



Трансиммунизация в лечении рассеянного склероза

Кильдюшевский А.В. • Бородин А.В. • Молочков А.В. • Сидорова О.П. • Котов С.В.

Кильдюшевский Александр

Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹

Бородин Александр Валерьевич – врач неврологического отделения¹

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке, образованию и международным связям¹

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, вед. науч. сотр. неврологического отделения¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (968) 913 12 30.

E-mail: sidorovaop2008@rambler.ru

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Цель – изучить эффективность метода трансиммунизации при ремитирующем течении рассеянного склероза.

Материал и методы. В исследование вошли 15 взрослых пациентов с ремитирующим течением рассеянного склероза, из них у 14 применяли трансиммунизацию, 1 пациентке во время обострения проводили фотоферез без трансиммунизации (без инкубации мононуклеаров). Клиническая оценка эффективности лечения осуществлялась с помощью расширенной шкалы инвалидности Куртцке (EDSS). Исследовали субпопуляции лимфоцитов периферической крови, IgA, IgM, IgG, TNF-α.

Результаты. После проведения 6 курсов трансиммунизации у 70% больных наблюдалось улучшение или стабилизация процесса, у 30% отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания.

Показатель CD5⁺ после проведения трансиммунизации статистически достоверно повышался с $76,6 \pm 4,1$ до $86,0 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), показатель HLA-DR⁺ снизился с $15,3 \pm 6,5$ до $8,5 \pm 1,69\%$ ($p < 0,05$), снизились также содержание IgG и IgM, показатель TNF-α в периферической крови ($p > 0,05$). Существенных побочных эффектов, связанных с лечением, не зарегистрировано.

Заключение. Полученные данные указывают на эффективность и безопасность метода трансиммунизации при лечении рассеянного склероза. Необходимо продолжить исследование с увеличением как числа пациентов, так и времени их наблюдения.

Ключевые слова: фотоферез, трансиммунизация, экстракорпоральная фотохимиотерапия, рассеянный склероз, ультрафиолетовое облучение.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Тактика лечения больных рассеянным склерозом определяется многими параметрами, в том числе течением заболевания. Так, в период обострений назначают пульс-терапию метилпреднизолоном. Для предупреждения обострений применяют

препараты, изменяющие течение рассеянного склероза: интерфероны бета, глатирамера ацетат, иммунодепрессант финголимод, цитостатик митокантрон, препарат гуманизованных моноклональных антител натализумаб. Несмотря на многочисленность препаратов, изменяющих

течение рассеянного склероза, их эффективность недостаточна, а длительное применение чревато большим спектром побочных явлений [1, 2].

В этой связи поиск новых и альтернативных методов лечения больных рассеянным склерозом представляется актуальным и практически важным. К таким методам относятся фотоферез, экстракорпоральная фотохимиотерапия и трансиммунизация (ультрафиолетовое облучение лимфоцитов крови с последующей их инкубацией). Первый опыт ультрафиолетового облучения лимфоцитов крови у пациентов с Т-клеточной лимфомой принадлежит R. Edelson [3]. С тех пор метод успешно применялся не только при Т-клеточной лимфоме, но и при различных аутоиммунных заболеваниях – миастении, вульгарной пузырчатке, склеродермии, системной красной волчанке и др. [4, 5]. Фотоферез, представляющий собой метод фотохимиотерапии, использовался рядом исследователей при рассеянном склерозе, однако были получены противоречивые результаты, что объясняется как небольшим числом наблюдений, так и различиями в течении заболевания у обследованных пациентов. Положительный эффект был получен при ремитирующем течении рассеянного склероза [6, 7, 8]. При хроническом прогрессирующем течении лечение не было эффективным, либо эффект достигался только во время терапии [9, 10]. Установлено, что активированные при экстракорпоральной фотохимиотерапии лимфоциты мигрируют в центральную нервную систему и, вероятно, уменьшают воспалительный процесс в спинном мозге при экспериментальном энцефаломиелите. В случае проведения ультрафиолетового облучения лимфоцитов крови положительный эффект сохранялся до 4 месяцев, при этом не требовалось назначения глюкокортикоидов и цитостатиков, как это необходимо при проведении плазмафереза для предупреждения образования аутоантител [11]. В последующем было показано, что дополнение методики инкубацией моноцитов после ультрафиолетового облучения более эффективно, чем без нее. Это положило начало клиническому применению модифицированного метода – трансиммунизации, названного так потому, что в результате инкубации меняется функциональное состояние иммунных клеток. Существуют данные об использовании метода при Т-клеточной лимфоме; показано, что трансиммунизация позволяет улучшить состояние больных, предотвращает прогрессирование болезни [12, 13].

В процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии наблюдается дифференцировка моноцитов в дендритные клетки. Этот механизм объясняют как прямым действием моноцитов, так и опосредованным, через изменение секреции цитокинов Th1-клетками [14]. Во время процедуры экстракорпоральной фотохимиотерапии происходит активация моноцитов с трансформацией их в агрессивные фагоцитарные незрелые дендритные клетки [15]. В последующем они возвращаются в организм пациента, где могут взаимодействовать между собой, что и обуславливает клиническое улучшение. Однако это взаимодействие может быть недостаточно эффективно в связи с присутствием значительного количества разнообразных блокирующих факторов, таких как интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста β , негативный ко-стимулирующий цитотоксический лимфоцитарный антиген 4 и др. Дендритные клетки являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками, которые играют основную роль в запуске и определении типа иммунного ответа. На экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний показано, что под влиянием экстракорпоральной фотохимиотерапии иммунная система подопытных животных выстраивала ауторегуляторный ответ, который ингибировал или отдалял начало агрессивной стадии болезни или иммунного ответа [13].

Нами впервые была предпринята попытка использовать длительный инкубационный период после ультрафиолетового облучения лимфоцитов периферической крови у больных рассеянным склерозом (метод трансиммунизации). Цель работы – изучить эффективность метода трансиммунизации при ремитирующем течении рассеянного склероза.

Материал и методы

В исследование включены 15 взрослых пациентов с диагнозом «рассеянный склероз, ремитирующее течение»: 14 пациентам применяли метод трансиммунизации, 1 пациентке в период обострения назначали фотоферез. Клиническая оценка эффективности лечения проводилась с помощью расширенной шкалы инвалидизации Куртцке (Expanded Disability Status Scale – EDSS) в динамике до и после каждого курса терапии. У всех обследованных был зарегистрирован легкий неврологический дефицит – от 0 до 3,5 балла по шкале EDSS. У единственной пациентки с обострением рассеянного склероза неврологический дефицит составил 6 баллов по шкале EDSS.



Таблица 1. Динамика показателей неврологического статуса по функциональным системам у больных рассеянным склерозом до и после проведения трансиммунизации; оценка по шкале EDSS, баллы

Показатель	Порядковый номер пациента													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Зрение														
до лечения	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Стволовые функции (черепно-мозговые нервы)														
до лечения	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Пирамидные симптомы														
до лечения	1	1	1	1	2	1	0	1	0	1	1	1	1	1
после лечения	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Мозжечок														
до лечения	3	0	3	0	3	4	0	0	0	0	2	0	0	0
после лечения	3	0	1	0	1	4	0	0	0	0	2	0	0	1
Чувствительность														
до лечения	3	0	1	0	3	2	1	0	0	0	3	0	0	0
после лечения	3	0	1	0	2	2	0	0	0	0	3	0	0	0
Тазовые нарушения														
до лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Мышление														
до лечения	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Ходьба														
до лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общий балл														
до лечения	3,5	1,5	3,0	1,0	3,5	4,0	1,5	1,0	1,0	1,0	3,5	1,0	1,0	1,0
после лечения	3,5	1,0	1,5	1,0	2,0	4,0	1,0	1,0	1,0	1,0	3,5	1,0	1,0	1,5
Количество курсов трансиммунизации	3	6	6	6	6	1	6	6	6	6	1	6	1	6



Субпопуляции лимфоцитов периферической крови изучали с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к дифференцировочным антигенам лимфоцитов человека на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Иммуноглобулины классов А (IgA), М (IgM) и G (IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Фактор некроза опухоли α (TNF- α) исследовали иммуноферментным методом.

