТГ обладает иммуномодулирующим действием за счет увеличения экспансии Т-регуляторных клеток, что, в свою очередь, положительно влияет на процессы иммунологической толерантности [13].

7. **Период цитопении** — период низкого уровня клеток крови в циркуляции. Является прогнозируемым осложнением ВИСТ, но не ее целью. На этом этапе в рамках стандартных протоколов проводится сопроводительная противовирусная, антибактериальная и антимикотическая терапия, при необходимости — гемотрансфузионная поддержка.

8. *Период восстановления гемопоэза* — достижение референтных уровней клеток крови, «выход» из цитопении. На этом этапе возможно применение Г-КСФ для сокращения периода цитопении в среднем на 5–7 дней. После устойчивого

восстановления гемопоэза, при уровнях лейкоцитов  $>1 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $>0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $>20 \cdot 10^9/\text{л}$  и отсутствии потребности в трансфузиях компонентов крови, токсических органических, инфекционных и геморрагических осложнений, пациент может быть выписан из стационара.

9. *Консолидация* — возможная терапевтическая опция для поддержания эффекта ВИСТ (например при быстро прогрессирующем РС). Консолидация (поддержка ремиссии) может включать в себя дополнительную иммуносупрессивную терапию и проводится исключительно в рамках внутренних протоколов специализированных центров. На сегодняшний день единый протокол посттрансплантационного ведения пациентов с РС не разработан.

Перечисленные этапы ВИСТ-АТГСК показаны на *рис. 1*.

# ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ВИСТ-АТГС ПРИ РС

Рассеянный склероз — перспективное заболевание для применения метода ВИСТ-АТГСК в связи с тем, что является классическим аутоиммунным заболеванием, связанным с нарушением иммунологической толерантности и цепью иммунопатогенетических событий, направленных против нервной системы, включая этапы распознавания и презентации антигенов, активацию, пролиферацию и дифференцировку клеток адаптивного иммунного ответа. Представление о том, что ГСК при аутоиммунных заболеваниях интактны, а в патологический процесс вовлекаются иммунокомпетентные клетки на ранних этапах дифференцировки, позволило предположить и подтвердить эффектив-

ность аутологичной и сингенной трансплантации костного мозга в экспериментальных моделях при ревматоидном артрите и экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите с использованием иммуноабляции высокодозным циклофосфамидом и тотальным облучением тела (total body irradiation, TBI) [14–16].

Потенциальная эффективность ВИСТ с последующей АТГСК основана на двойном эффекте:

1) элиминация патогенетически значимых аутореактивных Т- и В-лимфоцитов за счет применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей репопуляцией *de novo* «наивных» лимфоцитов из введенного аутоотрансплантата;

2) формирование иммунологической толерантности к специфичным для заболевания антигенам [17–19].

Концепция эффективности ВИСТ-АТГСК основана на ожидаемом достижении иммунной реконституции после глубокой лимфодеплеции и восстановления адекватного баланса между аутореактивными клетками, с одной стороны, и клетками, отвечающими за иммуносупрессию и иммунорегуляцию, — с другой. Ожидаемым эффектом является также достижение длительной иммунологической ауто толерантности. Отсутствие новых очагов активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и клинических рецидивов после ВИСТ-АТГСК у пациентов с агрессивными формами РС коррелирует со снижением циркулирующих в крови субпопуляций клеток с фенотипами Th17 и dpTh1/Th17 [17].

Ввиду интактности стволовых клеток при АИЗ не требуется миелоабляция, что на определенном этапе позволило отказаться от высокоинтенсивных миелоаблативных режимов кондиционирования с сохранением иммуноаблативного действия — тотальной элиминации аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов.

Однако использование немиелоаблативного режима кондиционирования (только ВИСТ) при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите без поддержки гемопоэтических стволовых клеток (непосредственно АТГСК) не приводило к достижению долгосрочной ремиссии, что свидетельствует о возможных иммуномодулирующих эффектах самой АТГСК [20]. Исследования показали, что предполагаемая редиверсификация репертуара клеток (иммунологическая реконституция) может иметь место именно после АТГСК. Непосредственно после реинфузии аутологичных ГСК возможна селективная экспансия небольшого количества аутореактивных клонов Т-лимфоцитов, сохранившихся после проведенного режима кондиционирования. Кроме того, в самом трансплантате также содержится примесь Т-лимфоцитов, которые могут быть компонентом для последующей иммунной реконституции. Иммунотерапия АТГ в первые дни после АТГСК (Д + 1, Д + 2, Д + 3) приводит к допол-

нительной лимфодеплеции и истощению субпопуляций Т-лимфоцитов MAIT (mucosal associated invariant), характеризующихся фенотипом CD8 + и секрецией провоспалительных интерлейкинов IL-17 и интерферона-гамма [21].

Вторая фаза Т-клеточной реконституции начинается в тимусе, где происходит иммунологическое «обучение», дифференцировка и созревание Т-лимфоцитов, после чего «наивные» Т-лимфоциты циркулируют в кровотоке и периферических лимфоидных органах, участвуя в «перезагрузке» иммунной системы. У пациентов без признаков активности заболевания наблюдается ранняя экспансия CD8 + PD-1 + Т-лимфоцитов и инверсия CD4/CD8. В первые месяцы после процедуры происходит расширение репертуара CD8 + - и в меньшей степени CD4 + Т-клеток. Также известно, что аутологичные CD34 + -клетки могут участвовать в дифференцировке GFAP-продуцирующих реактивных астроцитов. Через 1–2 года происходит экспансия наивных CD4 + - и CD8 + Т-лимфоцитов, имеющих тимическое происхождение, с более широким клональным разнообразием. Наблюдается увеличение пула регуляторных CD4 + CD25 + CD127 – FoxP3 + Т-лимфоцитов, способствующих развитию иммунологической толерантности [22].

