

Высокодозная



иммуносупрессивная терапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток как метод лечения рефрактерных форм заболевания спектра оптиконевромиелита у детей

Бронина Н.В.¹, Быкова О.В.², Бронин Г.О.¹, Кессель А.Е.¹,
СерEGIN Г.З.¹, Киргизов К.И.³, Полушин А.Ю.⁴, Батышева Т.Т.²

¹ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9; ²Россия, 119602, Москва, Мичуринский проспект, 74;
³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23; ⁴Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

«Заболевание спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ) — общий термин для обозначения иммуноопосредованных заболеваний центральной нервной системы, фенотип которых включает поражение зрительного нерва, стволовой энцефалит и миелит. Наиболее часто ЗСОНМ ассоциированы с антителами класса G к аквапорину-4 (aquaporin-4 immunoglobulin G, AQP4-IgG), реже — с антителами класса G к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов. Встречаются также серонегативные варианты ЗСОНМ. В статье приводится описание собственного опыта терапии двух детей с ЗСОНМ резистентного течения с наличием AQP4-IgG при помощи метода высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В первом клиническом наблюдении представлен случай резистентного ЗСОНМ у мальчика 13 лет. За 6 мес неврологический дефицит у ребенка прогрессировал до 9,5 балла по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). После мобилизации периферических стволовых клеток (ПСК) выполнен этап ВИСТ с последующей аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК). За 18 мес катамнестического наблюдения сохраняется отсутствие активности ЗСОНМ и снижение EDSS до 7,0 балла. Во втором клиническом наблюдении представлен опыт терапии ребенка с резистентным высокоактивным ЗСОНМ. У мальчика 10 лет за 4 мес отмечалось два обострения на фоне двух линий иммуносупрессивной терапии. Выполнен сбор ПСК в рамках подготовки к ауто-ТГСК, однако ввиду очередного обострения и отсутствия клинического ответа на мобилизационную дозу циклофосфамида было принято решение о проведении аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора. Период катамнестического наблюдения — 9 мес. Отмечается снижение балла по шкале EDSS с 6,5 до 3,5. AQP4-IgG в крови у обоих пациентов не выявляются. Оба пациента получают сатрализумаб в рамках консолидирующей терапии. Значимых посттрансплантационных осложнений не отмечалось. Таким образом, ВИСТ с последующей ТГСК может рассматриваться как перспективный метод лечения резистентных форм ЗСОНМ. Выбор варианта ТГСК может зависеть от тяжести соматического и неврологического статуса пациента, а также от клинического ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию.

Ключевые слова: заболевание спектра оптиконевромиелита; антитела к аквапорину-4; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; дети.

Контакты: Наталья Витальевна Бронина; Nata-dim@mail.ru

Для ссылки: Бронина НВ, Быкова ОВ, Бронин ГО, Кессель АЕ, СерEGIN ГЗ, Киргизов КИ, Полушин АЮ, Батышева ТТ. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток как метод лечения рефрактерных форм заболевания спектра оптиконевромиелита у детей. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):74–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-74-82

High-dose immunosuppressive therapy followed by haematopoietic stem cell transplantation as a method for the treatment of refractory forms of neuromyelitis optica spectrum disorder in children

Bronina N.V.¹, Bykova O.V.², Bronin G.O.¹, Kessel A.E.¹, Seregin G.Z.¹, Kirgizov K.I.³, Polushin A.Yu.⁴, Batsysheva T.T.²

¹Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Moscow;

²Scientific and Practical Centre of Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia, Moscow;

⁴Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹1/9, 4th Dobryninsky Allay, Moscow 119049, Russia; ²74, Michurinsky Prospect, Moscow 119602, Russia;

³23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is a general term for immune-mediated diseases of the central nervous system whose phenotype includes affection of the optic nerve, brainstem encephalitis and myelitis. NMOSD is most commonly associated with class G antibodies against aquaporin-4 (aquaporin-4 immunoglobulin G, AQP4-IgG), less commonly with class G antibodies against the glycoprotein of myelin oligodendrocytes. There are also seronegative variants of NMOSD.

The article describes our own experience in treating two boys with resistant NMOSD with AQP4-IgG positivity with high-dose immunosuppressive therapy (HIST) followed by haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In the first clinical observation, a case of resistant NMOSD in a 13-year-old boy is presented. Over the course of 6 months, the child's neurological deficit progressed to 9.5 points on the Expanded Disability Status Scale (EDSS). After mobilization of peripheral stem cells (PSC), HIST was performed, followed by autologous HSCT (auto-HSCT). During the 18-month follow-up, no NMOSD activity and the decrease in EDSS to 7.0 points were maintained. In the second clinical observation, the experience with the treatment of a child with resistant high-activity NMOSD is presented. A 10-year-old boy had two exacerbations within four months against the background of two lines of immunosuppressive therapy. PSCs were collected before auto-HSCT, but due to a further exacerbation and lack of clinical response to the mobilization dose of cyclophosphamide, it was decided to perform an allogeneic HSCT from a haploidentical donor. The follow-up period was 9 months. The EDSS score decreased from 6.5 to 3.5. AQP4-IgG was not detected in the blood of either patient. Both patients received satralizumab as part of consolidation therapy. No significant complications were observed after transplantation.

Thus, HIST followed by HSCT can be considered a promising method for the treatment of resistant forms of NMOSD. The choice of HSCT type may depend on the severity of the patient's somatic and neurological condition as well as the clinical response to immunosuppressive therapy.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorder; antibodies against aquaporin-4; haematopoietic stem cell transplantation; children.

