

## LONG TERM RESULTS OF AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE SCLEROSIS

G.N. Bisaga<sup>1</sup>, A.A. Sviridov<sup>2</sup>, O.V. Bogorodsky<sup>2</sup>,  
A.G. Bisaga<sup>2</sup>, I.S. Nepomnjaschy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia;  
<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

**Введение.** Несмотря на длительный (более 20 лет) опыт применения при рассеянном склерозе (РС) высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с последующей аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (АТГСК), остается большое количество нерешенных вопросов, в том числе в отношении отдаленной эффективности терапии.

**Цель исследования** — ретроспективный анализ долгосрочной эффективности ВИСТ с АТГСК при длительном наблюдении за 15 пациентами с агрессивным течением РС.

**Материал и методы.** Обследованы 15 пациентов (6 (40%) мужчин, 9 (60%) женщин) с рецидивирующе-ремиттирующим РС (РРРС;  $n=6$ ; 60%), вторично прогрессирующим РС (ВПРС;  $n=5$ ; 33,3%), первично прогрессирующим РС (ППРС;  $n=4$ ; 26,7%). Средний возраст на момент начала терапии составил 33 года (21—40 лет), средняя длительность РС — 4 года (1—25 лет), средний индекс прогрессирования РС (отношение балла EDSS на момент АТГСК к длительности заболевания) — 1,5 (0,15—6,5). ВИСТ с АТГСК проведена в 1999—2012 гг. Средняя продолжительность наблюдения после терапии составила 11 лет (8—21 год).

**Результаты.** Перед проведением АТГСК у всех пациентов было отмечено значимое прогрессирование заболевания: у 12 пациентов среднее значение по шкале EDSS за 2 года до АТГСК составило 5,0 (2,0—7,5) балла, за 1 год — 6,0 (2,0—8,0) балла, за 1 нед до лечения — 6,5 (2,0—8,5) балла. После АТГСК спустя 1—6 мес у 80% ( $n=12$ ) пациентов установлено снижение инвалидизации на 0,5 балла (0,5—2,0) до 6,0 баллов (1,5—7,0), у 20% ( $n=3$ ) отмечена стабилизация EDSS на уровне 6,0 баллов (5,0—6,5), нарастания EDSS не отмечено ни у кого. В последующие 6 мес (7—12 мес после АТГСК) у 40% ( $n=6$ ) пациентов балл EDSS снизился еще на 1,5 (0,5—2,0) до уровня 4,0 балла (1,5—5,5), у 40% ( $n=6$ ) стабилизировался на уровне 6,25 балла (1,5—7,0), а у 20% ( $n=3$ ) увеличился на 0,5 балла до 6,5 (6,0—7,0) балла. В дальнейшем, в течение 4 лет (спустя 2—5 лет после АТГСК), у 20% ( $n=3$ ) пациентов балл EDSS снизился еще на 2,0 (1,5—2,0) до уровня 3,0 (2,0—3,5), у 46,7% ( $n=7$ ) — стабилизировался на уровне 4,0 балла (1,5—8,0), а у 33,3% ( $n=5$ ), напротив, установлено повышение инвалидизации на 0,5 балла (0,5—1,5). В отдаленном периоде (спустя 6—10 лет после АТГСК) у 40% ( $n=6$ ) пациентов балл EDSS оставался стабильным на уровне 2,0 (1,5—3,5), а у 60% ( $n=9$ ) пациентов произошло незначительное увеличение инвалидизации на 0,5—7,5 балла (4,5—9,0).

**Выводы.** Результаты ретроспективного исследования свидетельствуют о долговременном (более 6 лет) замедлении прогрессирования РС у большинства пациентов с некурабельным агрессивным течением РС. Среди пациентов, у которых зафиксирован самый лучший ответ на терапию и состояние остается стабильным по настоящее время (40%;  $n=6$ ), 4 имели РРРС (средний балл 2,0 (1,5—3,0)), и 2 — ВПРС (средний балл 2,5 (1,5—3,5)). Положительный эффект

в отношении торможения прогрессирования по EDSS установлен при всех типах РС, но в наибольшей степени — при РРРС, что коррелирует с более низкими исходными баллами EDSS и большей выраженностью процесса воспаления.