Изменения происходят и в репертуаре В-клеток. Профиль восстанавливающихся В-лимфоцитов после ВИСТ-АТГСК отличается от В-лимфоцитов до начала терапии. Особенностью реконституции В-клеток является преобладание «наивного» фенотипа (CD27-), тогда как до начала терапии имеет место дисбаланс в сторону провоспалительного профиля. Наблюдается уменьшение секреции провоспалительных цитокинов — ФНО, ИЛ-6, ГМ-КСФ — и увеличение уровня ИЛ-10. Эти изменения способствуют восстановлению иммунологической ауто толерантности, которая может быть долговременной [23]. Изменения в системе адаптивного иммунного ответа сохраняются длительное время уже после периода трансплантации и фазы репопуляции лимфоцитов, подтверждая концепцию иммунной «перезагрузки» [24].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИСТ-АТГСК ПРИ РС

По данным рабочей группы по лечению аутоиммунных заболеваний (Autoimmune Diseases Working Party, ADWP), на сегодняшний день выполнено и официально зарегистрировано в регистре Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) более 3500 АТГСК при АИЗ. При этом более половины ВИСТ-АТГСК — пациентам с РС [25].

Несмотря на накопленный опыт, на сегодняшний день число завершенных клинических исследований ограничено, а полученные в них данные трудны для детального статистического обобщения.



Таблица 1

## Клинические исследования эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе

Table 1

## Clinical studies of the efficacy and safety of HDIT-AHSCT in multiple sclerosis

| КИ                                         | NCT                    | Основная группа   | Группа сравнения        | Фаза |
|--------------------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|------|
| MIST                                       | 00273364               | Су-АТГ            | ПИТРС 2                 | II   |
| BEAT-MS                                    | 04047628               | BEAM-АТГ          | ПИТРС 2                 | III  |
| RAM-MS                                     | 03477500               | Су-АТГ            | Алемтузумаб             | III  |
| HALT-MS                                    | 00288626               | BEAM-АТГ          | ПИТРС 2                 | II   |
| MOST                                       | 03342638               | Су-АТГ + в/в Ig   | —                       | III  |
| COAST                                      | —                      | Су-АТГ            | Алемтузумаб/Окрелизумаб | II   |
| NET-MS                                     | —                      | BEAM-АТГ          | ПИТРС 2 линии           | II   |
| ACTiMuS                                    | 01815632               | Ранняя ВИСТ-АТГСК | Поздняя ВИСТ-АТГСК      | II   |
| Immunoablation and AHSCT for aggressive MS | 01099930               | Bu-Су-АТГ         | ПИТРС                   | II   |
| ASTIMS                                     | EudraCT 2007-000064-24 | BEAM-АТГ          | Митоксантрон            | II   |

Примечание: Bu — Busulfan (Бусульфан); BEAM — Bis-chloroethylnitrosourea (BCNU) (бис-хлорэтилнироз-мочевина), Etoposide (Этопозид), cytosine Arabinoside (Ara-C; Цитозин-арабинозид), Melphalan (мелфалан); Су — Cyclophosphamide (циклофосфамид), АТГ — AntiThymocyte immunoGlobulin (антиtimoцитарный глобулин); ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; NCT — National Clinical Trials (национальные клинические испытания); AHSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation (аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток).

ния из-за гетерогенности групп пациентов, протоколов проведения процедуры и конечных точек исследований (табл. 1).

По данным исследования HALT-MS [26], у пациентов с активной формой рецидивирующе-ремиттирующего РС (PPPC) наблюдалась стойкая клиническая ремиссия в 77 % случаев в течение 5-летнего наблюдения. По результатам исследования ASTIMS [27], количество Т2-очагов уменьшилось у 79 % пациентов в течение 4-летнего наблюдения после ВИСТ-АТГСК. Высокоинтенсивный РК (Bu-Су-АТГ) показал полную клиническую и радиологическую ремиссию у 84 % пациентов при долговременном наблюдении — 6,7 (от 3,9 до 12,7) года [12].

Данные по эффективности ВИСТ-АТГСК по критериям NEDA (No Evidence of Disease Activity) в разных исследованиях представлены в сопоставлении с клиническими исследованиями лекарственной иммунотерапии при РС (рис. 2) [28]. Отсутствие клинических обострений, прогрессирования инвалидизации и активности по данным МРТ (эти три параметра в совокупности составляют оценку NEDA) в течение 3-летнего наблюдения отмечалось у 70–94 % пациентов после ВИСТ-АТГСК в сравнении с 22–48 % на фоне иммуносупрессивной терапии [12, 26, 29, 30] Алемтузумабом (анти-CD52), Окрелизумабом (анти-CD20) и Даклизумабом (анти-CD25) — препаратами моноклональных антител разной направленности, относящихся к группе «высокоэффективной терапии РС» [31–33]. В этой связи интересны данные наиболее активных трансплантационных центров Италии в период с 1996 по

2016 г., где после ВИСТ-АТГСК (протокол BEAM-АТГ) 122 пациентам (59 % — PPPC) 3-летнее безрецидивное течение наблюдалось у 91 % пациентов при PPPC и у 62 % с прогрессирующими типами РС ( $p < 0,001$ ), хотя следует принимать во внимание, что при вторично-прогрессирующем РС клинические обострения регистрируются редко, а при первично-прогрессирующем РС — исключительно редко. По данным одноцентрового исследования G. Mancardi [23], в течение 5 лет от ВИСТ-АТГСК критерий NEDA был соблюден у 72 % больных PPPC и у 55 % больных ВПРС ( $p = 0,07$ ).

Вышеприведенные данные указывают на эффективность ВИСТ-АТГСК, однако прямое сравнение результатов исследования невозможно ввиду разных критериев отбора пациентов, сроков наблюдения и параметров оценки эффективности.

По данным метаанализа J. T. Reston et al. [41], можно говорить о том, что длительность безрецидивного течения РС при режиме кондиционирования средней интенсивности (BEAM/Кармустин) может оказаться выше, чем при использовании РК высокой интенсивности с тотальным облучением тела: 79,4 % (69,9–86,5 %) и 44,6 % (26,5–64,3 %) при длительности наблюдения 6–72 и 6–60 месяцев соответственно.