Contact: Natalya Vitalievna Bronina; Nata-dim@mail.ru

For reference: Bronina NV, Bykova OV, Bronin GO, Kessel AE, Seregin GZ, Kirgizov KI, Polushin AY, Batysheva TT. High-dose immunosuppressive therapy followed by haematopoietic stem cell transplantation as a method for the treatment of refractory forms of neuromyelitis optica spectrum disorder in children. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl.2):74–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-74-82

«Заболевание спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ) — общий термин, включающий иммуноопосредованные поражения центральной нервной системы (ЦНС), такие как позитивный по IgG-антителам к аквапорину-4 (aquaporin-4 immunoglobulin G, AQP4-IgG) оптиконевромиелит и его формы, а также фенотипически сходные AQP4-IgG-серонегативные клинические синдромы [1]. ЗСОНМ рекомендуется включать в структуру дифференциальной диагностики во всех случаях, когда имеет место воспалительное поражение ЦНС аутоиммунной этиологии, особенно при наличии неврита зрительного нерва, миелита и стволового энцефалита [2]. Сообщается, что примерно 3–5% случаев ЗСОНМ начинаются у детей в возрасте до 18 лет [3–7].

У взрослых больных клинический фенотип ЗСОНМ в 80% случаев обуславливает наличие AQP4-IgG, у детей и подростков этот процент ниже, что значительно затрудняет диагностику заболевания на ранней стадии. В американском исследовании по изучению ЗСОНМ у детей 65% пациентов были AQP4-IgG-позитивными, а некоторые пациенты стали серопозитивными более чем через 3 года после начала заболевания [4]. Как и у взрослых, серопозитивность к AQP4-IgG у детей обычно связана с рецидивирующим течением заболевания [8]. В части AQP4-IgG-серонегативных случаев возможно выявление положительных IgG-антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов (myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, MOG-IgG), но в настоящее время MOG-IgG-ассоциированные заболевания выделяют в отдельную группу (MOG antibody-associated disease, MOGAD) [9].

Консенсусные диагностические критерии ЗСОНМ разработаны в 2015 г. международной диагностической группой (The International Panel for NMO Diagnosis, IPND) [1, 10]. Они основаны на оценке неврологического статуса и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) ЦНС.

В соответствии с этими критериями были определены шесть основных клинических характеристик для диагностики ЗСОНМ, включая оптический неврит, поперечный миелит, синдром *area postrema*, острый синдром ствола мозга, симптоматическую нарколепсию или острый дизэнцефальный клинический синдром и симптоматический церебральный синдром. Для постановки диагноза AQP4-IgG-положительным пациентам с ЗСОНМ достаточно одного основного критерия. Для серонегативных пациентов с ЗСОНМ для постановки диагноза на основании одного или нескольких клинических событий необходимы два основных критерия, и по крайней мере один из этих двух основных критериев должен включать поперечный миелит с продольно-распространенным очагом на МРТ (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) или синдром *area postrema*. Более того, у серонегативных пациентов с ЗСОНМ необходимо подтверждение диссеминации «в месте» на МРТ (две различные основные клинические характеристики или более), удовлетворяющее дополнительным требованиям, специфичным для каждого клинического синдрома. Эти диагностические критерии были подтверждены и в педиатрической группе пациентов [4].

Терапия ЗСОНМ включает купирование обострений и их длительную профилактику. Все пациенты с подозрением на ЗСОНМ должны получать лечение в острой фазе заболевания, поскольку рецидивы могут привести к стойкой инвалидизации [11, 12]. Распространенный подход к терапии начинается с внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона (рекомендуемая суточная доза составляет 20 мг/кг в сутки, максимальная — 1000 мг в течение 5–10 дней подряд) с последующим длительным поддерживающим приемом пероральных глюкокортикоидов (ГК) [13, 14]. Если первоначальный ответ на терапию ГК недостаточен, то следует рассмотреть возможность применения

плазмафереза (5 сеансов в течение 5–10 дней изолированно или в сочетании с внутривенным введением метилпреднизолона) [15, 16]. Также в качестве терапевтической опции рассматривается применение внутривенных иммуноглобулинов G (ВВИГ) – курсовая доза 2 г/кг [9].

Профилактическое лечение обычно начинается уже после первого обострения из-за риска тяжелой инвалидизации, связанной с каждым последующим рецидивом. Обоснование применения иммуносупрессивной терапии у детей основано на опыте лечения взрослых, у которых доказано снижение частоты и тяжести рецидивов [17]. В практике обычно рекомендуется поддерживающая терапия продолжительностью не менее 5 лет [18].

Традиционные методы профилактического лечения детей включают в себя терапию ВВИГ, прием азатиоприна (2–3 мг/кг в день) или микофенолата мофетила (600 мг/м² дважды в день) и анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (рекомендуемая начальная доза для детей – четырехкратное еженедельное введение 375 мг/м² или двукратное введение с интервалом в 2 нед 500 мг/м² на дозу; максимум – 1 г) [19, 20]. В России зарегистрировано применение с 12 лет у AQP4-IgG-положительных пациентов с ЗСОНМ препарата сатрализумаб, который представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело (мАТ), нацеленное на рецепторы интерлейкина 6 (ИЛ6) [21]. Существует опыт применения у детей экулизумаба (мАТ к C5-компоненту комплемента), тоцилизумаба (мАТ к рецептору ИЛ6) и инебилизумаба (мАТ к поверхностному специфическому В-клеточному антигену CD19) [22].

