

Трансплантация стволовых клеток как возможная стратегия лечения резистентного к стандартной терапии анкилозирующего спондилита

Гайдукова И.З., Ушакова В.В., Ребров А.П.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Проведен анализ литературы, посвященной изучению эффективности и безопасности трансплантации стволовых клеток (ТСК) пациентам с анкилозирующим спондилитом (АС), с использованием электронных ресурсов Pubmed, Medline, по ключевым словам «трансплантация костного мозга», «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток», «анкилозирующий спондилит», «аутоиммунные заболевания», «биопсия крестцово-подвздошного сочленения».

Описано четыре случая ТСК больным АС, в том числе трансплантация выполнена 1 больному с сочетанием лимфомы и АС, 2 больным АС без онкогематологических заболеваний и 1 пациенту с сочетанием АС и миелоидного лейкоза. В 3 случаях была достигнута безлекарственная ремиссия: при сочетании лимфомы и АС, АС и миелоидного лейкоза, а также при АС без сопутствующих заболеваний (по 1 случаю). Помимо улучшения течения АС при ТСК, описано 2 случая возникновения клинической картины АС после ТСК.

Представленные случаи показывают, что принципиально ТСК может применяться для индукции безлекарственной ремиссии у больных с тяжелыми формами АС, резистентными к стандартной терапии. Однако для внедрения ТСК в клиническую практику требуется адаптация метода к особенностям больных АС.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; трансплантация стволовых клеток; аутоиммунные заболевания, биопсия крестцово-подвздошного сочленения.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Ушакова ВВ, Ребров АП. Трансплантация стволовых клеток как возможная стратегия лечения резистентного к стандартной терапии анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2016;10(4):87–91.

Stem cell transplantation as a possible strategy for treating standard therapy-resistant ankylosing spondylitis

Gaidukova I.Z., Ushakova V.V., Rebrov A.P.

*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012*

The authors have analyzed the literature dealing with studies of the efficiency and safety of stem cell transplantation (SCT) in patients with ankylosing spondylitis (AS) through the electronic resources Pubmed and Medline by using the keywords «bone marrow transplantation», «hematopoietic stem cell transplantation», «ankylosing spondylitis», «autoimmune diseases», and «sacroiliac joint biopsy».

The paper describes four cases of SCT in AS patients, including transplantation that was carried out in one patient with lymphoma concurrent with AS, in two AS patients without blood cancers, and in one patient with AS concurrent with myeloid leukemia. Drug-free remission was achieved in 3 cases: lymphoma concurrent with AS (n=1), AS concurrent with myeloid leukemia (n=1), and AS without comorbidities (n=1). In addition to an improvement in the course of AS, there were also two cases with clinical presentations of AS after SCT.

The given cases show that SCT can be basically used to induce drug-free remission in patients with severe forms of standard therapy-resistant AS. However, the introduction of SCT in clinical practice needs to adjust the technique to the specific features of AS patients.

Keywords: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; stem cell transplantation; autoimmune diseases; sacroiliac joint biopsy.

Contact: Inna Zurabievna Gaidukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaidukova IZ, Ushakova VV, Rebrov AP. Stem cell transplantation as a possible strategy for treating standard therapy-resistant ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):87–91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-87-91>

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошного сочленения (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

Целью лечения пациента со СпА, включая АС, является достижение ремиссии или, в качестве альтернативной цели, низкой активности заболевания с улучшением качества жизни и замедлением прогрессирования [2]. Достижение клинико-лабораторной ремиссии и ремиссии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) возможно на фоне длительной и зачастую дорогостоящей