В исследовании MIST [42] 55 пациентам с РС выполнена ВИСТ-АТГСК, 55 получали терапию ПИТРС. Через год от начала лечения прогрессирование с нарастанием неврологического дефицита по шкале EDSS зарегистрировано лишь у 3 пациентов после ВИСТ-АТГСК и у 34 пациентов на фоне терапии ПИТРС. В группе ВИСТ-АТГСК отмечено

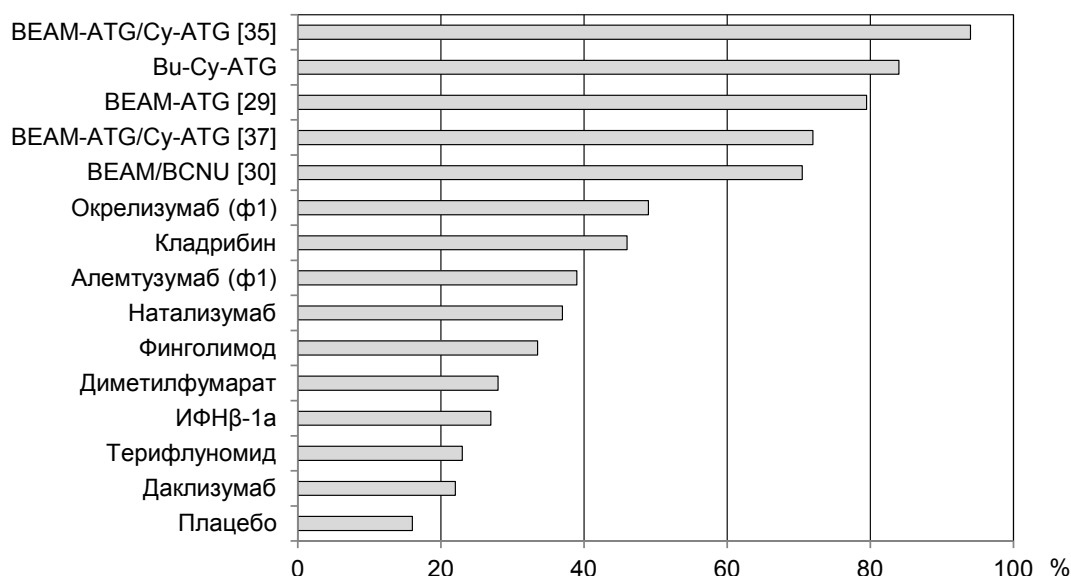


Рис. 2. Эффективность известной терапии при РС по критериям NEDA (% по оси абсцисс). Представлен сравнительный анализ результатов КИ (24 месяца от начала терапии) и ВИСТ-АТГСК (30–80,4 месяца от терапии) [12, 29–32, 34–40]: ф1 – первая фаза исследования; NEDA – отсутствие активности болезни по совокупности параметров обострений, нарастания инвалидизации и активности по данным МРТ; ИФНβ-1a – интерферон-бета-1a

Fig. 2. The efficacy of the known therapy in MS according to the NEDA criteria (% along the abscissa axis). A comparative analysis of the results of CT (24 months from the beginning of therapy) is presented and HDIT-AHSCT (30–80.4 months from the beginning of therapy) [12, 29–32, 34–40]: ф1 – the first phase of the study; NEDA – absence of disease activity according to the parameter part of exacerbations, increase in disability and activity according to MRI data; IFNβ-1a – interferon-beta-1a

улучшение по шкале EDSS на 1,02 (снижение), а в группе ПИТРС – прирост на 0,67 балла (межгрупповое сравнение – 1,7; 95 % CI, –2,03 до –1,29;  $p < 0,001$ ). Несмотря на впечатляющие результаты, следует отметить, что исследование имело ограничения, одно из которых – отсутствие в группе ПИТРС пациентов, получающих высокоэффективную терапию препаратами Окрелизумаб и Алемтузумаб.

Исследования по изучению эффективности ВИСТ-АТГСК при РС в период 1990–2000 гг. базировались на критериях включения пациентов с преимущественно высоким уровнем инвалидизации (EDSS не менее 6–6,5 балла), а 20 % из них были с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС). Длительное безрецидивное течение было достигнуто у 60–80 % пациентов в течение 3-летнего периода наблюдения [43]. При продолжении наблюдения до 10 лет после лечения клинических обострений не было у 65 % в группе ВПРС, а у 40 % пациентов с ППРС наблюдался позитивный эффект, связанный с улучшением качества жизни и когнитивных функций [43, 44]. Ограничения этого исследования связаны с итоговыми параметрами оценки, поскольку, как указывалось выше, критерий частоты обострений для прогрессирующих форм РС трудно рассматривать как оптимальный.

По данным НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, в течение срока наблюдения от 7 до 19 лет после ВИСТ-АТГСК прогрессирование неврологического дефицита после лечения с применением РК сред-

ней интенсивности составило всего  $+ (0,5 \pm 1,1)$  балла по EDSS. При этом балл прогрессирования по шкале MSSS на момент ВИСТ-АТГСК составлял  $(76,5 \pm 21,36)$ , а спустя  $(13 \pm 2,5)$  года –  $(62,43 \pm 25,05)$  ( $p = 0,015$ ), что может указывать на замедление скорости прогрессирования болезни [45]. Полученные результаты показывают, что ВИСТ-АТГСК позволила повлиять на агрессивность течения процесса и в среднем перевести ранговое значение MSSS из группы «Быстро прогрессирующее течение 3В» в группу «Прогрессирующее течение 3А». Эти результаты в целом не противоречат ранее представленным данным ЕВМТ [37, 46, 47].

### НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ВЫБОРА РЕЖИМОВ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ВИСТ-АТГСК

Как указывалось выше, режимы кондиционирования (РК/ВИСТ) различают по интенсивности иммуносупрессии: высокой, средней и низкой интенсивности. Наиболее часто используемые РК приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, РК высокой интенсивности применяли (+) преимущественно в Северной Америке. Европейские же трансплантационные центры использовали в большинстве своем протоколы со сниженной интенсивностью. В период до 2010 г. в основном использовали режимы высокой и средней интенсивности, в последующем произошло смещение в сторону применения РК с циклофосфамидом, что послужило основанием

Таблица 2

Варианты высокодозных режимов кондиционирования в зависимости от интенсивности иммуносупрессии

Table 2

## Variants of high-dose conditioning regimens depending on the intensity of immunosuppression

| Режим                             | CIMBTR | EBMT |
|-----------------------------------|--------|------|
| <i>ВИСТ высокой интенсивности</i> |        |      |
| Cy + Alemtuzumab                  | +      | –    |
| Cy + TBI + ATG                    | +      | –    |
| Bu + Cy + ATG                     | +      | –    |
| <i>ВИСТ средней интенсивности</i> |        |      |
| BEAM + ATG                        | +      | +    |
| BEAM                              | –      | +    |
| Cy + Thiotepa                     | –      | +    |
| Flu + Mel                         | –      | +    |
| Cy + ATG                          | +      | +    |
| <i>ВИСТ низкой интенсивности</i>  |        |      |
| Flu + Mel                         | –      | +    |
| Cy                                | –      | +    |

Примечание: CIMBTR – Center for International Blood and Marrow Transplant Research; EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation; TBI – Total Body Irradiation; BCNU – bis-chloroethylnitrosourea; Bu – Busulfan; BEAM – Bis-chloroethylnitrosourea (BCNU), Melfalan; Cy – Cyclophosphamide, ATG – AntiThymocyte immunoGlobulin; Flu – Fludarabine; Mel – Melfalan.

для применения метода даже у пациентов с РС до 18 лет [48].

Со степенью интенсивности РК связывают продолжительность безрецидивного течения РС, а также выраженность ранних и отсроченных нежелательных явлений, связанных с терапией. В отчете регистра EBMT (2005) [49] устойчивый ответ наблюдался у 78 % пациентов после применения РК высокой интенсивности по сравнению с 68 % при РК средней интенсивности и 30 % при РК низкой интенсивности ( $p=0,0001$ ). Тем не менее, по данным J. T. Reston et al. [41], у пациентов с ВПРС наблюдалось более длительное безрецидивное течение после применения РК средней интенсивности, чем после применения РК высокой интенсивности (Bu-Cy, TBI-Cy и т. д.). По данным L. Arruda et al. [50], эффективность режима кондиционирования зависит в большей степени от лимфодеплеции, чем от миелоаблативности, а более длительный период лимфопении коррелирует с более длительным периодом безрецидивного течения [50].

Необходимо отметить, что, несмотря на информативность представленных отчетов, в исследованиях имелись определенные ограничения в виде вариативности типов течения РС, критериев отбора пациентов и режимов кондиционирования.

Современные подходы при выборе интенсивности режимов кондиционирования учитывают накопленный опыт центров на основании анализа эффективности и степени рисков проводимого лечения.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВИСТ-АТГСК ПРИ РС

Базисные принципы ВИСТ-АТГСК при РС основаны на рекомендациях Европейского (EBMT) и Американского общества (ASBMT) по трансплантации крови и костного мозга [25, 51–54] и в обобщенном виде представлены ниже.

Уровень S/I (стандарт лечения/эффективность доказана, как минимум, в одном рандомизированном клиническом исследовании):

1) ВИСТ-АТГСК должна быть предложена пациентам с РС:

- с высокой клинической и МР-активностью (по крайней мере, 2 клинических обострения или 1 клиническое обострение с признаками МР-активности в виде накапливающих контрастное вещество (Gd+) очагов на постконтрастных T1-ВИ или  $\geq 1$  новых очагов на T2-ВИ в течение последних 12 месяцев);

- при неэффективности препаратов одной или более линий ПИТРС;

2) факторами потенциальной эффективности являются:

- способность самостоятельно передвигаться (EDSS  $\leq 5,5$ );

- возраст моложе 45 лет;

- длительность РС менее 10 лет.

Уровень СО/II (клиническая опция, отсутствуют «подтверждающие» результаты РКИ/эффективность по данным нерандомизированного КИ, когортные аналитические исследования):

1) пациенты с агрессивным РС (к критериям агрессивности относятся, по крайней мере,

2 клинических обострения или 1 клинический рецидив с очагом, накапливающим контрастное вещество, или новым очагом в Т2-режиме в течение последних 12 месяцев), с инвалидизацией в течение последних 12 месяцев, являются кандидатами. Учитывая потенциально необратимую инвалидизацию, таких пациентов можно рассматривать для ВИСТ-АТГСК до окончания полного курса ПИТРС;

2) пациенты с ВПРС должны рассматриваться для проведения ВИСТ-АТГСК преимущественно на фоне воспалительной активности (клинические рецидивы и Gd + /новые очаги на Т2-ВИ) с документированным прогрессированием в течение предыдущих 12 месяцев;

3) пациенты с ППРС должны рассматриваться для ВИСТ-АТГСК только на фоне воспалительной активности (Gd + и новые очаги на Т2-ВИ) с документированным очевидным прогрессированием инвалидизации в течение последних 12 месяцев;

4) пациенты с РС младше 18 лет могут рассматриваться для проведения ВИСТ-АТГСК только при агрессивном течении РС с подбором менее токсичных протоколов РК;