У 14 больных проводили экстракорпоральную фотохимиотерапию в режиме трансиммунизации. Модифицированная методика заключалась в следующем. За 2 часа до процедуры пациенты принимали внутрь Аммифурин (8-метоксисорален), затем на клеточном сепараторе Naemonetics MCS+ по протоколу PBSC проводили выделение моноклеарных клеток. Далее моноклеары подвергли ультрафиолетовому облучению в течение 90 минут и инкубации в течение 20 часов при температуре 37 °С. На следующий день клетки реинфузировали больному. Процедуру проводили 2 раза в неделю ежемесячно на протяжении 6 месяцев. Одной больной во время обострения применяли фотоферез без трансиммунизации (без инкубации моноклеаров). Пациенты переносили курс лечения удовлетворительно.

Результаты и обсуждение

Из 14 больных рассеянным склерозом, которым проводили трансиммунизацию, было 4 мужчин и 10 женщин в возрасте от 23 до 58 лет (средний возраст составил $29,6 \pm 2,7$ года). У 2 пациентов (мужчина 25 лет с общим баллом 4 по шкале EDSS и женщина 24 лет с общим баллом 3,5 по шкале EDSS) после 1 курса лечения наблюдалось появление новой неврологической симптоматики и признаки прогрессирования заболевания по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, у остальных состояние

было стабильным. У пациента 27 лет, которому проведен 1 курс лечения трансиммунизацией, ухудшения также не отмечено. Десяти пациентам (8 женщин и 2 мужчин) проведено 6 курсов трансиммунизации. До лечения общий балл по шкале EDSS у них составил $1,6 \pm 0,3$ (у 6 – 1 балл, 2 – 1,5 балла, 1 – 3 балла, 1 – 3,5 балла) (табл. 1). После лечения средний общий балл EDSS уменьшился до $1,2 \pm 0,12$ (у 7 – 1 балл, 2 – 1,5 балла, 1 – 2 балла). После 6 курсов трансиммунизации у пациентки с исходной оценкой по шкале EDSS 3 балла зарегистрировано ее уменьшение до 1,5, еще у 1 пациентки с оценкой 3,5 балла отмечено снижение до 2 баллов. Улучшение оценки по EDSS наблюдалось у 4 (40%) пациентов. Лишь в 1 случае после окончания 6-го курса наблюдалось нарастание общего балла EDSS с 1 до 1,5, несмотря на то что по данным МРТ прогрессирования заболевания не было.

Таким образом, в общей группе больных рассеянным склерозом, которым было проведено 6 курсов трансиммунизации, средний общий балл по шкале EDSS уменьшился на 0,4 балла. В целом в 7 случаях из 10 произошло улучшение или стабилизация процесса, но в 3 зафиксировано дальнейшее прогрессирование заболевания, причем в 1 случае отмечено появление легкой симптоматики без признаков активности на МРТ головного мозга.

Одной больной 49 лет проведен фотоферез. У нее рассеянный склероз был диагностирован в возрасте 22 лет. В анамнезе пациентка имела 3 обострения, во время последнего из них она не могла пройти 50 м без поддержки. После 4 сеансов фотофереза функция передвижения значительно улучшилась. В последующем в течение нескольких лет пациентка чувствовала себя удовлетворительно, могла работать.

