

К.И. Киргизов<sup>1, 2</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>1</sup>, Р.Ц. Бембеева<sup>3</sup>, Э.Ю. Волкова<sup>1</sup>, А.А. Бологов<sup>1</sup>, С.В. Пиляя<sup>1</sup>, А.А. Масчан<sup>2</sup>, А.Г. Румянцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с тяжелыми рефрактерными формами рассеянного склероза

## Contacts:

Kirgizov Kirill Igorevich, MD, Department of Bone Marrow Transplantation, Russian Children's Clinical Hospital, scientific worker of a Department of Treatment Optimization of Oncological Diseases in Children, D. Rogachev Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology

Address: 117997, Moscow, Leninskiy Prospect, 117, Tel.: (495) 936-90-23, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru

Article received: 24.12.2012, Accepted for publication: 01.02.2013

В статье представлен уникальный опыт применения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с тяжелыми рефрактерными формами рассеянного склероза ( $n = 7$ ). В настоящее время накоплено достаточно сведений о проведении химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при тяжелых рефрактерных формах рассеянного склероза. Этот метод показал свою эффективность и безопасность при применении иммуноаблативного режима химиотерапии. У пациентов, включенных в исследование, средняя оценка по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) составила  $5,94 \pm 0,2$  (пациенты с оценкой от 3 до 9 баллов). У всех больных имелись диссеминированные очаги демиелинизации в головном и спинном мозге, накапливающие контраст. После проведения терапии циклофосфамидом в комбинации с антитимоцитарным глобулином отмечалась быстрая стабилизация состояния и длительная (период наблюдения 3–36 мес) клинико-рентгенологическая и иммунофенотипическая ремиссия с выраженной позитивной динамикой по данным расширенной шкалы оценки инвалидизации. Выраженных побочных эффектов и инфекционных осложнений отмечено не было. Максимальное улучшение по шкале EDSS составило 5,5 баллов, среднее —  $2,7 \pm 0,1$  (от 2 до 5,5) балла с положительной динамикой на магнитно-резонансной томограмме. Эффективность терапии подтверждалась положительными изменениями и по данным субпопуляционного состава лимфоцитов крови. Проведение своевременной высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — эффективный и безопасный способ замедления аутоиммунного воспалительного процесса. Указанный способ можно рекомендовать к использованию для лечения детей с тяжелыми рефрактерными формами рассеянного склероза. Данный метод является безопасным и эффективным.

**Ключевые слова:** дети, рассеянный склероз, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, циклофосфамид, антитимоцитарный глобулин.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 149–152)

K.I. Kirgizov<sup>1, 2</sup>, E.V. Skorobogatova<sup>1</sup>, R.Ts. Bembeeva<sup>3</sup>, E.Yu. Volkova<sup>1</sup>, A.A. Bologov<sup>1</sup>, S.V. Piliya<sup>1</sup>, A.A. Maschan<sup>2</sup>, A.G. Rumyantsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after D. Rogachev, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

## Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with severe resistant multiple sclerosis

Unique experience of high-dose chemotherapy with consequent autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with severe resistant multiple sclerosis ( $n = 7$ ) is shown in this article. At present time there is enough data on chemotherapy with consequent hematopoietic stem cell transplantation in children with severe resistant multiple sclerosis. This method was proved to be efficient and safe with immunoablative conditioning chemotherapy regimen. In patients included in this study the mean rate according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) was  $5,94 \pm 0,2$  (from 3 to 9) points. All the patients had disseminated demyelination loci, accumulating the contrast substance, in the brain and the spinal cord. After cyclophosphamide treatment in combination with anti-monocytes globulin the fast stabilization of the condition and prolonged (the observation period was 3–36 months) clinical and radiologic as well as immunophenotypic remission with marked positive dynamics according to the EDSS were noted. No pronounced side-effects and infectious complications were mentioned. The maximal improvement according to the EDSS was 5,5 points, the mean —  $2,7 \pm 0,1$  (from 2 to 5,5) points accompanied with positive dynamics on the magneto-resonance imaging. The efficacy of the treatment was also proved by the positive changes in the lymphocytes subpopulation status in peripheral blood. The timely performed high-dose chemotherapy with consequent hematopoietic stem cell transplantation is an effective and safe method to slowdown the autoimmune inflammatory process. This method can be recommended to use in treatment of children with severe resistant multiple sclerosis.