Лечение рефрактерных форм ЗСОНМ остается серьезной проблемой для неврологов. Как возможный вариант лечения при наиболее тяжелых клинических проявлениях может рассматриваться высокодозная иммуносупрессивная терапия (ВИСТ) с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [14, 23–25].

Целью настоящего исследования стало описание опыта лечения пациентов детского возраста с высокоактивными резистентными вариантами AQP4-IgG-положительного ЗСОНМ с использованием ВИСТ с последующей ТГСК. Проводилась клиническая, лабораторная и рентгенологическая оценка тяжести проявлений ЗСОНМ в динамике в процессе лечения. Для оценки двигательных нарушений использовалась Расширенная шкала оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Для контроля за активностью ЗСОНМ и дифференциальной диагностики использовали анализы крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), определяли уровни AQP4-IgG и анти-MOG-IgG, а также проводили МРТ ЦНС с внутривенным контрастным усилением.

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 13 лет. В ноябре 2021 г. после инсоляции появилась слабость в ногах. Мышечная слабость нарастала постепенно на протяжении 2 нед, и на момент первой госпитализации в неврологический стационар мальчик не мог пройти с односторонней поддержкой более 200 м. В течение недели присоединились зрительные нарушения, офтальмологом диагностирован ретробульбарный неврит зрительных нервов. На МРТ ЦНС было выявлено продолженное поражение белого вещества спинного мозга на шейном и поясничном уровнях, признаки двустороннего поражения зрительных нервов. Анализ на вирусные инфекции в ЦСЖ был отрицательным, в крови выявлена персистенция вируса герпеса 6-го типа (клинических проявлений не было зафиксировано). Белково-клеточный состав ЦСЖ был неизменным. Тип синтеза иммуноглобулинов в крови и ЦСЖ – поликлональный. AQP4-IgG и анти-MOG-IgG в крови и ЦСЖ на момент дебюта заболевания обнаружены не были. По совокупности клинических и рентгенологических данных ребенку был поставлен диагноз ЗСОНМ. На первом этапе проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном на протяжении 7 дней, затем – 4 сеанса высокообъемного плазмафереза. Также пациент курсами получал ацикловир под контролем вирусологии герпеса 6-го типа. В неврологическом статусе у ребенка несколько улучшилась острота зрения, отмечалось нарастание мышечной силы в ногах, а также увеличилась дистанция, преодолеваемая при ходьбе с односторонней поддержкой. При повторном исследовании методом иммуноферментного анализа (ИФА) в крови был обнаружен диагностически значимый титр AQP4-IgG.

Начата консолидирующая терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг (два введения с интервалом 14 дней), повторно про-

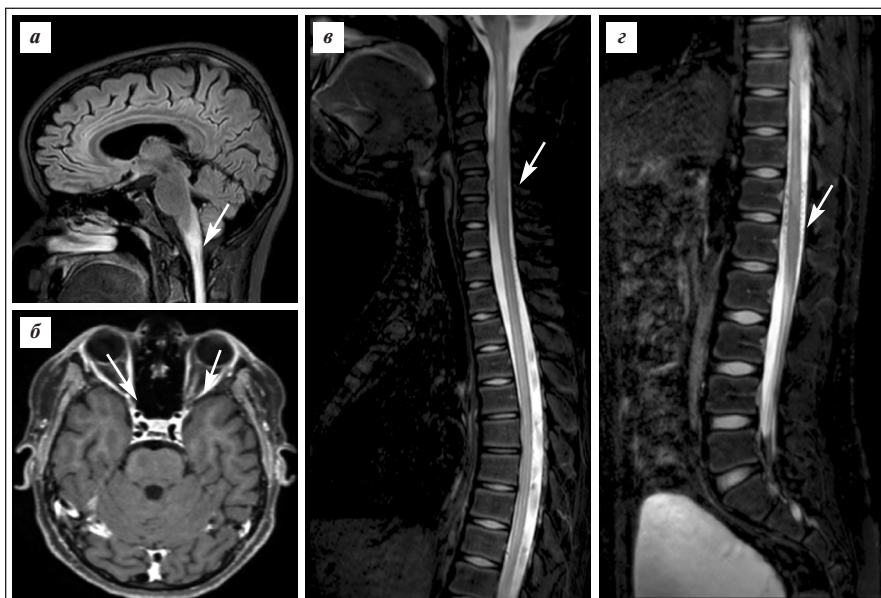


Рис. 1. МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга пациента А. Май 2022 г. Билатеральное накопление контрастного вещества зрительными нервами (б), а также продолженный поперечный миелит на уровне шейного и грудного отделов спинного мозга (а, в, г)

Fig. 1. MRI of the brain and spinal cord of patient A., May 2022. Bilateral accumulation of contrast in the optic nerves (б), as well as ongoing transverse myelitis at the level of the cervical and thoracic spinal cord (а, в, г)

ведены курс ВВИГ и пульс-терапия метилпреднизолоном. На протяжении 4 мес, несмотря на проводимую терапию, у пациента продолжал волнообразно нарастать неврологический дефицит — ребенок перестал ходить, усугубились зрительные нарушения, в динамике — присоединились симптомы поражения *area postrema*. Отмечалось нарастание уровня инвалидизации до 8,5 балла по шкале EDSS. Негативная клиническая динамика подтверждалась данными МРТ ЦНС (рис. 1).

На 6-м месяце от момента дебюта заболевания двигательный дефицит усугубился до тетраплегии, поражение продолговатого мозга потребовало проведения искусственной вентиляции легких (EDSS — 9,5 балла). Динамика степени неврологического дефицита по шкале EDSS представлена на рис. 2.