Проведен анализ изменения показателей гуморального иммунитета (IgG, IgM, IgA) на фоне лечения (табл. 2). Средние значения всех показателей до лечения превышали нормальные значения, после терапии отмечено снижение уровня IgG и IgM, однако выявленные изменения не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

В табл. 3 приведены данные об изменении показателей субпопуляции лимфоцитов у больных рассеянным склерозом до и после проведения трансиммунизации. До начала лечения отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение средних значений показателей CD3⁺ (общие Т-лимфоциты), CD5⁺ (зрелые Т-лимфоциты), CD7⁺ (Т-лимфоциты, НК-клетки), CD38⁺ (активированные лимфоциты), CD25⁺ (α -цепь рецептора

Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета у больных рассеянным склерозом на фоне трансиммунизации (n = 5)

Показатель, МЕ/мл	Норма	До лечения	После лечения	Значение <i>p</i>
Иммуноглобулин G	140–150	$184 \pm 23,9$	$170 \pm 13,6$	$> 0,05$
Иммуноглобулин A	110–120	$322 \pm 37,1$	$356 \pm 124,9$	$> 0,05$
Иммуноглобулин M	150–160	$198 \pm 27,9$	$183,6 \pm 39,6$	$> 0,05$

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)



интерлейкина-2), CD50⁺ (молекула адгезии). Три показателя оказались ниже нормы почти вдвое: CD20⁺ (В-лимфоциты), CD71⁺ (рецептор трансферрина), CD4⁺/CD8⁺ (иммунорегуляторный индекс) ($p < 0,05$). После проведения трансиммунизации отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателей CD5⁺ (зрелые Т-лимфоциты) и HLA-DR⁺ (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты). Так, показатель CD5⁺ до лечения составил в среднем $76,6 \pm 4,1\%$, после трансиммунизации он повысился до $86,0 \pm 2,3$ ($p < 0,05$). Показатель HLA-DR⁺ до лечения составил $15,3 \pm 6,5\%$ при нормальном значении до 15%, после трансиммунизации он

снизился почти вдвое – до $8,5 \pm 1,69$ ($p < 0,05$). Таким образом, отмечено относительное увеличение зрелых Т-лимфоцитов при снижении В-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов.

Что касается показателя TNF- α , до лечения он варьировал в пределах от 14,6 до 5 пг/мл при среднем значении $8,3 \pm 0,46$ пг/мл (в норме менее 8,1 пг/мл). После курса трансиммунизации показатель TNF- α в среднем снизился до $7,7 \pm 0,29$ и варьировал от 10,1 до 4,6 пг/мл.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная С. 27 лет. Диагноз «рассеянный склероз. Ремитирующее течение». До проведения

Таблица 3. Динамика субпопуляций лимфоцитов у взрослых больных рассеянным склерозом при лечении трансиммунизацией в сравнении с показателями здоровых лиц и пациентки С., %