терапии, отмена которой, согласно современным представлениям, в подавляющем числе случаев ведет к обострению болезни [3, 4]. Помимо низкой способности индуцировать безлекарственную ремиссию, современные средства имеют ряд недостатков, один из которых — высокая встречаемость нежелательных явлений на фоне длительного (иногда годами) приема лекарственных средств. Другим недостатком является большое число пациентов, резистентных к лечению нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) [5]. Лечение иФНО α приводит к клинико-лабораторной ремиссии примерно в 40% случаев, т. е. цели лечения достигнуты менее чем у 50% пациентов. При этом прямого тормозящего действия на костную пролиферацию иФНО α не оказывают, опосредованно уменьшая ее только через много лет, препятствуя возникновению новых воспалительных очагов и поствоспалительных изменений. В связи с этим проводится поиск новых лекарственных средств и методов лечения АС. В настоящий момент активно изучаются новые молекулы для лечения АС, среди которых перспективными выглядят ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 17, ИЛ 12/23, бисфосфонаты. Вместе с тем неизвестно, способна ли разрабатываемая лекарственная терапия, направленная на основные молекулы, отвечающие за реализацию аутовоспалительных процессов, стать основой безлекарственной ремиссии у пациентов с АС. Указанные выше недостатки существующих методов лечения АС определяют необходимость рассмотрения принципиально новых подходов к лечению, среди которых на первый план выступают генно-инженерные технологии, направленные на изменение особенностей транскрипции ряда генов и работы сигнальных молекул, ответственных за реализацию воспалительного и пролиферативного процесса при АС, а также трансплантация стволовых клеток (ТСК) костного мозга.

Трансплантология — одна из ведущих областей медицины. ТСК стала значимой сначала в онкогематологии, затем началось изучение ее эффективности у больных с аутоиммунными заболеваниями, резистентными к стандартному лечению [6]. К 2004 г. в базах данных Европы и Северной Америки накоплена информация примерно о 800 процедурах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выполненных у больных с различными аутоиммунными заболеваниями [7]: рассеянным склерозом [8], ревматоидным артритом [9], ювенильным идиопатическим артритом [10], системной красной волчанкой [11] и др. Применение ТСК при АС представляется перспективным, но малоизученным методом лечения.

Цель обзора — изучение эффективности и безопасности ТСК у пациентов с АС на основании анализа данных литературы.

Проведен анализ современной литературы, посвященной ТСК у пациентов с АС, с помощью электронных ресурсов PubMed и MedLine. Ключевыми словами, применявшимися при поиске, были «трансплантация костного мозга», «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток», «анкилозирующий спондилит», «аутоиммунные заболевания», «биопсия крестцово-подвздошного сочленения».

По запросу «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток» мы получили 69 019 ссылок, 5 из которых полностью отвечали запросу «трансплантация костного мозга при анкилозирующем спондилите» (см. таблицу). Для написания статьи по основному и дополнительным запросам было использовано 30 литературных источников.

Суммарно описано четыре ТСК больным АС, из них в 1 случае трансплантация выполнена больному с сочетанием лимфомы и АС [12], в 2 случаях — больным АС без онкогематологических заболеваний [13, 14], в 1 случае — пациенту с сочетанием АС и миелоидного лейкоза [15]. У 3 больных АС достигнута безлекарственная ремиссия [12, 13, 15]: у больного с сочетанием лимфомы и АС, у пациента с сочетанием АС и миелоидного лейкоза и у больного АС без сопутствующих заболеваний.

Аллогенная ТСК, при которой пациенту вводится костный мозг или стволовые клетки периферической крови от родственного или неродственного совместимого донора, применялась в 2 случаях [14, 15], аутологичная трансплантация, при которой реципиент получает предварительно заготовленный собственный костный мозг или гемопоэтические клетки периферической крови — также в 2 случаях [12, 13].

Описано 2 наблюдения, в которых развитие АС имело место непосредственно после ТСК (см. таблицу).

Рассмотрим отдельные случаи ТСК у больных АС. Первое описание ремиссии АС после ТСК принадлежит Е. Jantunen и соавт. [12]. У пациента с высокой активностью АС была выполнена аутологичная трансплантация ГСК по поводу лимфомы, что привело к изменению клинической картины заболевания: наступила ремиссия, а признаки активного АС с течением времени исчезли. Авторы исследования предполагают, что положительный результат можно объяснить как действием химиотерапии (ликвидация аутореактивного клона Т-клеток путем иммунной абляции), так и устранением паранеопластического процесса, способного активизировать АС.