\* \* \*

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРОСА НЕВРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В РАМКАХ ЕВРОПЕЙСКОГО ПРОЕКТА ПО ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

А.Н. Бойко<sup>1,2</sup>, О. Фернандес<sup>3</sup>, В.М. Алифирова<sup>4</sup>,  
Н.Н. Бабичева<sup>5</sup>, К.З. Бахтиярова<sup>6</sup>, А.И. Волков<sup>1</sup>,  
Н.Г. Главинская<sup>7,3</sup>, А. Гончарова<sup>8</sup>, И.В. Грешнова<sup>9</sup>,  
И.В. Смагина<sup>10</sup>, Н.Ю. Лаш<sup>1</sup>, А.В. Инжинова<sup>11</sup>,  
В.Н. Карнаух<sup>12</sup>, И.Г. Лукашевич<sup>13</sup>, Н.А. Малкова<sup>14</sup>,  
И.Е. Повереннова<sup>15</sup>, С.А. Сиверцева<sup>16</sup>,  
Л.В. Сеницына<sup>17</sup>, Н.Л. Хорошилова<sup>18</sup>,  
М.А. Шерман<sup>19</sup>, С.Г. Шур<sup>20</sup>, И.А. Ямпольская-  
Гостева<sup>21</sup>, И.С. Лозовская<sup>22</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Институт Исследовательской Биомедицины Малаги, Региональный Университетский госпиталь, Малага, Испания;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

<sup>5</sup>Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям, Казань, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

<sup>10</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;

<sup>11</sup>ГБУЗ ВО «Волгоградская областная клиническая больница №3», Волгоград, Россия;

<sup>12</sup>ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия;

<sup>13</sup>Администрация Челябинска, Челябинск, Россия;

<sup>14</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>15</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

<sup>16</sup>Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия;

<sup>17</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №3», Иваново, Россия;

<sup>18</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница», Орел, Россия;

<sup>19</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;

<sup>20</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. О.М. Филатова», Москва, Россия;

<sup>21</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница», Оренбург, Россия;

<sup>22</sup>ООО «Российский комитет исследователей рассеянного склероза», Москва, Россия

## ANALYSIS OF THE RESULTS OF A SURVEY OF NEUROLOGISTS IN THE RUSSIAN FEDERATION WITHIN THE FRAMEWORK OF THE EUROPEAN PROJECT ON OPTIMIZING THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

A.N. Boyko<sup>1,2</sup>, O. Fernandes<sup>3</sup>, V.M. Alifirova<sup>4</sup>, N.H. Babicheva<sup>5</sup>, K.Z. Bakhtiyarova<sup>6</sup>, A.I. Volkov<sup>1</sup>, N.G. Glavinskaya<sup>7</sup>, Z.F. Goncharova<sup>8</sup>, I.V. Greshnova<sup>9</sup>, I.V. Smagina<sup>10</sup>, N.Yu. Lasch<sup>1</sup>, A.V. Enginova<sup>11</sup>, V.N. Karnauh<sup>12</sup>, I.G. Lukashevich<sup>13</sup>, N.A. Malkova<sup>14</sup>, I.E. Poverennova<sup>15</sup>, S.A. Sivertseva<sup>16</sup>, L.V. Sinitsina<sup>17</sup>, N.L. Khoroshilova<sup>18</sup>, M.A. Sherman<sup>19</sup>, S.G. Shchur<sup>20</sup>, I.A. Yampolskaya-Gosteva<sup>21</sup>, I.S. Lozovskaya<sup>22</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Biomedical Research Institute, Malaga, Spain;