**Key words:** children, multiple sclerosis, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, anti-monocytes globulin.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 149–152)

## ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное и иммуно-аутоагрессивное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся многоочаговым поражением головного и спинного мозга, протекающее с обострениями, ремиссиями или прогрессирующе. В основном РС страдают люди молодого возраста (20–40 лет), а у детей заболевание встречается в 5–10% случаев. Большинство пациентов с РС в возрасте до 18 лет имеют рецидивирующе-ремиттирующую форму заболевания и менее 3% — первично-прогрессирующую [1].

По современным представлениям, развитие аутоагрессивных иммунных заболеваний связано с нарушением супрессорных механизмов, которые контролируют толерантность Т и В лимфоцитов к аутоантигенам. Таким образом, ключом к эффективной терапии аутоагрессивных иммунных заболеваний центральной нервной системы (а в особенности при крайне тяжелом злокачественном течении РС) является эффективная иммуносупрессия с постоянным контролем инфекционных осложнений и статуса основного заболевания по результатам комплексного обследования, включающего клиническую оценку, лучевую диагностику, изучение субпопуляционного состава лимфоцитов крови и контроля токсичности проводимой терапии [1, 2].

В терапии РС ключевую роль играет своевременное назначение адекватной терапии. Для патогенетического лечения РС применяют препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Многочисленные контролируемые клинические исследования эффективности этих препаратов у взрослых показали их влияние на уменьшение частоты обострений и МРТ-признаков активности воспалительного процесса при рецидивирующе-ремиттирующем РС. Доказанная эффективность, безопасность и переносимость препаратов базисного лечения пациентов с этой формой РС продемонстрирована и у детей [2, 3]. Важное условие успешного иммуномодулирующего лечения РС — раннее начало, длительность и высокая приверженность ему пациентов.

Несмотря на успехи указанного вида терапии, вопрос о лечении больных с тяжелыми формами РС, особенно с его злокачественными прогрессирующими вариантами, остается открытым. Возникает необходимость более тщательного анализа рисков и преимуществ альтернативных способов лечения РС, когда базисные препараты неэффективны [4]. В рамках терапии рефрактерных форм у детей описаны единичные случаи использования митоксантрона, который показал умеренную эффективность, при этом возможными побочными эффектами являются кардиомиопатия и вторичный лейкоз. Эффективность натализумаба у детей требует подтверждения, возможный побочный эффект — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия [5].

В настоящее время в мире накоплен определенный опыт проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (Ауто-ТГСК) при вторично-прогрессирующих формах рассеянного склероза [6, 7]. Данный метод показал свою эффективность и безопасность при применении иммуноаблативного режима химиотерапии. Этот режим позволяет добиться хорошего эффекта патогенетического лечения РС и сократить период аплазии гемопоэза. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток используют клетки периферической крови, мобилизованные, как правило, с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и циклофосфамида. Современным стандартом проведения трансплантаций при РС является использование немиелоаблативного

режима химиотерапии: циклофосфамид + антитимоцитарный глобулин. Эта схема лечения показала свою эффективность и меньшую токсичность наряду со снижением трансплантационно-ассоциированной смертности по сравнению с миелоаблативными режимами с использованием тотального облучения тела или схемы BEAM в рандомизированных исследованиях [7]. При использовании режима кондиционирования циклофосфамид + АТГ 90% пациентов стабилизировали состояние по данным МРТ и EDSS, а 65–80% улучшили оценку по шкале EDSS (среднее значение 3,0 балла) и данным МРТ (нет новых очагов и накопления контраста), при этом осложнения (фебрильная нейтропения, неосложненная пневмония) регистрировали лишь в 41% случаев [6–8].

В последние годы активно изучается эффективность мезенхимальных клеток в лечении РС. Было показано, что терапия стволовыми клетками мезенхимального происхождения позволяет добиться ингибирования Т-клеточного ответа на стимуляцию аллоантигенами, митогенами и микроорганизмами *in vitro*, снижения экспрессии CD4+ активационных маркеров, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD69 и Т-клеточной активации *in vivo*. Стволовые клетки мезенхимального происхождения способствуют увеличению содержания Т регуляторных клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> (Т регуляторы), снижению пролиферации В лимфоцитов и подавлению продукции интерферона  $\gamma$ , интерлейкинов 4 и 10 (ИФН  $\gamma$ ; ИЛ 4, 10). Так, пациентам с РС ( $n = 15$ ) и боковым амиотрофическим склерозом ( $n = 19$ ) интратекально вводили стволовые клетки мезенхимального происхождения, меченные супероксидом железа (в среднем,  $63,2 \pm 2,5$  млн). При этом внутривенная инфузия клеток проводилась 12 пациентам. Через 24 ч по данным МРТ отмечалась миграция мезенхимальных стволовых клеток в менингеальные оболочки, субарахноидальные пространства, затылочные рога боковых желудочков, паренхиму спинного мозга [9]. Однако в рамках настоящего исследования не было показано значимой эффективности метода, а сама процедура не соответствовала современным стандартам безопасности для пациентов.

При этом в процессах поддержания иммунологической толерантности важная роль принадлежит именно популяциям Т регуляторов. Регуляторные Т клетки подавляют пролиферацию цитотоксических Т лимфоцитов, ингибируют активность естественных киллеров, макрофагов и В клеток. Т регуляторы обладают большим потенциалом в подавлении патологического иммунного ответа, наблюдающегося при аутоиммунных заболеваниях. При ряде аутоиммунных патологий (в т.ч. при РС) отмечено сниженное количество и подавленная функция Т регуляторов. K. Venken и соавт. (2007) указывают на значительное снижение содержания Т регуляторов CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> в периферической крови и дефект функции этих клеток при РС [10].

Универсальным методом определения степени тяжести болезни у пациентов с РС является расширенная шкала оценки инвалидизации, где пациент с оценкой в 1 балл имеет минимальные проявления заболевания, а 10 баллов означают смерть, связанную с РС [11].

В связи с доказанной эффективностью Ауто-ТГСК подобную терапию целесообразно проводить пациентам не менее чем с двумя стероид- и ВВИГ-рефрактерными обострениями за последние 6 мес (ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин). При этом Ауто-ТГСК должна быть выполнена как можно раньше. Как показал анализ эффективности ТГСК при РС Рабочей группы в области изучения аутоиммунных заболеваний Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT), «идеальным» для Ауто-ТГСК является пациент с рецидивирующе-ремиттирующей формой РС, который имеет высокую воспалительную

активность как по данным клинического обследования, так и по результатам МРТ (накопление контраста или/и новые очаги в T<sub>2</sub>-режиме). Таким образом, наиболее эффективным является проведение высокодозной химиотерапии с последующей Ауто-ТГСК у пациентов, отвечающих критериям терапии, но с оценкой по шкале EDSS не более 4,0 баллов. При этом пациенты с вторично-прогрессирующим РС должны рассматриваться как кандидаты для Ауто-ТГСК при наличии у них воспалительной активности как клинически, так и по данным МРТ [12].

С 1999 г. в России проводится исследование эффективности Ауто-ТГСК при РС, в котором участвуют 6 центров, где осуществлено 180 трансплантаций [13]. Однако ни один из этих центров не занимается лечением пациентов до 18 лет, несмотря на то, что злокачественные формы РС встречаются у детей и подростков.

В настоящее время на базе Российской детской клинической больницы совместно с Российским национальным исследовательским медицинским университетом им. Н.И. Пирогова и Федеральным научно-клиническим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева осуществляется выполнение трехстороннего клиничко-лабораторного протокола по применению высокодозной химиотерапии с последующей Ауто-ТГСК у детей с тяжелыми рефрактерными формами РС.

**Цель исследования:** оценить эффективность Ауто-ТГСК в случае крайне тяжелого рефрактерного течения РС у детей и подростков, а также уровень Т-регуляторов в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В настоящее время по данному протоколу пролечено 7 пациентов с тяжелыми рефрактерными формами РС. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил  $16,4 \pm 0,4$  лет. Длительность заболевания на момент включения —  $3,2 \pm 0,3$  года. Всем пациентам проводилось лечение высокими дозами глюкокортикоидов в период обострения, с использованием препаратов ИФН  $\beta$  и плазмафереза. При этом отмечались резистентность к проводимой терапии и прогрессирование заболевания, приведшие к выраженной инвалидизации пациентов. Средняя оценка по EDSS на момент начала терапии по протоколу была равна  $5,94 \pm 0,2$  баллов (пациенты с оценкой от 3 до 9 баллов). У всех больных, включенных в протокол, имелись признаки выраженного воспалительного процесса в головном и спинном мозге по данным МРТ. Абсолютным критерием включения в протокол явилось наличие у пациентов 2 и более стероид-рефрактерных обострений за последние 6 мес. Данному критерию удовлетворяли все пациенты. При этом часть детей на момент начала терапии находилась в очень тяжелом состоянии, один — в критическом, с оценкой по шкале EDSS 9.0 баллов, с клинической картиной дыхательной недостаточности, тетраплегией и бульбарным синдромом. Данные нейровизуализации представлены на рис. 1 и 2.

### Методы исследования

Терапия выполнялась в несколько этапов. После всех необходимых диагностических мероприятий пациентам проводили мобилизацию стволовых клеток периферической крови препаратом циклофосфамид в дозе  $2 \text{ г/м}^2$  с последующим назначением Г-КСФ с +7-го дня от начала введения циклофосфамида. По истечении не менее 3 нед от старта терапии циклофосфамидом выполнялась химиотерапия в составе: циклофосфамид ( $200 \text{ мг/кг}$ , разделенный на 4 эквивалентные дозы на дни -5, -4, -3, -2), анти-тимоцитарный иммуноглобулин лошадиный ( $160 \text{ мг/кг}$ ,

в 4 эквивалентных дозах на дни -2, -1, +1, +2) или его аналог в скорректированной дозе. Трансфузию аутологичных стволовых клеток крови выполняли на день 0. Стимуляция гемопоэза Г-КСФ — с +5-го дня.

Всем пациентам проводилось обязательное обследование: клиническая оценка (EDSS, контроль инфекционных и токсических осложнений), МРТ с контрастным препаратом, определение субпопуляционного состава лимфоцитов крови с оценкой Т-регуляторных клеток на +30, +60, +90, +180-й дни, далее каждые 6 мес.

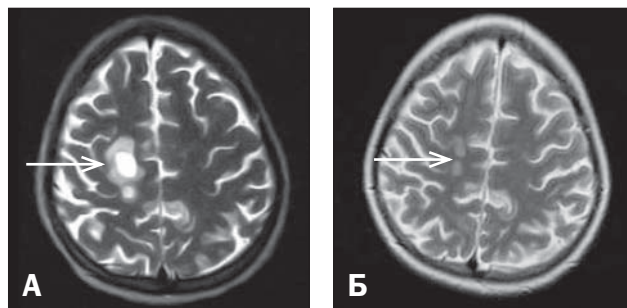
### Статистическая обработка данных

По завершении исследования была проведена статистическая обработка результатов с помощью методов объективной и описательной статистики с использованием программных комплексов Excel и Statistica с вычислением средних значений и стандартных отклонений показателей возраста пациентов, длительности заболевания, оценки по шкале EDSS на момент вступления в протокол и улучшения по данной шкале, полученного в результате терапии.

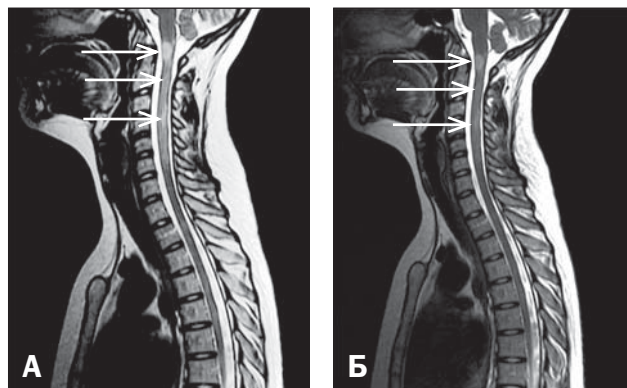
### РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов отмечалось быстрое улучшение неврологического статуса уже в раннем посттрансплантационном периоде. Максимальный уровень улучшения оценки по шкале EDSS составил 5,5 баллов, средний —  $2,7 \pm 0,1$  балла (от 2 до 5,5). У пациентов 4 и 6 отмечалось снижение EDSS до 1 балла с минимальными признаками проявлений РС. При этом период наблюдения на настоящий момент составляет 3–36 мес. Динамика состояния

**Рис. 1 А, Б.** Пациент 2. МРТ-изображения головного мозга пациента 17 лет. Визуализируются множественные очаги демиелинизации, определяющиеся в T<sub>2</sub>-режиме до аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (А), и их выраженное сокращение на +60-й день (Б)

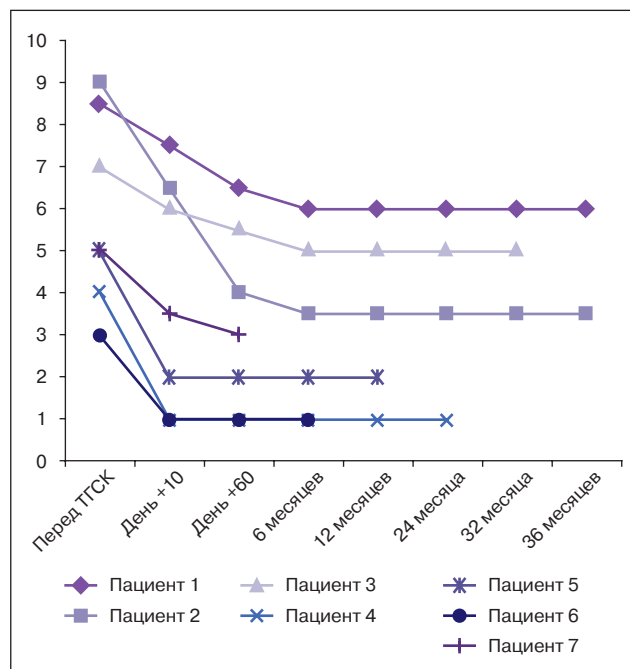


**Рис. 2 А, Б.** Пациент 2. МРТ-изображения спинного мозга пациента 17 лет. Множественные выраженные очаги демиелинизации на уровнях C<sub>1</sub>, C<sub>6</sub>, Th<sub>11</sub>, Th<sub>V</sub> в T<sub>2</sub>-режиме до трансплантации (А) и их значительное сокращение на +60-й день (Б)





**Рис. 3.** Клиническая оценка динамики состояния пациентов в баллах по шкале EDSS (J. Kutzke, 1983) относительно дня аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток



пациентов по шкале EDSS приведена на рис. 3. Все пациенты находятся в стадии клинко-рентгенологической ремиссии, субпопуляционный состав лимфоцитов крови показывает отсутствие явных признаков повышенной Т-лимфоцитарной активации и нормализацию соотношения  $CD4^+/CD8^+$ . При оценке субпопуляционного состава периферической крови уровень Т-регуляторных клеток  $CD4^+CD25^+CD127^{low}$  был сравнительно низким относительно его показателей до Ауто-ТГСК. После иммуноне-

конституции отмечался его подъем относительно значений до трансплантации у всех пациентов однообразно.

При рефрактерных формах РС основной эффект Ауто-ТГСК обусловлен действием иммуноаблативных препаратов, а применение гемопоэтических стволовых клеток определяется необходимостью сокращения периода аплазии кроветворения. Показано, что проведение Ауто-ТГСК по критериям EBMT позволяет добиться значимого снижения степени инвалидизации (пациенты 4, 5 и 6 на рис. 3). Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, и особенно, уровня Т-регуляторных клеток, продемонстрировало явление «перезагрузки» иммунной системы детей с РС после Ауто-ТГСК с отсутствием аутоиммунной агрессии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия с последующей Ауто-ТГСК является эффективным методом купирования аутоиммунной воспалительной реакции при тяжелом рефрактерном течении РС.

Проведение своевременной Ауто-ТГСК способствует минимизации инвалидизации и значительно улучшает качество жизни пациентов. В ряде случаев именно Ауто-ТГСК — единственный шанс на компенсацию крайне тяжелых форм РС, при которых не только снижается качество, но и имеется угроза жизни пациента. Этот метод терапии является жизнесохраняющим.

Эффективность Ауто-ТГСК при РС подтверждается изменением клинического течения заболевания по данным МРТ и показателей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, и в особенности уровня Т-регуляторов.

Один из серьезных факторов успеха лечения — длительный обсервационный период с контролем заболевания по всем основным параметрам (клиническая картина, данные МРТ и лабораторных исследований), взаимодействие врачей различных специальностей и хорошо отлаженный контакт между детской и взрослой системой здравоохранения.

### REFERENCES

- Pohl D., Waubant E., Banwell B., Chabas D., Chitnis T., Weinstock-Guttman B., Tenenbaum S. International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology*. 2007; 68 (16): 54–65.
- Bembeyeva R.Ts. Demyelinating diseases of children's age: strategy of diagnostics and treatment. *Author's abstract of doctoral thesis. Moscow*. 2007. 24 pp.
- Banwell B., Reder A.T., Krupp L., Tenenbaum S., Eraksoy M., Alexey B., Pohl D., Freedman M., Schelensky L., Antonijevic I. Safety and tolerability of interferon beta 1-b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 66: 472–476.
- Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. Multiple sclerosis — the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 942–955.
- Marriott J.J., Miyasaki J.M., Gronseth G., O'Connor P.W. Evidence Report: the efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74 (18): 1463–1470. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dc1ae0.
- Burt R.K., Loh Y., Cohen B., Stefoski D., Balabanov R., Katsamakakis G., Oyama Y., Russell E.J., Stern J., Muraro P., Rose J., Testori A., Bucha J., Jovanovic B., Milanetti F., Storek J., Voltarelli J.C., Burns W.H. Autologous non-myceloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study *Lancet Neurol.* 2009; 8 (3): 244–253.
- Hamerschlag N., Rodrigues M., Moraes D.A., Oliveira M.C., Stracieri A.B., Pieroni F., Barros G.M., Madeira M.I., Simoes B.P., Barreira A.A., Brum D.G., Ribeiro A.A., Kutner J.M., Tylber C.P., Porto P.P., Santana C.L., Neto J.Z., Barros J.C., Paes A.T., Burt R.K., Oliveira E.A., Mastropietro A.P., Santos A.C., Voltarelli J.C. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG Bone Marrow Transplant. 2010; 45 (2): 239–248. doi: 10.1038/bmt.2009.127.
- Fassas A., Kimiskidis V.K., Sakellari I., Kapinas K., Anagnostopoulos A., Tsimourou V., Sotirakoglou K., Kazis A. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology*. 2011; 76 (12): 1066–1070. doi: 10.1212/WNL.0b013e318211c537.
- Mohyeddin Bonab M., Yazdanbakhsh S., Lotfi J., Alimoghaddom K., Talebian F., Hooshmand F., Ghavamzadeh A., Nikbin B. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study. *Iran J. Immunol.* 2007; 4: 50–57.
- Schneider-Hohendorf T., Stenner M.P., Weidenfeller C., Zozulya A.L., Simon O.J., Schwab N., Wiendl H. Regulatory T cells exhibit enhanced migratory characteristics, a feature impaired in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40 (12): 3581–3590. doi: 10.1002/eji.201040558.
- Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33: 1444–1452.
- Snowden J.A., Saccardi R., Allez M., Ardizzone S., Arnold R., Cervera R., Denton C., Hawkey C., Labopin M., Mancardi G., Martin R., Moore J.J., Passweg J., Peters C., Rabusin M., Rovira M., van Laar J.M., Farge D. on behalf of the EBMT Autoimmune Disease Working Party (ADWP) and Paediatric Diseases Working Party (PDWP) Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2012; 47: 770–790. doi:10.1038/bmt.2011.185.
- Shevchenko Yu.L., Novik A.A., Kuznetsov A.I., 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 I.I., Shamanskiy S.V., Kulagin A.D., Kshishtovich A.V., Ivanov R.A., Gorodokin G. Autologous transplantation of hematopoietic stem cells in patients with disseminated sclerosis: results of a study of Russian cooperative group of cell therapy. *Neurological journal*. 2008; 2.