Субпопуляция лимфоцитов	Здоровые лица (n=80)*	Пациенты (n=7)**		Пациентка С.	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3 ⁺ (общее количество Т-лимфоцитов)	60–75 ($62,8 \pm 1,18$)	$78,3 \pm 3,8^{\dagger}$	$73,0 \pm 4,1$	88,8	84,7
CD5 ⁺ (зрелые Т-лимфоциты)	60–80 ($63,7 \pm 1,2$)	$76,6 \pm 4,1^{\dagger}$	$86,0 \pm 2,3^{\ddagger}$	89,1	88,1
CD4 ⁺ CD3 ⁺ (Т-хелперы/индукторы)	35–46 ($43,0 \pm 1,3$)	$48,3 \pm 2,9$	$50,3 \pm 4,1$	59,6	48,5
CD8 ⁺ CD3 ⁺ (цитотоксические)	20–30 ($27,0 \pm 2,1$)	$35,5 \pm 2,2$	$28,5 \pm 2,9$	29,3	37,7
CD7 ⁺ (Т-лимфоциты, NK-клетки)	60–80 ($73,3 \pm 1,1$)	$86,5 \pm 2,2^{\dagger}$	$86,6 \pm 4,2$	90,7	91,1
CD20 ⁺ (В-лимфоциты)	5–15 ($7,2 \pm 0,6$)	$4,3 \pm 0,5^{\dagger}$	$4,3 \pm 0,8$	3,7	4,5
CD16 ⁺ (NK-клетки)	10–20 ($18,8 \pm 1,6$)	$20,5 \pm 4,3$	$17,3 \pm 2,4$	8,8	17,2
CD11b ⁺ (С3b1 рецептор С3-комплемента комплемента)	10–35 ($26,8 \pm 0,8$)	$29,2 \pm 6,0$	$20,6 \pm 3,4$	11,6	22,7
HLA-DR ⁺ (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты)	7–15 ($9,8 \pm 0,5$)	$15,3 \pm 6,5$	$8,5 \pm 1,69$	6,3	11,7
CD38 ⁺ (активированные лимфоциты)	24–40 ($30,6 \pm 1,5$)	$58,8 \pm 6,1^{\dagger}$	$57,1 \pm 8,1$	60,4	59,3
CD25 ⁺ (α -цепь рецептора интерлейкина-2)	0–5 ($4,2 \pm 0,2$)	$17,3 \pm 5,0^{\dagger}$	$17,9 \pm 5,4^{\ddagger}$	12,1	8,4
CD45RA ⁺ (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, NK-клетки)	45–65 ($54,0 \pm 1,3$)	$61,2 \pm 2,5$	$63,7 \pm 2,1$	59,6	66,2
CD71 ⁺ (рецептор трансферрина)	0–5 ($3,9 \pm 0,4$)	$1,2 \pm 0,5^{\dagger}$	$3,4 \pm 1,6$	1,1	1,4
CD95 ⁺ (FAS/APO-1 антиген, апосредующий апоптоз)	23–60 ($48,4 \pm 1,5$)	$50,1 \pm 8,3$	$56,5 \pm 8,9$	69,1	65,0
CD50 ⁺ (молекула адгезии)	85–100 ($88,6 \pm 0,7$)	$97,3 \pm 1,04^{\dagger}$	$93,6 \pm 3,45$	98,1	99,6
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (иммунорегуляторный индекс)	1,2–2,4 ($2,16 \pm 0,34$)	$1,2 \pm 0,18^{\dagger}$	$1,8 \pm 0,34$	1,9	1,2

* Данные представлены как предельные значения, в скобках указано среднее значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$)

** Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

[†] Различия статистически значимо по сравнению со значением здоровых лиц, $p < 0,05$

[‡] Различия статистически значимо по сравнению со значением до лечения, $p < 0,05$

трансиммунизации общий балл EDSS был равен 3. Сразу после 1-го курса лечения уменьшился тремор, нормализовалась походка, пациентка стала устойчивой в позе Ромберга, нормализовался мышечный тонус в ногах, восстановилась вибрационная чувствительность в ногах, прекратились парестезии в руке. После 1-го курса трансиммунизации общий балл оценки функции мозжечка снизился с 3 до 2, общий балл EDSS снизился до 2. Через 1 месяц после 2-го курса балл EDSS снизился до 1,5. Перед 3-м курсом лечения показатель EDSS стал равен 1 баллу и сохранялся до конца 6-го курса лечения. При исследовании субпопуляции лимфоцитов отмечена тенденция к их нормализации (см. табл. 3). Зарегистрировано снижение исходно повышенных показателей общих Т-лимфоцитов (CD3), CD4⁺CD3⁺, CD38, CD25, CD5, CD95, CD4/CD8, повышение исходно сниженных CD20⁺, HLA-DR⁺, CD16. На МРТ головного мозга не было зафиксировано появления новых очагов и признаков активности процесса. Однако через 4 месяца в отсутствие клинического ухудшения по данным МРТ появились признаки прогрессирования заболевания.

В предыдущих исследованиях применяли метод ультрафиолетового облучения лимфоцитов крови без инкубации [6, 7]. Мы впервые использовали метод трансиммунизации – фотоферез с длительным инкубационным периодом

после облучения ультрафиолетом А лимфоцитов периферической крови больных рассеянным склерозом. Положительный эффект наступал сразу после процедуры. Повторение курсов лечения способствовало стабилизации состояния и уменьшению неврологических нарушений. Для предупреждения обострений, прогрессирования болезни повторные курсы фотофереза, по нашим предварительным данным, следует проводить каждые 4 месяца. При исследовании субпопуляции лимфоцитов на фоне трансиммунизации наблюдалось увеличение зрелых Т-лимфоцитов при снижении В-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов. Отмечено в среднем снижение уровня TNF- α , свидетельствующее о регрессе аутоиммунного процесса на фоне лечения.