<sup>4</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

<sup>5</sup>Republican Clinical Diagnostic Center of Demyelinating Center, Kazan, Russia;

<sup>6</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>7</sup>Sakhalin Regional Hospital, Sakhalin, Russia;

<sup>8</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

<sup>9</sup>Ulyanovsk Regional Hospital, Ulyanovsk, Russia;

<sup>10</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

<sup>11</sup>Volgograd City Hospital, Volgograd, Russia;

<sup>12</sup>Amur State Medical University, Blagoveshchensk, Russia;

<sup>13</sup>Chelyabinsk City Administration, Chelyabinsk, Russia;

<sup>14</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>15</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>16</sup>Tyumen Regional Center of Multiple Sclerosis, Tyumen, Russia;

<sup>17</sup>Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo, Russia;

<sup>18</sup>Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia;

<sup>19</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia;

<sup>20</sup>Filatov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>21</sup>Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia;

<sup>22</sup>Russian Committee of Researches of Multiple Sclerosis, Moscow, Russia

В 2017–2018 гг. в 11 странах Европейского союза (ЕС) прошел опрос специалистов по рассеянному склерозу (РС) по оптимизации диагностики и лечению РС (ЕРЕМС). В опросе приняли участие 350 неврологов, заполнивших единый опросник, результаты были опубликованы (Fernandes O., 2017, 2018). Этот же опросник был переведен на русский язык и валидизирован. В опросе в Российской Федерации (РФ) приняли участие 35 неврологов из 22 регионов страны. Из них 37% работают в многопрофильных больницах, 20% — в клиниках и кафедрах вузов, 23% — в специализированных РС центрах (отделениях, кабинетах); 52% опрошенных смотрят каждый месяц более 50 больных РС.

*Первая клиническая ситуация* касалась ведения РИС у женщины 31 года. В качестве диагностического исследования только 46% неврологов РФ рекомендовали анализ ЦСЖ на олигоклональные IgG (в странах ЕС 78%), только 54% провели МРТ спинного мозга (в ЕС 80%). Единое мнение при РИС не назначать ПИТРС (89% в РФ и 96% в ЕС), но в 100% — проводить динамический МРТ-контроль (в ЕС 94%), причем 37% сделали бы повтор МРТ головного мозга через 3 мес, 60% — через 6 мес, 54% одновременно бы провели и МРТ-исследование спинного мозга. 94% неврологов из РФ при выявлении на повторе МРТ активных Gd+очагов поставили бы диагноз РС и начали специфическое лечение, 69% в таких случаях рекомендовали анализ ЦСЖ.

*Вторая клиническая ситуация* — КИС в виде оптического неврита у женщины 24 лет, 100% опрошенных и в РФ, и в ЕС провели бы МРТ, дополнительные серологические и биохимические исследования крови (99% в РФ и 88% в ЕС), МРТ спинного мозга (91% в РФ и 74% в ЕС), зрительные вызванные потенциалы (86% в РФ, 70% в ЕС). Следовательно, неврологи в РФ более активно назначают дополнительные исследования при КИС. Если в ЕС 100% назначали ПИТРС, то в РФ КИС не является показанием для назначения терапии и ни один из опрошенных не назначил бы ПИТРС до окончания обследования и установления диагноза РС. Единое мнение — необходим контроль МРТ (94% в РФ и 89% в ЕС), причем 91% неврологов из РФ рекомендовали повторное исследование в пределах 6 мес. Респонденты обратили бы внимание на неспецифические симптомы, такие как хроническая усталость, депрессия и др. — по 46% в РФ и ЕС. 97% неврологов РФ провели бы в таком случае исследование ЦСЖ на олигоклональные IgG. Если при повторе МРТ был хотя бы один активный Gd+очаг, то 94% неврологов в РФ поставили бы диагноз РС и начали курс ПИТРС. В плане препаратов первого выбора в предложенной клинической ситуации большинство рекомендовали курс инъекционных ПИТРС: по 60% — глатирамера ацетат или высокодозные интерфероны-β, 57% — пегиллированный интерферон-β. Врачи в странах ЕС сделали такой же выбор: 61% назначали бы инъекционные ПИТРС, 19% — диметилфумарат (в РФ 9%) и 13% терифлуномид (в РФ 10%).