Интересен случай регресса синдесмофитов после трансплантации костного мозга у пациента с АС и острой миелоидной лейкемией, который описан в 2012 г. [15]. У 39-летнего мужчины, в течение 20 лет страдавшего АС, был обнаружен острый миелоидный лейкоз. Через 5 мес после проведенной аллогенной трансплантации ГСК пациент отметил уменьшение боли в шейном отделе позвоночника, рентгенологически был зафиксирован частичный регресс синдесмофитов.

В 2009 г. российскими учеными выполнена аутологичная трансплантация ГСК HLA-B27-положительному пациенту с высокой активностью АС, кокситом [13]. Значения индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [16] и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [17] значительно уменьшились и оставались стабильно низкими в течение последующего двухлетнего наблюдения. Лечение привело к полному разрешению болевых симптомов без противовоспалительной терапии. МРТ позвоночника и бедер проводилась через 1 и 2 года после трансплантации ГСК и показала отсутствие воспалительного поражения в позвоночнике и минимальный отек головки левой бедренной кости. При рентгенографии шейного и поясничного отделов позвоночника прогрессирования структурных изменений не выявлено.

ОБЗОРЫ

Публикации по запросу «пересадка костного мозга и анкилозирующий спондилит»

Источник	Год публикации	Наличие клинической картины АС до ТСК	Сопутствующая онкогематологическая патология	Вид трансплантации	Результат лечения
Е. Jantunen и соавт. [12]	2000	Да	Лимфома	Аутологичная ТСК	Безлекарственная ремиссия
Н.К. Yang и соавт. [15]	2012	Да	Миелоидная лейкемия	Аллогенная ТСК	Безлекарственная ремиссия + обратное развитие синдесмофитов
О.В. Britanova и соавт. [13]	2012	Да	Нет	Аутологичная ТСК	Безлекарственная ремиссия
Р. Wang и соавт. [14]	2014	Да	Нет	Аллогенная трансплантация МСК	Значительное снижение активности воспалительного процесса. Полной клинической ремиссии не достигнуто
В. Koch и соавт. [18]	2000	Нет	Неходжкинская лимфома и миелоидная лейкемия	Аутологичная ТСК	Появление клинической картины АС
V.R. Karia и соавт. [30]	2010	Нет	Острый лейкоз	Аллогенная ТСК	Появление клинической картины АС

Примечание. МСК — мезенхимальные стволовые клетки.

Анализ крови и проточная цитометрия были выполнены несколько раз в течение 2 лет наблюдения за пациентом. Общая численность Т-, В- и NK-клеток достигла предварительного привитого уровня через 8 мес после трансплантации. Соотношение CD4- и CD8-пулов Т-клеток частично восстановилось, и состояние иммунной системы приближалось к таковому здорового человека. Кинетика заселения из CD4- и CD8-пулов Т-клеток значительно различалась, хотя обе популяции состояли из большого числа активированных эффекторных клеток памяти и эффекторных Т-клеток. При этом отмечено изменение качественного состава пула Т-лимфоцитов со снижением присутствия основных клонов Т-клеток, преобладавших до ТСК, и увеличением пула Т-лимфоцитов, ранее присутствовавших в малом количестве. Многие Т-клетки пережили процедуру абляции, что является важным по двум причинам: во-первых, выживание Т-клеток памяти необходимо для обеспечения устойчивости к инфекциям, а во-вторых, выживает значительная часть наивного «репертуара» Т-клеток. Полученные результаты согласуются с другими данными, показавшими, что при отслеживании Т-клеток клоны, выжившие после трансплантации, создают новый стабильный баланс в течение следующих 6 мес.

Описана также попытка пересадки МСК [14]. Эффективность лечения оценивали по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), уровню СРБ, средней степени общего воспаления, которые значительно снизились к 4-й неделе исследования. Полной клинической ремиссии добиться не удалось.