5) критерии отбора пациентов основаны на агрессивности течения заболевания, анализе анамнеза пациента и его коморбидности, анализе соотношения рисков и пользы от проводимого метода, а также личных и социальных аспектов пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ мирового опыта применения ВИСТ-АТГСК при РС позволяет отнести этот метод к высокоэффективной терапии рассеянного склероза при условии своевременного его применения, а именно — на стадии преобладания активного аутоиммунного воспаления над процессами необратимой нейродегенерации. В случае прогрессирующей стадии заболевания, на этапе, когда превалируют нейродегенеративные процессы, метод может оказать отсроченный стабилизирующий эффект в отношении прогрессирования заболевания. Критерии отбора пациентов с РС для ВИСТ-АТГСК должны включать в себя демографические показатели, активность, тип течения и прогностически неблагоприятные факторы течения РС, критерии безопасности, исходя из наличия коморбидности и формирования реалистичных ожиданий пациента. С учетом накопленного трансплантационными центрами опыта снижения токсичности режимов кондиционирования, за последние 10–15 лет удалось снизить степень выраженности осложнений, сохранив достаточно высокую эффективность. Патопатология рассеянного склероза, как и многих других неврологических заболеваний, не позволяет компенсировать терапией те патоморфологические изменения, которые произошли в центральной нервной системе до начала терапии, однако ВИСТ-АТГСК позволяет подавить текущий аутоиммунный процесс и, сле-

довательно, избежать дальнейшего повреждения и гибели нервной ткани, сопровождающихся углублением необратимого неврологического дефицита. При достижении искомого длительного безрецидивного течения явным преимуществом метода может оказаться отсутствие необходимости приема препаратов, изменяющих течение РС, что соответствует оптимальному принципу контроля над заболеванием с помощью метода «однократного выключения» («one-off disease control»).

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sumelahti M. L., Tienari P. J., Wikstrom J. et al. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979–1993 // *Neuroepidemiology*. – 2000. – Vol. 19. – P. 67–75. Doi: 10.1159/000026241
2. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom: findings from a population-based cohort / A. Alonso, S. S. Jick, M. J. Olek, M. A. Hernan // *J. Neurol.* – 2007. – Vol. 254. – P. 1736–1741. Doi: 10.1007/s00415-007-0602-z.
3. Fromont A., Binquet C., Sauleau E. et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Mult Scler.* – 2012. – Vol. 18, № 8. – P. 1108–1115. Doi: 10.1177/1352458511433305.
4. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L. et al. A Belgian Consensus Protocol for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis // *Acta Neurol Belg.* – 2018. – Vol. 118, № 2. – P. 161–168. Doi: 10.1007/s13760-018-0905-0.
5. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases / J. Burman, A. Tolf, H. Hoggglund, H. Askmark // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2018. – Vol. 89, № 2. – P. 147–155. Doi: 10.1136/jnnp-2017-316271.
6. Сизикова С. А., Лисуков И. А., Кулагин А. Д. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Терапевт. арх.* – 2002. – Т. 74, № 7. – С. 22–26.
7. Шевченко Ю. Л., Новик А. А., Кузнецов А. Н. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования российской кооперативной группы клеточной терапии // *Невролог. журн.* – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 11–18.



8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. № 433н. «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ\\_№433н\\_от\\_10\\_июля\\_2015\\_г..pdf?1447421228](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ_№433н_от_10_июля_2015_г..pdf?1447421228) (дата обращения: 10.12.2021).
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 июля 2015 г. № 474н. «О порядке дачи информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, формах информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и отказа от медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ\\_№474н\\_от21июля\\_2015\\_г..pdf?1447419558](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ_№474н_от21июля_2015_г..pdf?1447419558) (дата обращения: 10.12.2021).
10. Curro D., Mancardi G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience // *Neurol Sci.* – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 857–865. Doi: 10.1007/s10072-016-2564-3. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071689.
11. Moore J., Brooks P., Milliken S. et al. A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, № 9. – P. 2301–2309. Doi: 10.1002/art.10495.
12. Atkins H. L., Bowman M., Allan D. et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial // *Lancet.* – Vol. 2016, № 388. – P. 576–585. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6.
13. Feng X. et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – P. 3675–3683. Doi: 10.1182/blood-2008-01-130146.
14. Karussis D. M., Slavin S., Lehmann D. et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis and induction of tolerance with acute immunosuppression followed by syngeneic bone marrow transplantation // *J. Immunol.* – 1992. – Vol. 148. – P. 1693–1698.
15. Karussis D. M., Vourka-Karussis U., Lehmann D. et al. Prevention and reversal of adoptively transferred, chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with a single high dose cytoreductive treatment followed by syngeneic bone marrow transplantation // *J. Clin. Invest.* – Vol. 1993, № 92. – P. 765–772.
16. Van Gelder M., Kinwel-Bohré E. P., van Bekkum D. W. Treatment of experimental allergic encephalomyelitis in rats with total body irradiation and syngeneic BMT // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – Vol. 11. – P. 233–241.
17. Darlington P. J., Touil T., Doucet J. S. et al. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation // *Ann Neurol.* – Vol. 2013, № 73. – P. 341–354. Doi: 10.1002/ana.23784.
18. Karnell F. G., Lin D., Motley S. et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation // *Clin. Exp. Immunol.* – 2017. – Vol. 189, № 3. – P. 268–278. Doi: 10.1111/cei.12985.
19. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant / J. C. Massey, I. J. Sutton, D. D. F. Ma, J. J. Moore // *Front Immunol.* – 2018. – 12, № 9. – P. 410. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00410.
20. Meng L., Ouyang J., Zhang H. et al. Treatment of an autoimmune encephalomyelitis mouse model with nonmyeloablative conditioning and syngeneic bone marrow transplantation // *Restor Neurol. Neurosci.* – 2011. – Vol. 29. – P. 177–185. Doi: 10.3233/RNN-2011-0590.
21. Abrahamsson S. V., Angelini D. F., Dubinsky A. N. et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis // *Brain.* – 2013. – Vol. 136. – P. 2888–2903. Doi: 10.1093/brain/awt182.
22. Arruda L. C., Lorenzi J. C., Sousa A. P. et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients // *Bone Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 50. – P. 380–389. Doi: 10.1038/bmt.2014.277.
23. Mancardi G., Sormani M., Muraro P. et al. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* – 2018. – Vol. 24, № 3. – P. 245–255. Doi: 10.1177/1352458517742532.
24. Snowden J., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases – a guide for the generalist // *Clin Med (Lond).* – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 329–334. Doi: 10.7861/clinmedicine.18-4-329
25. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) // *Bone Marrow Transplant.* – 2020. – Vol. 55, № 2. – P. 283–306. Doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.
26. Nash R. A., Hutton G. J., Racke M. K. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): A 3-year interim report // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72. – P. 159–169. Doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3780.
27. Mancardi G. L., Sormani M. P., Gualandi F. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial // *Neurology.* – 2015. – Vol. 84. – P. 981–988. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001329.
28. Muraro P. A., Pasquini M., Atkins H. L. et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74. – P. 459–469. Doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5867.
29. Burman J., Iacobaeus E., Svenningsson A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2014. – Vol. 85. – P. 1116–1121. Doi: 10.1136/jnnp-2013-307207.
30. Nash R. A. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS // *Neurology.* – 2017. – Vol. 88. – P. 842–852. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003660.
31. Jones J. L., Coles A. J. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab // *Exp Neurol.* – 2014. – Vol. 262. – P. 37–43. Doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.018.