*Третий клинический пример* — типичное ремиттирующее течение РС (РРС) у пациента 25 лет. В данном случае 100% неврологов РФ проводили бы курс ПИТРС (в ЕС 82%), инъекционные ПИТРС использовали 51% в РФ и 46% в ЕС, МРТ-контроль через 6–12 мес провели бы 100% в РФ и 89% в ЕС. Следовательно, неврологи РФ более активно наблюдают за пациентами с РРС. Если нет изменений в состоянии пациента на протяжении 5 лет, то продолжили бы терапию 94% в РФ и 86% в ЕС. При неоптимальном ответе на терапию и сохранении обострений препаратом первого выбора неврологи РФ назвали натализумаб — 25%, окрелизумаб — 16%, алемтузумаб — 11%. Если на МРТ имеются признаки локальной и диффузной атрофии, то 24% уже предпочли бы окрелизумаб, натализумаб — 16% и алемтузумаб — 13%. Для смены терапии наличие трех новых очагов на МРТ и более явилось достаточным критерием для 57% неврологов из РФ (63% в ЕС), 1–2 новых очага — для 26% в РФ и 23% в ЕС. Существенное отличие в тактике ведения: при сохранении одного обострения в год 70% сменили бы препарат в РФ, а в ЕС — только 36%. При наличии двух обострений в год ситуация выравнивается: 44% в РФ и 55% в ЕС.

*Четвертый клинический пример.* При наступлении ВПРС (женщина 48 лет) большинство неврологов сменили бы препарат (в РФ в 89%, в ЕС в 78%). С инъекционных ПИТРС перевели пациентку 50% неврологов в РФ на окрелизумаб, на натализумаб — 14%, на финголимод — 13%, в ЕС на первом месте был финголимод — 34%, на втором — натализумаб — 32% (окрелизумаб в тот период еще не был разрешен в ЕС). Важно отметить, что неврологи РФ и ЕС единодушны в необходимости использования других неспецифических маркеров для оценки динамики состояния больных с ВПРС (52% в РФ и 55% в ЕС). В случае ППРС проведение люмбальной пункции и анализ ЦСЖ явля-

ется обязательным везде (94% в РФ и 97% в ЕС), ЗВП на втором месте (86% в РФ и 76% в ЕС). 91% неврологов РФ назначили бы лечение ППРС окрелизумабом (при наличии Ga+ очагов на МРТ — 94%, при выявлении олигоклональных IgG в ЦСЖ — 100%). Обязательна динамика МРТ, повтор в пределах 6 мес провели бы 97% неврологов в РФ (88% в ЕС).

В целом надо отметить, что в ЕС раньше начинают лечение, уже на стадии КИС, но в РФ чуть более активная тактика ведения пациентов, чаще ставится вопрос о замене терапии при неоптимальном ответе на ПИТРС. По большинству вопросов мнение неврологов, специалистов по РС, в РФ и ЕС совпали.

\* \* \*

## СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

А.Н. Бойко<sup>1,2</sup>, А.И. Волков<sup>1</sup>, О.В. Бойко<sup>1</sup>, Н.В. Хачанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

## CHRONIC RELAPSING INFLAMMATORY OPTIC NEURITIS

A.N. Boyko<sup>1,2</sup>, A.I. Volkov<sup>1</sup>, O.V. Boyko<sup>1</sup>, N.V. Khachanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Поражение зрительного нерва (ЗН) с развитием оптического неврита (ОН) может наблюдаться как самостоятельное заболевание, так и при рассеянном склерозе (РС), заболеваниях спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ), системных заболеваниях соединительной ткани с васкулитами и др. Во всех случаях наблюдаются острые эпизоды снижения остроты зрения, скотомы, нарушения цветового и контрастного зрения. При проведении дифференциальной диагностики обращают внимание на начало заболевания (острое, подострое, прогрессирующее), длительность нарушения зрения (секунды, минуты, сутки и более), наличие болевого синдрома, одностороннее или двустороннее поражение, изолированное или есть системные признаки, учитывают семейный анамнез, сопутствующие заболевания, чувствительность к стероидам, степень восстановления зрения. Выделяют типичный идиопатический однофазный ОН (изолированная демиелинизация) и атипичный ОН, который диагностируют при РС, ЗСОНМ, инфекциях (сифилис, боррелиоз, туберкулез, HZV, CMV и др.), гранулематозных заболеваниях (саркоидоз) и системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, синдром Шегрена и др.). В последние годы стали отдельно выделять хронический рецидивирующий воспалительный ОН (*англ.*: chronic relapsing inflammatory optic neuritis — CRION). CRION характеризуется ОН с подострой повторной потерей зрения и болью, отек диска ЗН может присутствовать (не обязательно). Обострения CRION могут

возникать в одном глазу (чаще) или в обоих глазах последовательно или одновременно, при этом нет антител к аквапорино-4. ОН стероид-чувствительный (часто стероид-зависимый), при этом не выявляются какие-либо связанные неврологические, глазные или системные заболевания. Ретроспективный диагноз CRION может быть поставлен, если нет другой причины ОН. После 2013 г. в литературе уже представлено более 100 случаев CRION.

Приводим клинический случай. Пациент П., 1992 г. рождения, в мае 2019 г. остро снизилось зрение на правый глаз, неполное восстановление, в декабре 2019 г. — снижение зрения на левый глаз, неполное восстановление, в феврале 2020 г. — повторное снижение зрения на правый глаз до 0,1 Д, слева — 0,3 Д. Других жалоб нет. Наблюдается у нейроофтальмологов, зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) — двустороннее увеличение латентности P100, на оптической когерентной томографии (ОКТ) — двусторонняя атрофия зрительных нервов. Курс метаболической терапии — без результата, улучшение после пульс-курса метилпреднизолона. Проведено за 10 мес 3 курса пульс-терапии по 5–7 г в/в. В неврологическом статусе другой патологии нет. При МРТ выявлены 3 мелких очага перивентрикулярно, все размерами до 3 мм, в спинном мозге очагов нет. Генетическое исследование: данных за болезнь Лебера нет, АТ к аквапорино-4 — нет, АТ к МОГ (ИФА) — пограничный уровень — 16,3 (норма до 15 нг/мл), в ЦСЖ выявлены олигоклональные IgG, 2-й тип синтеза. Получал лечение по поводу РС, поставлен диагноз CRION, показаний для ПИТРС нет.

\* \* \*

## БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

С.Н. Боровков<sup>1</sup>, Е.А. Руина<sup>1</sup>, В.Н. Григорьева<sup>1</sup>, А.А. Смирнов<sup>1</sup>, Е.В. Паршина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

## SJOGREN'S DISEASE WITH CEREBRAL SYMPTOMS

S.N. Borovkov<sup>1</sup>, E.A. Ruina<sup>1</sup>, V.N. Grigoryeva<sup>1</sup>, A.A. Smirnov<sup>1</sup>, E.V. Parshina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

**Введение.** Актуальность клинического наблюдения заключается в отсутствии достаточного количества публикаций о поражении центральной нервной системы при болезни Шегрена (БШ). Распространенность заболевания составила 0,1–3,0% в общей популяции. БШ — системное аутоиммунное заболевание с поражением желез внешней секреции и других органов и систем. Заболевание манифестирует с сухости слизистых оболочек глаз, носа, рта. Поражение нервной системы обуславливает мультидисциплинарный подход, совместное ведение пациентов с ревматологом.