Во всех рассмотренных случаях обострения АС после ТСК не наблюдалось, все пациенты перенесли ТСК удовлетворительно.

Следует отметить существование случаев проявления СпА у 2 носителей антигена HLA-B27 после выполнения им аутоотрансплантации стволовых клеток по поводу онкогематологических заболеваний [18]. В одном случае ТСК проводилась для лечения неходжкинской лимфомы, в другом — по поводу острой миелоидной лейкемии [18].

Традиционное лечение АС включает нефармакологические и фармакологические методы, которые до недавнего времени были ограничены двумя группами препаратов (НПВП и иФНОα). Разработка новых биологических препаратов совершила революцию в лечении данного заболевания. Но наличие пациентов, резистентных к существующим методам лечения, имеющих непереносимость рекомендованных препаратов, определяет интерес к разработке более активных методов лечения АС, что требует более глубокого понимания его патогенеза [19].

Механизм развития АС до конца не изучен. Данные МРТ и гистологические исследования позволяют предполагать, что главная мишень иммунного ответа при АС — граница хрящевой и костной ткани, особенно в местах прикрепления сухожилий и связок (энтезисы), и субхондральная кость [20]. Развитие АС характеризуется одновременно протекающими воспалением и процессом дисрегуляции остеопролиферации и остеорезорбции с новообразованием костной ткани и формированием синдесмофитов [21]. Детальное исследование иммуногистохимических изменений в участках воспаления имеет решающее значение. Это возможно с помощью биопсии КПС, широкое применение которой ограничено в связи с травматичностью процедуры для пациента и высокой вероятностью получения материала, содержащего интактную ткань [22]. По результатам иммуногистохимического анализа материалов биопсий КПС у

ОБЗОРЫ

пациентов с АС было выявлено наличие большого количества CD3+ и CD8+ Т-клеток, а также CD68+ макрофагов. У пациентов с ранней стадией АС отмечено преобладание Т-клеток, повышение уровня ФНО α , концентрации ИЛ6. Существуют данные о том, что субхондральная Т-клеточная инфильтрация костного мозга, по-видимому, зависит от присутствия хряща на поверхности сустава и значительно снижается, как только хрящ разрушается в процессе прогрессирования заболевания. Количество остеокластов различалось в зависимости от степени деструкции хряща: если хрящ присутствовал на поверхности сустава, то обнаруживалось увеличение числа остеокластов в субхондральной костной пластинке рядом с агрегатами Т-клеток. Это указывает на то, что резорбция кости остеокластами происходит в условиях воспаления [23]. В момент формирования эрозии в месте исчезновения хряща число остеокластов уменьшается, повышается концентрация трансформирующего фактора роста β , уменьшается концентрация иФНО β и происходит активация остеобластов, что запускает процесс остеопролиферации [24]. При этом очевидно, что изменение клеточного состава костного мозга, уровня цитокинов и других участников межклеточного взаимодействия в нем является основой патогенеза СпА. Характеристика стабильно расширенных клонов Т-клеток у больных АС была получена в исследовании 2011 г. Было установлено, что стабильные клоны отличались фенотипом, часть из них принадлежала к провоспалительным CD27–CD28. Их потенциально цитотоксический статус был подтвержден с помощью специальных методов окрашивания [25]. В связи с этим ТСК может стать одной из основ патогенетической терапии заболевания.

Применение ТСК существенно ограничивают осложнения, ассоциирующиеся с данной процедурой. При проведении аллогенной ТКС или трансплантации ГСК возможно развитие реакции «трансплантат против хозяина», которая при неблагоприятном течении может привести к смерти больного. В течение года десятки тысяч пациентов проходят процедуру клеточной трансплантации, от 15 до 40% из них поступают в отделение реанимации, причем инфекционные и неинфекционные осложнения чаще возникают при аллогенной трансплантации ГСК [26]. При использовании данного метода в эксперименте у животных было выявлено, что аллогенная трансплантация истощенных Т-клеток костного мозга или частично очищенных ГСК, полученных от аутоиммунно модифицированных мышей, здоровым мышам приводит к индукции аутоиммунных заболеваний у последних [27]. Данные сведения были подтверждены у пациентов, которым была проведена аллогенная трансплантация ГСК по поводу других заболеваний. Такие аутоиммунные заболевания, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз и болезнь Крона, были зарегистрированы после аллогенной трансплантации костного мозга [7]. Аутологичная трансплантация костного мозга, или ГСК, не со-

провождается реакцией «трансплантат против хозяина» и позволяет избежать трудностей в подборе донора, но существуют исследования, в которых сообщается о быстром рецидиве или персистенции аутоиммунных заболеваний после аутологичной трансплантации ГСК.

Очевидно, что интенсивная миелоаблятивная терапия, предшествующая трансплантации ГСК, разработанная для уничтожения опухолевых клеток и применяемая в онкогематологии, как правило, не нужна для лечения аутовоспалительных заболеваний. Удовлетворительные эффекты с использованием более мягких режимов перед трансплантацией были продемонстрированы при лечении аутоиммунных заболеваний [28] с развитием безлекарственной ремиссии, несмотря на то что несколько клонов Т-клеток пережили процедуру абляции. Сохранение Т-клеток представляется особенно важным в свете того, что уцелевшие Т-клетки являются основой противoinфекционной защиты в ранние сроки после ТСК. В качестве примера можно привести исследование, в котором выполняли трансплантацию МСК 31 пациенту с АС [14].

Существуют данные, что, помимо трансплантации ГСК, есть положительные результаты применения МСК в лечении АС. Важнейшее свойство данного вида клеток заключается в их мультипотентности, которая проявляется в способности дифференцироваться в клетки, имеющие мезенхимальное происхождение, т. е. в три основные линии клеток: остециты, адипоциты и хондроциты [29]. Вместе с тем мы не встретили случаев описания ремиссии после пересадки МСК пациентам с АС. Все описанные случаи ремиссии АС наблюдались после ТСК.

Таким образом, трансплантация костного мозга способна модифицировать течение АС, приводя как к ремиссии существующего заболевания, так и к его индукции *de novo*. ТСК может быть основой обратного развития структурных изменений, что не описано при других применяемых в настоящий момент методах лечения. Очевидно, что основой удачной ТСК являются определение ее оптимального способа и подбор донора стволовых клеток. Именно эти факторы пока являются мало изученными.

В связи с этим сбор информации обо всех случаях лечения АС с применением ТСК независимо от наличия или отсутствия сопутствующего онкогематологического заболевания представляется чрезвычайно важным.

Таким образом, представленные нами случаи показывают, что ТСК может применяться для индукции безлекарственной ремиссии у больных с тяжелыми формами АС, резистентными к стандартной терапии. Необходимо дальнейшее изучение данного вопроса для определения оптимального режима ТСК и особенностей подбора донора стволовых клеток при АС. До решения этих задач ТСК костного мозга может рассматриваться только как экспериментальный метод лечения, соотношение польза/риск при котором для пациента остается неизвестным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya*

Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target:

recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419.
3. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Шувалова АА. Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: со-

- временное понимание проблемы. Современная ревматология. 2016;10(1):48-51 [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Shuvalova AA. Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):48-51 (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2016-1-48-51.
4. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203460.
5. Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X, Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives? *Curr Opin Rheumatol*. 2012 May;24(3):252-60. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283524b82.
6. Rosa SB, Voltarelli JC, Chies JA, et al. The use of stem cells for the treatment of autoimmune diseases. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:1579-97. doi: 10.1590/S0100-879X2006005000166.
7. Hough RE, Snowden JA, Wulffraat NM. Haemopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: a European perspective. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(4):432-59. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05298.x.
8. Pasquini MC, Griffith LM, Arnold DL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: collaboration of the CIBMTR and EBMT to facilitate international clinical studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Aug;16(8):1076-83. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.012.
9. Snowden JA, Passweg J, Moore JJ, et al. Autologous hemopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMTR. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):482-8.
10. Wulffraat M, de Kleer I, Brinkman D, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: current results and perspectives. *Transplant Proc*. 2002 Nov;34(7):2925-6. doi: 10.1016/S0041-1345(02)03490-5.
11. Sui W, Hou X, Che W, et al. Hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation for severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013 Aug;148(2):186-97. doi: 10.1016/j.clim.2013.05.014.
12. Jantunen E, Myllykangas-Luosujärvi R, Kaipainen-Seppänen O, et al. Autologous stem cell transplantation in a lymphoma patient with a long history of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(5):563-4. doi: 10.1093/rheumatology/39.5.563.
13. Britanova OV, Bochkova AG, Staroverov DB, et al. First autologous hematopoietic SCT for ankylosing spondylitis: a case report and clues to understanding the therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Nov;47(11):1479-81. doi: 10.1038/bmt.2012.44.
14. Wang P, Li Y, Huang L, et al. Effects and safety of allogenic mesenchymal stem cell intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: a 20-week clinical trial. *Cell Transplant*. 2014;23(10):1293-303. doi: 10.3727/096368913X667727.
15. Yang HK, Moon SJ, Shin JH, et al. Regression of syndesmophyte after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in a patient with ankylosing spondylitis: a case report. *J Med Case Rep*. 2012 Aug 21;6:250. doi: 10.1186/1752-1947-6-250.
16. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
17. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281-5.
18. Koch B, Kranzhöfer N, Pfreundschu M, et al. First manifestations of seronegative spondylarthropathy following autologous stem cell transplantation in HLA-B27-positive patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Sep;26(6):673-5. doi: 10.1038/sj.bmt.1702565.
19. Sari I, Öztürk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Türk J Med Sci*. 2015;45(2):416-30. doi: 10.3906/sag-1401-79.
20. McGonagle D, Khan MA, Mazzo-Ortega H. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:244-50. doi: 10.1097/00002281-199907000-00004.
21. Годзенко АА. Нестероидные противовоспалительные препараты: основа лечения анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2011;5(4):66-8 [Godzenko AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a basis for the treatment of ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):66-68. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-702.
22. Marzo-Ortega H, O'Connor P, Emery P, et al. Sacroiliac joint biopsies in early sacroiliitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1210-1. doi: 10.1093/rheumatology/kem098.
23. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun;54(6):1805-13. doi: 10.1002/art.21907.
24. Francois RJ, Neure L, Sieper J, et al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):713-20. doi: 10.1136/ard.2005.037465.
25. Mamedov IZ, Britanova OV, Chkalina AV, et al. Individual characterization of stably expanded T cell clones in ankylosing spondylitis patients. *Autoimmunity*. 2009 Sep;42(6):525-36. doi: 10.1080/08916930902960362.
26. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Jun;27(3):297-309. doi: 10.1055/s-2006-945530.
27. Ikehara S. Bone marrow transplantation: a new strategy for intractable diseases. *Drugs Today (Barc)*. 2002 Feb;38(2):103-11. doi: 10.1358/dot.2002.38.2.820106.
28. Mamedov IZ, Britanova OV, Bolotin DA, et al. Quantitative tracking of T cell clones after haematopoietic stem cell transplantation. *EMBO Mol Med*. 2011 Apr;3(4):201-7. doi: 10.1002/emmm.201100129.
29. Ананьева ЛП, Алекперов РТ, Насонов ЕЛ. Мезенхимальные клетки костного мозга — перспективы использования при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):59-67 [Ananyeva LP, Alekperov RT, Nasonov EL. Bone marrow mesenchymal cells: Promises for use in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):59-67 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1203.
30. Karia VR, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis following allogeneic stem cell transplantation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jun 25;11:132. doi: 10.1186/1471-2474-11-132.

Поступила 12.08.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.