32. Gelfand J. M., Cree B. A. C., Hauser S. L. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis // *Neurotherapeutics*. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 835–841. Doi: 10.1007/s13311-017-0557-4.
33. Sormani M. P., Muraro P. A., Saccardi R. et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs // *Mult Scler*. – 2017. – Vol. 23. – P. 201–204. Doi: 10.1177/1352458516645670.
34. Polman C. H., O'Connor P. W., Havrdova E. et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2006;354(9):899–910. Doi: 10.1056/NEJMoa044397.
35. Burt R. K. et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8. – P. 244–253.
36. Giovannoni G., Comi G., Cook S. et al. CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362, № 5. – P. 416–426. Doi: 10.1056/NEJMoa0902533.
37. Hamerschlak N. et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG // *Bone Marrow Transplant*. – 2010. – Vol. 45. – P. 239–248. Doi: 10.1038/bmt.2009.127.
38. Long term benefit of multiple sclerosis treatment: an investigation using a novel data collection technique / D. S. Conway, D. M. Miller, R. G. O'Brien, J. A. Cohen // *Mult Scler*. – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1617–1624. Doi: 10.1177/1352458512449681.
39. Gold R., Kappos L., Arnold D. L. et al. DEFINE Study Investigators // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 367, № 12. – P. 1098–107. Doi: 10.1056/NEJMoa1114287.
40. Kappos L., O'Connor P., Radue E. W. et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial // *Neurology*. – 2015. – Vol. 8, № 15. – P. 1582–1591. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001462.
41. Reston J. T., Uhl S., Treadwell J. R. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review // *Mult. Scler*. – 2011. – Vol. 17. – P. 204–213.
42. Burt R. K., Balabanov R., Burman J. et al. Effect of non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321, № 2. – P. 165–174. Doi: 10.1001/jama.2018.18743.
43. Fassas A. On the evolution of high-dose immunosuppressive therapy with autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis // *Cell Ther Transplant*. – 2010. – Vol. 2. – P. E000060.01. Doi: 10.3205/ctt-2010-en-000060.01.
44. Saccardi R. et al. for the Italian GITMO-Neuro Intergroup: Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. – 2005. – Vol. 105, № 6. – P. 2601–2607. Doi: 10.1182/blood-2004-08-3205.
45. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Винокурова А. Н. и др. Эффективность высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при прогрессирующих типах рассеянного склероза: опыт НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой // *Гематология и трансфузиология*. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 202.
46. Fassas A., Kimiskidis V. K., Sakellari I. et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: A single center experience // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 12. – P. 1066–1070. Doi: 10.1212/WNL.0b013e318211c537.
47. Cull G. et al. Lymphocyte reconstitution following autologous stem cell transplantation for progressive MS // *Mult Scler J Exp Transl Clin*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 2055217317700167. Doi: 10.1177/2055217317700167.
48. Киргизов К. И., Скоробогатова Е. В., Бембеева Р. Ц. и др. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с тяжелыми рефрактерными формами рассеянного склероза // *Вопросы современной педиатрии*. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 149–152. Doi: 10.15690/vsp.v12i1.572.
49. Gratwohl A., Passweg J., Bocelli-Tyndall C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. Bone Marrow Transplantation. – 2005. – Vol. 35, № 9. – P. 869–879. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704892.
50. Arruda L. C. M., de Azevedo J. T. C., de Oliveira G. L. V. et al. Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Clin. Immunol*. – 2016. – Vol. 169. – P. 47–57. Doi: 10.1016/j.clim.2016.06.005.
51. Comi G. et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation // *J. Neurol*. – 2000. – Vol. 247. – P. 376–382. Doi: 10.1007/s004150050605.
52. Afanasyev B. V. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition // Based on EBMT Recommendations of Cellular Therapy and Transplantation. – 2019. – Vol. 4, № 8. – P. 101–145. Doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145.
53. Duarte R. F. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe // *Bone Marrow Transplant*. – 2019. – Vol. 54, № 10. – P. 1525–1552. Doi: 10.1038/s41409-019-0516-2.
54. Cohen J. A., Baldassari L. E., Atkins H. L. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant*. – 2019. – Vol. 25. – P. 845–854. Doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.014.

## REFERENCES

1. Sumelahti M. L., Tienari P. J., Wikstrom J., Palo J., Hakama M. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979–1993 // *Neuroepidemiology*. 2000;(19):67–75. Doi: 10.1159/000026241.
2. Alonso A., Jick S. S., Olek M. J., Hernan M. A. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom: findings from a population-based cohort. *J Neurol* 2007;(254):1736–1741. Doi: 10.1007/s00415-007-0602-z.
3. Fromont A., Binquet C., Sauleau E., Fournel I., Despalins R. et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Mult Scler*. 2012;(8):1108–1115. Doi: 10.1177/1352458511433305.
4. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L., Deryck O. et al. A Belgian Consensus Protocol for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(2):161–168. Doi: 10.1007/s13760-018-0905-0.
5. Burman J., Tolf A., Hogglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):147–155. Doi: 10.1136/jnnp-2017-316271.
6. Sizikova S. A., Lisukov I. A., Kulagin A. D., Kryuchkova I. V., Gilevich A. V., Chernykh E. R., Lepolina O. Yu., Konenkova L. P., Zonova E. V., Shirinsky V. S., Sentyako-

va T. N., Demin A. A., Kozlov V. A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases // *Therapeutic Archive*. 2002;74(7):22–26. (In Russ.).

7. Shevchenko Y. L., Novik A. A., Kuznetsov A. N., Afanasyev B. V., Lisukov I. A., Kozlov V. A., Myasnikov A. A., Rukavitsyn O. A., Ionova T. I., Melnichenko V. Ya., Fedorenko D. A., Bazyi N. I., Shamansky S. V., Kulagin A. D., Kishtovich A. V., Ivanov P. A., Gorodokin G. Autologous transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis: results of a study of the Russian cooperative cell therapy group. *Neurological Journal*. 2008;13(2):11–18. (In Russ.).

8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 433n. July 10, 2015. «On approval of the Regulations on the organization of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (including the procedure for referral of patients for such medical care), the standard form of the protocol of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation». Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ\\_№433н\\_от\\_10\\_июля\\_2015\\_г..pdf?1447421228](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ_№433н_от_10_июля_2015_г..pdf?1447421228) (accessed: 10.12.2021).

9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 474n July 21, 2015. «On the procedure for giving informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation, forms of informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and refusal of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation». Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ\\_№474н\\_от\\_21\\_июля\\_2015\\_г..pdf?1447419558](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ_№474н_от_21_июля_2015_г..pdf?1447419558) (accessed: 10.12.2021).

10. Currò D., Mancardi G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience // *Neurol Sci*. 2016;37(6):857–865. Doi: 10.1007/s10072-016-2564-3. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071689.

11. Moore J., Brooks P., Milliken S., Biggs J., Ma D., Handel M. et al. A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2301–2309. Doi: 10.1002/art.10495.

12. Atkins H. L., Bowman M., Allan D. et al. Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial // *Lancet* 2016;(388):576–585. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6.

13. Feng X. et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in vitro. *Blood*. 2008;(111):3675–3683. Doi: 10.1182/blood-2008-01-130146.

14. Karussis D. M., Slavin S., Lehmann D. et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis and induction of tolerance with acute immunosuppression followed by syngeneic bone marrow transplantation // *J Immunol*. 1992;(148):1693–1698.

15. Karussis D. M., Vourka-Karussis U., Lehmann D. et al. Prevention and reversal of adoptively transferred, chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with a single high dose cytoreductive treatment followed by syngeneic bone marrow transplantation // *J Clin Invest* 1993; (92):765–772.

16. Van Gelder M., Kinwel-Bohré E. P., van Bekkum D. W. Treatment of experimental allergic encephalomyelitis in rats

with total body irradiation and syngeneic BMT // *Bone Marrow Transplant*. 1993;(11):233–241.

17. Darlington P. J., Touil T., Doucet J. S. et al. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation // *Ann Neurol* 2013;(73):341–354. Doi: 10.1002/ana.23784.

18. Karnell F. G., Lin D., Motley S., Duhon T., Lim N., Campbell D. J., Turka L. A., Maecker H. T., Harris K. M. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation // *Clin Exp Immunol*. 2017;189(3):268–278. Doi: 10.1111/cei.12985.

19. Massey J. C., Sutton I. J., Ma D. D. F., Moore J. J. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant // *Front Immunol*. 2018;12(9):410. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00410.

20. Meng L., Ouyang J., Zhang H., Wen Y., Chen J., Zhou J. Treatment of an autoimmune encephalomyelitis mouse model with nonmyeloablative conditioning and syngeneic bone marrow transplantation // *Restor Neurol Neurosci* 2011;(29):177–185. Doi: 10.3233/RNN-2011-0590.

21. Abrahamsson S. V., Angelini D. F., Dubinsky A. N. et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis // *Brain* 2013;(136):2888–2903. Doi: 10.1093/brain/awt182.

22. Arruda L. C., Lorenzi J. C., Sousa A. P. et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients // *Bone Marrow Transplant*. 2015;(50): 380–389. Doi: 10.1038/bmt.2014.277.

23. Mancardi G., Sormani M., Muraro P., Boffa G., Saccardi R. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis // *Mult Scler*. 2018;24(3):245–255. Doi: 10.1177/1352458517742532.

24. Snowden J., Sharrack B., Akil M., Kiely D., Lobo A., Kazmi M., Muraro P., Lindsay J. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases – a guide for the generalist // *Clin Med (Lond)*. 2018;18(4):329–334. Doi: 10.7861/clinmedicine.18-4-329.

25. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T., Badoglio M., Burman J., Farge D., Greco R., Jessop H., Kazmi M., Kirgizov K., Labopin M., Mancardi G., Martin R., Moore J., Muraro P. A., Rovira M., Sormani M. P., Snowden J. A. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) // *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):283–306. Doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.

26. Nash R. A., Hutton G. J., Racke M. K. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): A 3-year interim report // *JAMA Neurol* 2015;(72):159–169. Doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3780.

27. Mancardi G. L., Sormani M. P., Gualandi F. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial // *Neurology*. 2015;(84):981–988. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001329.

28. Muraro P. A., Pasquini M., Atkins H. L. et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis // *JAMA Neurol* 2017;(74):459–469. Doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5867.



29. Burman J., Iacobaeus E., Svenningsson A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;(85):1116–1121. Doi: 10.1136/jnnp-2013-307207.
30. Nash R. A. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS // *Neurology*. 2017;(88):842–852. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003660.
31. Jones J. L., Coles A. J. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. *Exp Neurol*. 2014 ;(262):37–43. Doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.018.
32. Gelfand J. M., Cree B. A. C., Hauser S. L. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis // *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):835–841. Doi: 10.1007/s13311-017-0557-4.
33. Sormani M. P., Muraro P. A., Saccardi R. et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs // *Mult Scler*. 2017;(23):201–204. Doi: 10.1177/1352458516645670.
34. Polman C. H., O'Connor P. W., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Miller D. H., Phillips J. T., Lublin F. D., Giovannoni G., Wajgt A., Toal M., Lynn F., Panzara M. A., Sandrock A. W. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2006;354(9):899–910. Doi: 10.1056/NEJMoa044397.
35. Burt R. K. et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study // *Lancet Neurol*. 2009;(8):244–253.
36. Giovannoni G., Comi G., Cook S., Rammohan K., Rieckmann P., Soelberg Sørensen P., Vermersch P., Chang P., Hamlett A., Musch B., Greenberg S. J. CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2010;362(5):416–426. Doi: 10.1056/NEJMoa0902533.
37. Hamerschlak N. et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG // *Bone Marrow Transplant*. 2010;(45):239–248. Doi: 10.1038/bmt.2009.127.
38. Conway D. S., Miller D. M., O'Brien R. G., Cohen J. A. Long term benefit of multiple sclerosis treatment: an investigation using a novel data collection technique // *Mult Scler*. 2012;18(11):1617–1624. Doi: 10.1177/1352458512449681.
39. Gold R., Kappos L., Arnold D. L., Bar-Or A., Giovannoni G., Selmaj K., Tornatore C., Sweetser M. T., Yang M., Sheikh S. I., Dawson K. T. DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098–1107. Doi: 10.1056/NEJMoa1114287.
40. Kappos L., O'Connor P., Radue E. W., Polman C., Hohlfeld R., Selmaj K., Ritter S., Schlosshauer R., von Rosenstiel P., Zhang-Auberson L., Francis G. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial // *Neurology*. 2015;84(15):1582–1591. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001462.
41. Reston J. T., Uhl S., Treadwell J. R., Nash R. A., Schoelles K. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review // *Mult. Scler*. 2011;(17):204–213.
42. Burt R. K., Balabanov R., Burman J. et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *JAMA*. 2019;321(2):165–174. Doi: 10.1001/jama.2018.18743
43. Fassas A. On the evolution of high-dose immunosuppressive therapy with autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis // *Cell Ther Transplant*. 2010;(2):E000060.01. Doi: 10.3205/ctt-2010-en-000060.01.
44. Saccardi R. et al. for the Italian GITMO-Neuro Intergroup: Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. 2005;105(6):2601–2607. Doi: 10.1182/blood-2004-08-3205.
45. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Vinokurova A. N., Skiba Ya. B., Estrina M. A., Kulagin A. D., Vereshchagina I. V., Totolyan N. A., Skoromets A. A., Afanasyev B. V. Effectiveness of high-dose immunosuppressive therapy with subsequent autologous hematopoietic stem cell transplantation in progressive types of multiple sclerosis: the experience of the R.M. Gorbacheva Research Institute of DOGIT. Hematology and Transfusiology // *Russian journal of hematology and transfusiology (gematologiya i transfusiologiya)*. 2020; 65(1):202. (In Russ.).
46. Fassas A., Kimiskidis V. K., Sakellari I. et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: A single center experience // *Neurology*. 2011;76(12):1066–1070. Doi: 10.1212/WNL.0b013e318211c537.
47. Cull G. et al. Lymphocyte reconstitution following autologous stem cell transplantation for progressive MS // *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(1):2055217317700167. Doi: 10.1177/2055217317700167.
48. Kirgizov K. I., Skorobogatova E. V., Bembeeva R. Ts., Volkova E. Yu., Bologov A. A., Pilia S. V., Maschan A. A., Rumyantsev A. G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with severe refractory forms of multiple sclerosis // *Issues of modern pediatrics*. 2013;12(1):149–152. (In Russ.). Doi: Doi.org/10.15690/vsp.v12i1.572.
49. Gratwohl A., Passweg J., Bocelli-Tyndall C., Fassas A. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases // *Bone Marrow Transplantation*. 2005;35(9):869–79. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704892.
50. Arruda L. C. M., de Azevedo J. T. C., de Oliveira G. L. V., Scortegagna G. T., Rodrigues E. S., Palma P. V. B. et al. Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Clin Immunol* 2016; (169):47–57. Doi: 10.1016/j.clim.2016.06.005.
51. Comi G. et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation // *J. Neurol*. 2000;(247):376–382. Doi: 10.1007/s004150050605.
52. Afanasyev B. V. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd ed. // *Based on EBMT Recommendations of Cellular Therapy and Transplantation*. 2019; 8(4):101–145. Doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145
53. Duarte R. F. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe // *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1525–1552. Doi: 10.1038/s41409-019-0516-2.
54. Cohen J. A., Baldassari L. E., Atkins H. L., Bowen J. D., Bredeson C., Carpenter P. A. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;(25):845–854. Doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.014.



### Информация об авторах

**Полушин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, руководитель отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, зав. научно-исследовательской лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Залялов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, зав. блоком химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, доцент, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136; **Скоромец Александр Анисимович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5884-3110.

### Information about authors

**Alexey Yu. Polushin**, Cand. of Sci. (Med.), Chief of the Chemotherapy and SCT Unit for Cancer and AID, Head of the Laboratory of Neurooncology and AID of R.M. Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Yuri R. Zalyalov**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy and SCT Unit for Cancer and AID, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-3881-4486; **Natalia A. Totolyan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-6715-8203; **Alexander D. Kulagin**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Director, R.M. Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head, Professor, B. V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusion Medicine and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-9589-4136; **Alexander A. Skoromets**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-5884-3110.