Мультидисциплинарным консилиумом специалистов с участием неврологов, гематологов и химиотерапевтов было принято решение о целесообразности проведения пациенту в критическом состоянии, обусловленном быстропрогрессирующим течением ЗСОНМ, ВИСТ с последующей аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) по витальным показаниям. Ребенку была проведена мобилизация периферических стволовых клеток (ПСК). Вводился циклофосфамид в дозе 2000 мг/м² с последую-

щей стимуляцией гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в дозе 10 мкг/кг в сутки. Через сутки после окончания инфузии циклофосфамида у мальчика отмечалась положительная динамика — снизилась потребность в респираторной поддержке, появились минимальные движения в пальцах рук. После афереза ПСК пациенту дополнительно было проведено три сеанса гравитационного плазмафереза и пять сеансов селективной иммуносорбции. В последующие 3 нед до начала этапа ВИСТ у мальчика постепенно улучшалось состояние — ребенок дышал самостоятельно, без кислородной поддержки, уменьшился парез взора, продолжала нарастать мышечная сила в руках. Следующим этапом пациенту была проведена ВИСТ (кондиционирование), включающая в себя введение циклофосфамида в дозе 200 мг/кг и лошадиного антигемоцитарного иммуноглобулина 160 мг/кг с последующей инфузией ПСК в количестве $5 \cdot 10^6$ /кг по CD34. На 7-е сутки было констатировано приживание по всем росткам кроветворения. С 100-го дня от переливания ГСК была начата консолидирующая терапия сатрализумабом.

Период катамnestического наблюдения — 18 мес. Отмечается полное восстановление активных движений в руках, минимальные движения в ногах, зрение грубо снижено, в респираторной поддержке не нуждается (EDSS — 7 баллов). Рентгенологических признаков активности ЗСОНМ нет (рис. 3). AQP4-IgG в крови методом ИФА не выявляются.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Т., 10 лет. В октябре 2022 г. впервые на фоне общесоматического благополучия появились боль в животе, положительные менингеальные симптомы. Ребенок был госпитализирован в инфекционный стационар. По результатам исследования ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции был выявлен цитомегаловирус. Проводилась противовирусная терапия с положительным клиническим эффектом — симптомы купированы. В последующие 4 мес у мальчика сохранялись боль в животе с периодической рвотой, которые родители объясняли нарушением режима питания, к боли в животе присоединились боль в пояснице, нарушения походки и тазовые расстройства, в связи с чем ребенку была проведена МРТ спинного мозга, которая выявила продолженное поражение на уровне Th_{II-VIII} (рис. 4).

При исследовании крови методом ИФА обнаружены AQP4-IgG в диагностически значимом титре 1:640 (референсные значения — <1:10). В мае 2023 г. анализ на вирусные инфекции в ЦСЖ и крови был отрицательным. Белково-клеточный состав ЦСЖ отклонений не имел, был определен поликлональный тип синтеза иммуноглобулинов в крови и ЦСЖ. Ребенку в течение недели проводилась терапия высокими дозами ГК

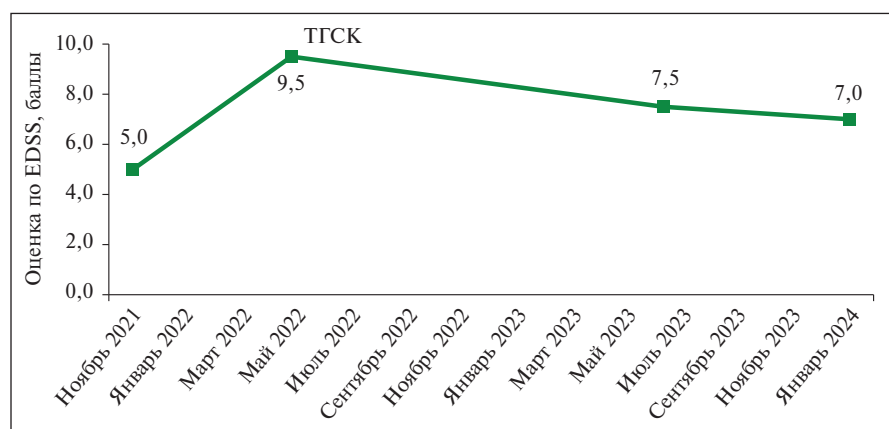


Рис. 2. Динамика степени неврологического дефицита в соответствии со шкалой EDSS у пациента А.

Fig. 2. Dynamics of neurological deficit of patient A. according to the EDSS scale.

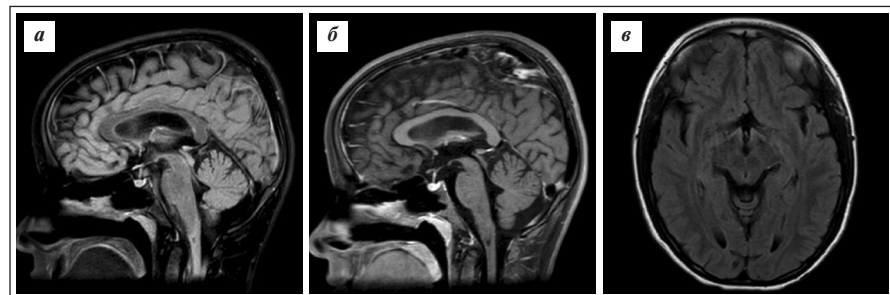


Рис. 3. МРТ-изображения головного мозга пациента А. через 18 мес после ТГСК, март 2024 г. Признаки активности ЗСОНМ отсутствуют.