Заключение

Представленные данные могут свидетельствовать о том, что трансиммунизация проявила себя как эффективный и безопасный метод лечения рассеянного склероза. Несмотря на небольшое число наблюдений получены обнадеживающие результаты, что позволяет говорить о перспективности дальнейших исследований в этом направлении. ©

Литература

1. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):662–7.
2. Berger JR, Korolnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab – unforeseen consequences. *N Engl J Med*. 2005;353(4):414–6.
3. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297–303.
4. Неретин ВЯ, Кильдюшевский АВ, Агафонов БВ, Гехт БМ, Сидорова ОП, Оспельникова ТП. Фотоферез – новый метод лечения миастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(6):11–4.
5. Dall'Amico R, Zulian F, Montini G, Andretta B, Murer L, Rossetti F, Livi U, Zacchello G, Zacchello F. Applications of extracorporeal photochemotherapy in “non-oncological” diseases. *Int J Artif Organs*. 1993;16 Suppl 5:168–72.
6. Неретин ВЯ, Кильдюшевский АВ, Озерова ИВ, Котов СВ, Голенков АК. Способ лечения аутоиммунных заболеваний. Патент на изобретение РФ № 2159635 от 27.11.2000.
7. Aringer M, Graninger WB, Smolen JS, Kiener HP, Steiner CW, Trautinger F, Knobler R. Photopheresis treatment enhances CD95 (fas) expression in circulating lymphocytes of patients with systemic sclerosis and induces apoptosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(12):1276–82.
8. Poehlau D, Rieks M, Postert T, Westerhausen R, Busch S, Hoffmann K, Altmeyer P, Przuntek H. Photopheresis – a possible treatment of multiple sclerosis?: report of two cases. *J Clin Apher*. 1997;12(3):154–5.
9. Besnier DP, Chabannes D, Mussini JM, Dupas B, Esnault VL. Extracorporeal photochemotherapy for secondary chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Photodermatol Photimmunol Photomed*. 2002;18(1):36–41.
10. Rostami AM, Sater RA, Bird SJ, Galetta S, Farber RE, Kamoun M, Silberberg DH, Grossman RI, Pfohl D. A double-blind, placebo-controlled trial of extracorporeal photopheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5(3):198–203.
11. Kaser A, Deisenhammer F, Berger T, Tilg H. Interferon-beta 1b augments activation-induced T-cell death in multiple sclerosis patients. *Lancet*. 1999;353(9162):1413–4.
12. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Олшанский АЯ, Молочков АВ, Фомин АМ, Гордиевская МС, Карзанов ОВ, Петренко ЕВ. Адоптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010;(1):4–10.
13. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci*. 2002;26(3):205–16.
14. Bladon J, Taylor PC. Early reduction in number of T cells producing proinflammatory cytokines, observed after extracorporeal photopheresis, is not linked to apoptosis induction. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1328–32.
15. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer*. 2001;91(4):438–47.