а — режим FLAIR, сагиттальная проекция; б — режим T1-ВИ с контрастным усилением, сагиттальная проекция; в — режим FLAIR, аксиальная проекция

Fig. 3. MRI of the brain of patient A. 18 months after HSCT, March 2024. There are no signs of activity of NOSD.

а — FLAIR, sagittal view; б — T1 with contrast enhancement, sagittal view; в — FLAIR axial view

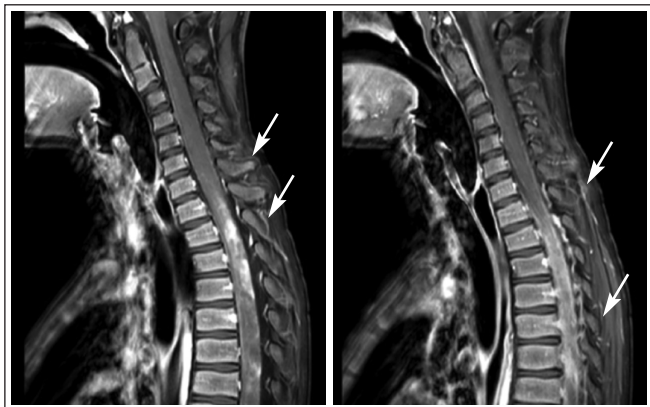


Рис. 4. МРТ-изображения спинного мозга с контрастным усилением пациента Т. в дебюте ЗСОНМ.

Режим T1-ВИ, сагиттальная проекция

Fig. 4. MRI of the spinal cord with contrast enhancement of patient T. at the onset of NOSD. T1- weighted image with contrast enhancement, sagittal view



Рис. 5. МРТ спинного мозга с контрастным усилением пациента Т. в динамике течения ЗСОНМ.

а — после первого курса ГК; б–г — при прогрессировании ЗСОНМ

Fig. 5. MRI of the spinal cord in patient T. in the dynamics of NMOSD. а — after the first course of corticosteroids, б–г — with progression of the disease



Рис. 6. МРТ-изображения спинного мозга пациента Т. после терапии циклофосфамидом и ритуксимабом, но перед ТГСК. Активность ЗСОНМ сохраняется.

Режим T1-ВИ, сагиттальная проекция

Fig. 6. MRI of the spinal cord of patient T. after cyclophosphamide and rituximab, but before HSCT. The activity of NMOSD remains. T1-weighted image with contrast enhancement, sagittal view

с положительным клиническим эффектом — мальчик стал ходить с поддержкой, уменьшились тазовые расстройства. Клиническое улучшение сопровождалось уменьшением объема поражения спинного мозга на МРТ (рис. 5). В связи с высоким риском рецидива ребенку была инициирована биологическая терапия ритуксимабом, однако на фоне лечения у него появились симптомы поражения area postrema, возникли координаторные и усугубились двигательные нарушения, появился болевой синдром.

Для купирования обострения ЗСОНМ пациенту было проведено пять сеансов высокообъемного плазмафереза с положительной динамикой — купировались симптомы area postrema, улучшились двигательные возможности. Ввиду сохраняющегося значительного неврологического дефицита в дальнейшем проводилась курсовая пульс-терапия метилпреднизолоном и ВВИГ. На фоне проводимой терапии у ребенка отмечались нестабильные двигательные улучшения, однако прогрессировали нарушения зрения. В связи с рефрактерным течением ЗСОНМ в рамках консилиума специалистов в составе неврологов, гематологов и химиотерапевтов было принято решение о проведении ВИСТ с последующей ТГСК.

С целью мобилизации ПСК введено 2000 мг/м² циклофосфамида с последующей стимуляцией гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Через 10 дней после введения циклофосфамида, за сутки до афереза ПСК, у пациента возникла боль в спине и бедрах, усилились двигательные и возобновились тазовые расстройства. По данным МРТ было зафиксировано увеличение протяженности миелита в области грудного отдела спинного мозга с признаками активности. Ребенку было проведено пять процедур гравитационного плазмафереза, на фоне чего было отмечено нарастание мышечной силы в ногах. Были выполнены два введения ритуксимаба 375 мг/м² (завершена инициация биологической терапии) и пять сеансов иммуносорбции. По результатам МРТ ЦНС перед ТГСК — МР-картина частичного регресса явлений миелита (рис. 6).

С целью достижения более полного клинического ответа перед ВИСТ пациенту был проведен повторный курс ВВИГ. На всех этапах подготовки к ТГСК контролировался уровень AQP4-IgG в крови. Результаты представлены на рис. 7.

Учитывая рефрактерное течение ЗСОНМ и кратковременный нестойкий эффект «классической» терапии (пульс-терапия метилпреднизолоном, высокообъемный плазмаферез, ВВИГ, ритуксимаб), а также нарастающий неврологический дефицит после применения мобилизационной дозы циклофосфамида, коллегиально было принято решение о выполнении аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Данная процедура предполагает применение более интенсивного режима кондиционирования с целью достижения полной миелоабляции и «замену» патологически функционирующей иммунной системы на донорскую. Ввиду отсутствия у пациента HLA-идентичного родственного или неродственного донора (в отечественных и международных базах данных) принято решение о проведении трансплантации от гаплотидентичного донора — отца.

Пациенту проведено кондиционирование в режиме тресульфана 42 г/м² + тиопена 5 мг/кг + флударабин 150 мг/м² + кроличий анти timoцитарный иммуноглобулин 7,5 мг/кг + ритуксимаб 375 мг/м². В день 0 выполнено введение ПСК в количестве 6 • 10⁶/кг по CD34 от гаплоидентичного донора (отца). Ранний посттрансплантационный период — без существенных осложнений. Иммуносупрессивная профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и отторжения трансплантата — такролимус + микрофенолата мофетил. Приживление трансплантата констатировано на 17-е сутки. На 30, 60, 100, 180-е сутки у пациента отмечается полный донорский химеризм. Со 180-х суток по решению врачебной комиссии проводится консолидирующая терапия сатрализумабом (в режиме off-label по

возрасту). AQP4-IgG в крови методом ИФА не определяется с 90-х суток.

На протяжении 9 мес катamnестического наблюдения у ребенка сохраняется полный донорский химеризм, клинически отмечается положительная динамика в виде восстановления самостоятельной ходьбы, зрительная функция сохранена (EDSS — 3,5 балла). Динамика оценки степени неврологического дефицита представлена на рис. 8.

Обсуждение

ЗСОНМ с положительным титром AQP4-IgG — тяжелое аутоиммунное заболевание ЦНС, приводящее к значительному неврологическому дефициту. На протяжении последнего десятилетия продолжается поиск факторов, влияющих на прогноз и исходы ЗСОНМ.

Первым этапом патофизиологического каскада патогенеза ЗСОНМ считается потеря ауто толерантности, происходящая на периферии. В-лимфоциты дифференцируются в плазмобласты, которые секретируют патологические аутоантитела. Те, в свою очередь, проникают в ЦНС [26, 27]. Выработка антител и их проникновению в ЦНС могут способствовать высокие уровни ИЛ6, который увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера и содействует дифференцировке В-клеток в плазмобласты [28]. Другим путем проникновения патологических антител в ЦНС являются области, свободные от гематоэнцефалического барьера, такие как *area postrema* [9, 29]. AQP4-IgG связывается с водным каналом астроцитов на уровне гематоэнцефалического барьера [30]. Связывание между антителом и его мишенью активирует классический путь каскада комплемента с первичным повреждением астроцитов за счет образования мембраноатакующего комплекса и антителозависимой клеточной цитотоксичности [26]. Вторичные продукты активации комплемента, такие как анафилотоксин C5a, действуют как хемоаттрактанты для гранулоцитов, которые рекрутируются локально и вызывают вторичную потерю аксонов и, в конечном итоге, демиелинизацию [1, 26]. Эта патогенетическая гипотеза при AQP4-положительном ЗСОНМ подтверждается следующими гистологическими находками: осадением антител и комплемента, повреждением или потерей астроцитов (даже за пределами пораженной ткани) со сниженной экспрессией AQP4, инфильтрацией гранулоцитами, а также вторичной демиелинизацией и потерей аксонов в белом и сером веществе [31].

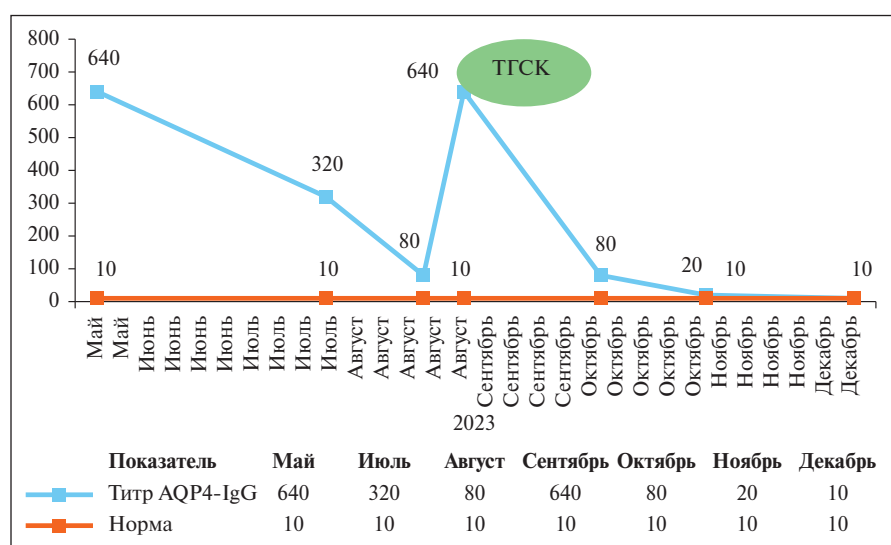


Рис. 7. Уровень AQP4-IgG в крови пациента Т. на этапах терапии ЗСОНМ. Май 2023 г. — дебют заболевания; июль — перед мобилизацией ПСК; август — перед иммуносорбцией; сентябрь — перед кондиционированием; октябрь — 30-е сутки после ТГСК; ноябрь — 60-е сутки после ТГСК; декабрь — 100-е сутки после ТГСК

Fig. 7. Level of AQP4-IgG in the blood of patient T. during the treatment for NMOSD

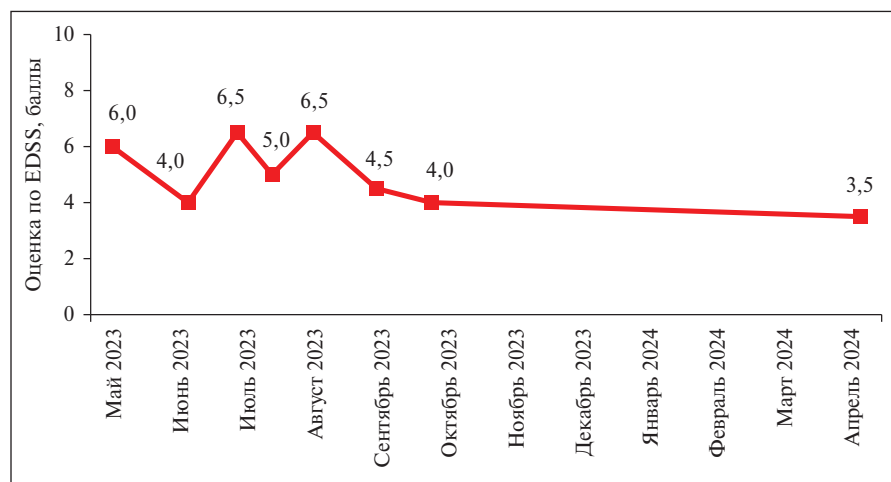


Рис. 8. Динамика степени неврологического дефицита в соответствии со шкалой EDSS у пациента Т.

Fig. 8. Dynamics of neurological deficit in patient T. according to the EDSS scale

У части пациентов стандартных терапевтических опций бывает достаточно для поддержания статуса ремиссии. Однако даже после 5 лет ремиссии у пациентов с AQP4-IgG-позитивным ЗСОНМ отмена иммуносупрессивной терапии в 82% случаев приводит к обострению заболевания (медиана наблюдения — 6 мес) [32].

Метод ТГСК в современном мире с успехом используется для лечения тяжелых рефрактерных форм аутоиммунных заболеваний, в том числе протекающих с поражением ЦНС [25, 33]. В результате ВИСТ с последующей ауто-ТГСК происходит элиминация эффекторных Т- и В-лимфоцитов и, как следствие, «перезагрузка» иммунной системы с восстановлением иммунологической толерантности [24]. При алло-ТГСК происходит полная «замена» патологически функционирующей иммунной системы. Терапевтический эффект для аутоиммунных заболеваний реализуется также за счет реакции «трансплантат против аутоиммунитета», что обуславливает более стойкий положительный клинический эффект [33]. В данной работе мы представляем оба варианта ТГСК у пациентов с ЗСОНМ, резистентных к проводимой «классической» терапии [24, 25].

В наших наблюдениях у первого пациента течение заболевания было неуклонно прогрессирующим, с кратковременным периодом стабилизации, у другого ребенка отмечались флуктуирующие обострения на фоне терапии двух различных линий (включая поддерживающую). Тем не менее в обоих случаях быстрое нарастание неврологического дефицита у детей и отсутствие значительного эффекта от проводимой ранее терапии обусловили необходимость применения более агрессивных терапевтических подходов.

Учитывая сроки «начала полного действия» таргетных препаратов (ритуксимаб — 8–12 нед, сатрализумаб и тоцилизумаб — 12–24 нед, экулизумаб и равулизумаб — 1–2 нед), у пациентов в качестве доступной терапевтической опции рассматривалась ТГСК. Согласно данным литературы, опыт проведения ТГСК у детей существует [34]. Однако в первом представленном клиническом случае впервые ТГСК проводилась пациенту с оценкой по EDSS 9,5 балла. Ранее данный метод терапии (ауто-ТГСК) использовался у детей с максимальной оценкой по шкале EDSS 9 баллов [35].

Во втором клиническом случае ребенку с ЗСОНМ впервые была проведена ТГСК от гаплоидентичного донора. Ранее алло-ТГСК проводилась от полностью совместимых родственных доноров или от не полностью (9/10) и полностью (10/10) HLA-совместимых неродственных доноров. В первом клиническом случае в момент принятия решения о проведении ТГСК состояние ребенка было крайне тяжелым, проводилась искусственная вентиляция лег-

ких. С учетом тяжести состояния и дефицита времени было решено выполнить ауто-ТГСК. Во втором клиническом случае течение заболевания обусловило необходимость проведения алло-ТГСК, тем более что, в отличие от первого пациента, у второго ребенка не отмечалось клинического ответа на мобилизационную дозу циклофосфида. У обоих детей после выполненной ТГСК отмечается длительная ремиссия ЗСОНМ, оба получают сатрализумаб с консолидирующей целью. У пациента из наблюдения 1 зафиксирована полная иммунная реконституция, ребенку из наблюдения 2 отменены иммуносупрессивные препараты, которые вводились в терапию с целью профилактики РТПХ, и также начинается процесс иммунной реконституции, уровни иммуноглобулинов, В-лимфоцитов и Т-цитотоксических лимфоцитов — в пределах возрастной нормы, уровень Т-хелперов снижен (19%; 239 кл/мкл).

Течение посттрансплантационного периода на всех этапах — без значимых осложнений. Дети наблюдались сразу после приживления исключительно в амбулаторных условиях. У ребенка из второго клинического наблюдения после алло-ТГСК с 50-х по 60-е сутки отмечался геморрагический цистит 1-й степени согласно общим критериям токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, CTCAE 5.0), не потребовавший стационарного лечения, купировался самостоятельно. После 100-го дня у пациента Т. отмечался эпизод РТПХ в виде поражения кожи 1-й степени по CTCAE 5.0, проводилась терапия топическими ГК с положительным клиническим эффектом.

Оба ребенка получают курсовую медицинскую реабилитацию, которая, в сочетании с биологической терапией, способствует уменьшению у них неврологического дефицита.

Заключение

ВИСТ с последующей ТГСК может рассматриваться как куративный метод лечения резистентных форм ЗСОНМ. Выбор вида ТГСК может зависеть от тяжести соматического и неврологического статуса пациента, а также от клинического ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию. Результаты представленного исследования могут быть использованы для обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с тяжелыми аутоиммунными заболеваниями с поражением нервной системы в Российской Федерации. Необходимы дальнейшие исследования по использованию методов ТГСК, их долгосрочной эффективности и безопасности у пациентов детского возраста с аутоиммунными заболеваниями с поражением нервной системы, рефрактерных к стандартной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко АН. Комментарии к статье «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):119–22. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122 [Boyko AN. Comments on the article “Consensus opinion on the management

- of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy”. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):119–22 doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122 (In Russ.)].
2. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al; Neuromyelitis Optica Study Group

- (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) — revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3341–68. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0. Epub 2023 Apr 6.

3. Absoud M, Lim MJ, Appleton R, et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr;86(4):470-2. doi: 10.1136/jnnp-2014-308550. Epub 2014 Aug 4.
4. Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):245-52. doi: 10.1212/WNL.0000000000002283. Epub 2015 Dec 18.
5. Quek AM, McKeon A, Lennon VA, et al. Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity. *Arch Neurol*. 2012 Aug;69(8):1039-43. doi: 10.1001/archneurol.2012.249
6. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):93-100. doi: 10.1212/01.wnl.0000314832.24682.c6. Epub 2008 May 28.
7. Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S59-66. doi: 10.1212/WNL.00000000000002824
8. Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology*. 2008 Jan 29;70(5):344-52. doi: 10.1212/01.wnl.0000284600.80782.d5. Epub 2007 Dec 19.
9. Cacciaguerra L, Flanagan EP. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders. *Neurol Clin*. 2024 Feb;42(1):77-114. doi: 10.1016/j.ncl.2023.06.009. Epub 2023 Aug 7.
10. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
11. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 May 21;6(4):e572. doi: 10.1212/NXI.0000000000000572
12. Romeo AR, Segal BM. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 May;31(3):250-5. doi: 10.1097/BOR.0000000000000603
13. Palace J, Leite MI, Jacob A. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Pract Neurol*. 2012 Aug;12(4):209-14. doi: 10.1136/practneurol-2012-000237. Erratum in: *Pract Neurol*. 2012 Oct;12(5):342.
14. Ferilli MAN, Paparella R, Morandini I, et al. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Series and Literature Review. *Life (Basel)*. 2021 Dec 23;12(1):19. doi: 10.3390/life12010019
15. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x. Epub 2010 Jun 7.
16. Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016 Feb;22(2):185-92. doi: 10.1177/1352458515581438. Epub 2015 Apr 28.
17. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1834-49. doi: 10.1093/brain/awt109. Epub 2012 May 9.
18. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, et al; NOMADMUS study group and the Observatoire Francais de la Sclerose en Plaques (OFSEP). Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1377-84. doi: 10.1177/1352458516678474. Epub 2016 Nov 25.
19. Nosadini M, Gadian J, Lim M, et al. Mycophenolate mofetil in paediatric autoimmune or immune-mediated diseases of the central nervous system: clinical experience and recommendations. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Apr;61(4):458-68. doi: 10.1111/dmcn.14020. Epub 2018 Sep 17.
20. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al; GJCF-CC&BR. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Oct;1(4):180-7. doi: 10.1016/j.msard.2012.06.002
21. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
22. Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 May 31;10(4):e200124. doi: 10.1212/NXI.000000000000200124
23. Greco R, Bondanza A, Vago L, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2014 Mar;75(3):447-53. doi: 10.1002/ana.24079. Epub 2014 Mar 7.
24. Скоробогатова ЕВ, Киргизов КИ, Волкова ЭЮ и др. Эффективность высокодозной терапии аутоиммунных заболеваний ЦНС у детей: опыт мультидисциплинарной группы по изучению эффективности и поздних эффектов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(2):214-20.
- [Skorobogatova EV, Kirgizov KI, Volkova EYu, et al. Efficacy of high-dosage therapy for autoimmune diseases of the CNS in children: the experience of a multidisciplinary group on the study of efficacy and late effects. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo = Speransky Pediatra*. 2019;98(2):214-20 (In Russ.)].
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 Feb;55(2):283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0. Epub 2019 Sep 26.
26. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):535-44. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3. Epub 2012 May 16.
27. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. 2021 Sep;20(9):762-72. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00218-0. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):e6. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00290-8. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 Jan;21(1):e1. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00433-6
28. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Aug 20;7(5):e841. doi: 10.1212/NXI.0000000000000841
29. Majed M, Fryer JP, McKeon A, et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 20;3(3):e231. doi: 10.1212/NXI.0000000000000231
30. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):473-7. doi: 10.1084/jem.20050304. Epub 2005 Aug 8.
31. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1450-61. doi: 10.1093/brain/awf151
32. Kim SH, Jang H, Park NY, et al. Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Feb 23;8(2):e947. doi: 10.1212/NXI.0000000000000947. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Apr 19;8(4):e1013. doi: 10.1212/NXI.0000000000001013

33. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, et al; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP); EBMT Paediatric Working Party (PWP); Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT); EBMT (JACIE). Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017 Dec 20;1(27):2742-55. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010041
34. Kümpfel T, Giehlhuber K, Aktas O, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol.* 2024 Jan;271(1):141-76. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z. Epub 2023 Sep 7. Erratum in: *J Neurol.* 2024 Jun;271(6):3702-7. doi: 10.1007/s00415-024-12288-2
35. Greco R, Bondanza A, Oliveira MC, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica: a registry study of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Mult Scler.* 2015 Feb;21(2):189-97. doi: 10.1177/1352458514541978. Epub 2014 Jul 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.04.2024/09.06.2024/10.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бронина Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>

Быкова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Бронин Г.О. <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

Кессель А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6012-250X>

СерEGIN Г.З. <https://orcid.org/0000-0003-3880-4402>

Киргизов К.И. <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Полушин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Батышева Т.Т. <https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>