References

1. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):662–7.
2. Berger JR, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab – unforeseen consequences. *N Engl J Med*. 2005;353(4):414–6.
3. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297–303.
4. Neretin VYa, Kil'dyushevskiy AV, Agafonov BV, Gekht BM, Sidorova OP, Ospel'nikova TP. Fotoferez – novyy metod lecheniya miastenii [Photopheresis, a new method of treatment for myasthenia]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;103(6):11–4 (in Russian).
5. Dall'Amico R, Zulian F, Montini G, Andretta B, Murer L, Rossetti F, Livi U, Zacchello G, Zacchello F. Applications of extracorporeal photochemotherapy in “non-oncological” diseases. *Int J Artif Organs*. 1993;16 Suppl 5:168–72.
6. Neretin VYa, Kil'dyushevskiy AV, Ozerova IV, Kotov SV, Golenkov AK. Sposob lecheniya autoimmunnykh zabolovaniy [The art of treatment of autoimmune diseases]. The patent of RF of an invention No. 2159635 from 27.11.2000 (in Russian).
7. Aringer M, Graninger WB, Smolen JS, Kiener HP, Steiner CW, Trautinger F, Knobler R. Photopheresis treatment enhances CD95 (fas) expression in circulating lymphocytes of patients with systemic sclerosis and induces apoptosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(12):1276–82.
8. Poehlau D, Rieks M, Postert T, Westerhausen R, Busch S, Hoffmann K, Altmeyer P, Przuntek H. Photopheresis – a possible treatment of multiple sclerosis?: report of two cases. *J Clin Apher*. 1997;12(3):154–5.
9. Besnier DP, Chabannes D, Mussini JM, Dupas B, Esnault VL. Extracorporeal photochemotherapy for secondary chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18(1):36–41.
10. Rostami AM, Sater RA, Bird SJ, Galetta S, Farber RE, Kamoun M, Silberberg DH, Grossman RI, Pfohl D. A double-blind, placebo-controlled trial of extracorporeal photopheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5(3):198–203.
11. Kaser A, Deisenhammer F, Berger T, Tilg H. Interferon-beta 1b augments activation-induced T-cell death in multiple sclerosis patients. *Lancet*. 1999;353(9162):1413–4.
12. Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskii AY, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petrenko EV. Adoptivnaya immunoterapiya T-kletochnykh limfom kozhi na osnove ekstrakorporalnogo fotofereza [Adoptive immune therapy of skin T-cell lymphomas based on extracorporeal photopheresis]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2010;(1):4–10 (in Russian).
13. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci*. 2002;26(3):205–16.
14. Bladon J, Taylor PC. Early reduction in number of T cells producing proinflammatory cytokines, observed after extracorporeal photopheresis, is not linked to apoptosis induction. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1328–32.
15. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer*. 2001;91(4):438–47.

Transimmunization in the treatment of multiple sclerosis

Kil'dyushevskiy A.V. • Borodin A.V. • Molochkov A.V. • Sidorova O.P. • Kotov S.V.

Aim: To study efficacy of the ~~trans-immunization~~ method in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Materials and methods: The study included 15 adult patients with relapsing multiple sclerosis, in 14 of whom transimmunization was used; 1 female patient during the relapse was administered photopheresis without transimmunization (without mononuclear incubation). Clinical assessment of treatment efficacy was performed with Kurtzke Expanded Disability Scale (EDSS). Also, subpopulations of peripheral blood lymphocytes and levels of IgA, IgM, IgG, TNF- α were measured.

Results: After 6 courses of transimmunization, the disease process was improved or stabilized in 70% of patients, whereas 30% of patients

progressed further. After transimmunization, CD5⁺ counts significantly increased from 76.6 ± 4.1 to $86.0 \pm 2.3\%$ ($p < 0.05$), HLA-DR⁺ decreased from 15.3 ± 6.5 to $8.5 \pm 1.69\%$ ($p < 0.05$), the levels of IgG, IgM and TNF- α in peripheral blood also decreased ($p > 0.05$). No treatment-related adverse effects were registered.

Conclusion: The data obtained shows efficacy and safety of the transimmunization method in the treatment of multiple sclerosis. It is necessary to continue studies in larger patient numbers, as well as with longer follow-up.

Key words: photopheresis, transimmunization, extracorporeal photochemotherapy, multiple sclerosis, ultraviolet irradiation.

Kil'dyushevskiy Aleksandr Vadimovich – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Borodin Aleksandr Valer'evich – Physician, Department of Neurology¹

Molochkov Anton Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science, Educational Work and International Communications¹

Sidorova Olga Petrovna – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neurology; Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
 ✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (968) 913 12 30.
 E-mail: sidorovaop2008@rambler.ru

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation