

Роль и место высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях

С.В. МАКАРОВ¹, В.А. РОССИЕВ¹, О.В. МИШЕНКО¹, В.А. КОЗЛОВ², О.В. СЕМАГИНА¹, И.Я. АЛЕКСАНДРОВА¹, Г.В. ГРИШИНА¹, Ю.Л. МИНАЕВ¹

¹ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Россия; ²ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

The role and place of high-dose immunosuppressive therapy and autologous transplantation of hematopoietic stem cells for autoimmune diseases

S.V. MAKAROV¹, V.A. ROSSIEV¹, O.V. MISHCHENKO¹, V.A. KOZLOV², O.V. SEMAGINA¹, I.Ya. ALEXANDROVA¹, G.V. GRISHINA¹, Yu.L. MINAEV¹

¹V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia; ²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель исследования. Определение возможных границ применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с ауто-трансплантацией стволовых кроветворных клеток (ВИСТ-аутоТСКК) при аутоиммунных заболеваниях (АИЗ): системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА), рассеянном склерозе (РС).

Материалы и методы. Проведено многолетнее одноцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности применения ВИСТ-аутоТСКК у больных с АИЗ. Отмечена резистентность или низкая эффективность предшествующей стандартной терапии. Возраст 10 больных с системными заболеваниями соединительной ткани составил $27,6 \pm 2,8$ года, длительность заболевания до ВИСТ-аутоТСКК — $5,9 \pm 1,3$ года, медиана наблюдения после трансплантации — 39,3 мес. Возраст 49 больных РС достигал $34,9 \pm 1,33$ года, длительность заболевания до трансплантации — $8,4 \pm 0,69$ года, медиана наблюдения после ВИСТ-аутоТСКК 42 мес. Оценка эффективности трансплантации осуществляли на основании клинических данных с применением шкал, лабораторных методов, магнитно-резонансной томографии. Предтрансплантационное кондиционирование проводили по протоколам: а) BEAM + антилимфоцитарный глобулин (АЛГ); б) флударабин + мелфалан + АЛГ. Летальных исходов, связанных с процедурой трансплантации, не отмечено.

Результаты. Общая 5-летняя выживаемость от даты трансплантации при системных заболеваниях соединительной ткани составила в среднем 80%, при РС — 95%; 5-летняя выживаемость без прогрессирования в группе РА и СКВ — 30%, в группе РС — 45%. ВИСТ-аутоТСКК безопасна, снижала активность процесса и дальнейшее прогрессирование заболевания на длительный срок, что подтверждено регрессом клинических симптомов и/или стабилизацией состояния у 9 пациентов с СКВ, РА и у всех больных РС.

Заключение. Благоприятными факторами, связанными с результатами трансплантации, являются при коллагенозах возраст моложе 35 лет с небольшой длительностью заболевания и умеренными признаками активности болезни; при РС возраст моложе 40 лет с длительностью заболевания менее 10 лет при показателе по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) не более 6,5 балла. Имеют значение данные шкалы функциональных систем (FS), длительность первой ремиссии, индекс прогрессирования болезни при различных типах течения РС.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток, рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит.

Aim. To determine the possible boundaries of high-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT-autoHSCT) for autoimmune diseases (AUDs), such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), and multiple sclerosis (MS).

Subjects and methods. A long-term trial was conducted at one center to evaluate the efficiency and safety of HDIT-autoHSCT in patients with AUDs. The previous standard therapy was noted to be resistant or lowly effective. The age of 10 patients with systemic connective tissue diseases was 27.6 ± 2.8 years; the pre-HDIT-autoHSCT disease duration was 5.9 ± 1.3 years; the median posttransplantation follow-up was 39.3 months. The age of 49 patients with MS reached 34.9 ± 1.33 years; the pretransplantation disease duration was 8.4 ± 0.69 years; the median post-HDIT-autoHSCT follow-up was 42 months. The efficiency of transplantation was evaluated on the basis of clinical findings, by using scales, laboratory tests, and magnetic resonance imaging. Pretransplantation conditioning was carried out according to the protocols: a) BEAM + antilymphocyte globulin (ALG); b) fludarabine + melphalan + ALG. No fatal outcomes due to a transplant procedure were observed.

Results. Overall 5-year survival after transplantation was 80% for systemic connective tissue diseases and 95% for MS; 5-year progression-free survival rates were 30% in the RA and SLE groups and 45% in the MS group. HDIT-autoHSCT turned out safe and reduced the activity of the process and further disease progression for a long period of time, as confirmed by regression of clinical symptoms and/or status stabilization in 9 patients with SLE or RA and in all patients with MS.

Conclusion. The favorable factors associated with the results of transplantation are age younger than 35 years in collagenoses with their short-term duration and moderate signs; age younger than 40 years in MS with a disease duration of less than 10 years and

expanded disability status scale scores of not more than 6.5. Of importance are functional system scores, duration of first remission, and an index of disease progression in different types of MS.

Keywords: *autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis.*

АИЗ — аутоиммунные заболевания
АЛГ — антилимфоцитарный глобулин
аутоТСКК — аутотрансплантация стволовых кроветворных клеток
ВБП — выживаемость без прогрессирования
ВИСТ — высокодозная иммуносупрессивная терапия
КЖ — качество жизни
ОВ — общая выживаемость
РА — ревматоидный артрит

РС — рассеянный склероз
СКВ — системная красная волчанка
СКК — стволовые кроветворные клетки
СМА — системный многофакторный анализ
ЕВМТ — Европейская группа по пересадке клеток крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation)
EDSS — расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale)

Актуальность поиска и внедрения новых препаратов и методов лечения аутоиммунных заболеваний (АИЗ) обусловлена их широкой распространенностью и ранней инвалидизацией больных. Среди объединяющих признаков этой гетерогенной нозологической группы необходимо отметить дефекты иммунорегуляции с выработкой аутоантител к различным компонентам тканей, развитие признаков хронического воспаления и деструктивных изменений в органах-мишенях. Традиционно используемые в терапии АИЗ глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты, иммуномодулирующие препараты не всегда позволяют достичь устойчивой ремиссии, вызывают побочные эффекты и осложнения, порой нивелирующие результаты лечения; отмечено отсутствие или ограничение их влияния на прогрессирование заболевания [1–3]. Доказана эффективность иммуноаблативной терапии при АИЗ [4–6]. Однако опыт использования высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК) при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА), рассеянном склерозе (РС) ограничен. Это создает предпосылки для дальнейших исследований, анализа полученных данных с определением критериев допуска, оценки эффективности и времени проведения терапии, возможности прогнозирования ее результатов.

Цель работы — на основании собственных результатов исследования и анализа данных литературы опреде-

лить возможные границы применения ВИСТ-аутоТСКК при аутоиммунных заболеваниях (СКВ, РА, РС).

Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось в ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница» с 1999 по 2011 г. на основе добровольного информированного согласия пациентов с одобрения этического комитета. Критерии включения больных в исследование: верифицированный диагноз АИЗ, отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, резистентность или низкая эффективность стандартной терапии, а также признаки неблагоприятного течения СКВ, РА. В ряде случаев наблюдалась непереносимость иммуномодулирующих препаратов. Из исследования исключали пациентов, отказавшихся выполнять рекомендации специалистов. Под наблюдением находилась группа из 10 больных (7 с СКВ, 3 с РА) и 49 пациентов с РС (табл. 1).

Острое течение СКВ диагностировано у 2 больных, подострое — у 4, хроническое — у 1. При интерпретации данных об эффективности терапии у больных СКВ и РА использовали критерии оценки активности болезни (European Consensus Lupus Activity Measurement — ECLAM, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index — SLEDAI, шкала активности болезни — Disease activity score, DAS). В группе больных РС у 15 диагностировано ремиттирующее течение заболевания, у 34 — прогрессирующие варианты. Эффективность ВИСТ-аутоТСКК у больных РС определяли на основании динамики неврологического статуса с оценкой тяжести состояния больных по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS) и шкале функциональных систем (FS). Клиническим улучшением по критериям Европейской группы по пересадке клеток крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation — EBMT) считали уменьшение выраженности неврологического дефицита по EDSS минимум на 0,5 балла по сравнению с исходным уровнем при условии, что через 3 мес улучшение подтверждалось. Увеличение значения показателя по шкале ассоциировалось с прогрессированием заболевания. Отсутствие изменений по EDSS после трансплантации по сравнению с исходным показателем рассматривали как стабилизацию состояния. Харак-

Сведения об авторах:

Россиев Виктор Анатольевич — к.м.н., рук. отд-ния гематологии, центра трансплантации костного мозга и клеточной терапии ГБУЗ СОКБ

Мищенко Ольга Васильевна — доцент, зам. главного врача ГБУЗ СОКБ

Козлов Владимир Александрович — д.м.н., проф., директор ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», акад. РАН

Семагина Ольга Викторовна — зав. отд-нием ревматологии ГБУЗ СОКБ

Александрова Ирина Яковлевна — врач-гематолог ГБУЗ СОКБ

Гришина Галина Васильевна — врач-невролог ГБУЗ СОКБ

Минаев Юрий Леонидович — д.м.н., проф. НОУ ВПО Самарский медицинский университет «РЕАВИЗ»

Контактная информация:

Макаров Сергей Владимирович — доцент НОУ ВПО Самарский медицинский университет «РЕАВИЗ», консультант центра трансплантации костного мозга и клеточной терапии ГБУЗ СОКБ; тел.: +7(846)333-5451; e-mail: samara-ctbm@mail.ru

Таблица 1. Анамнестические данные больных с АИЗ, наблюдавшихся в центре трансплантации костного мозга и клеточной терапии ГБУЗ СОКБ

Нозологическая форма	Пол		Возраст, годы		Длительность заболевания до ВИСТ-аутоТСКК, годы		Длительность наблюдения после ВИСТ-аутоТСКК, мес (медиана)
	М	Ж	$M\pm m$	min—max	$M\pm m$	min—max	
СКВ и РА	3	7	27,6±2,8	16—50	5,9±1,3	3—9	39,3
РС	22	27	34,9±1,33	18—54	8,4±0,69	2—25	42,0

тер морфологических изменений в ЦНС интерпретировался по данным магнитно-резонансной томографии. Исследовали биохимические показатели крови, титр антител к ДНК, общий анализ крови, мочи.

Мобилизацию периферических стволовых кровяных клеток — СКК (CD34⁺) проводили препаратом нейпоген в дозе 8,7—10,0 мкг/кг/сут. На 4—5-е сутки от начала мобилизации осуществляли цитаферез этих клеток с помощью аппарата «Наемонетик MCS». Содержание мононуклеаров с маркером CD34⁺ в трансплантате составляло от 4,5 до 25,0·10⁶. Предтрансплантационное кондиционирование проводили по протоколам ВЕАМ в течение 6 дней и флударабин + мелфалан в течение 6 дней. Кроме того, в обоих случаях в течение 3 дней вводили антилимфоцитарный глобулин (АЛГ). Дозы препаратов в режимах кондиционирования перед аутотрансплантацией СКК были следующие: а) ВЕАМ+АЛГ: кармустин 300 мг/м² + этопозид 100 мг/м² + цитарабин 100 мг/м² · 2 + мелфалан 140 мг/м² + АЛГ 20 мг/кг; б) флударабин + мелфалан +АЛГ: 1—5-й дни флударабин 30 мг/м² (–6—2-й дни); 6-й день — мелфалан 140 мг/м² (–1-й день) 6, 8 и 9-й дни (–1, +1, +2) — АЛГ 20 мг/кг. Аутотрансплантацию СКК по протоколам осуществляли на 7-й день (0-й день). Случаев смерти, связанных с трансплантацией, не зарегистрировано.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS версии 21 и др. с заданным уровнем значимости $p=0,05$. При сравнении результатов до и после ВИСТ-аутоТСКК использовали критерий *W* Вилкоксона. В работе применяли анализ выживаемости Каплана—Майера, а также системный многофакторный анализ (СМА) [7], позволяющий интегрировать многомерные, несопоставимые количественные характеристики процесса или состояния в единую систему для медицинских и биологических исследований. Для математического моделирования использовали СМА с вычислением взвешенных средних значений, интегральных показателей ($XVi\pm di$) клинического статуса пациента с его анамнестическими данными по полученным в процессе исследования единичным параметрам. Степень влияния единичного параметра на систему оценивали весовым коэффициентом (Pi).

Результаты

Признаки миело- и органотоксичности нивелировались в ранний посттрансплантационный период и в дальнейшем не влияли на течение АИЗ. Миелотоксический агранулоцитоз возникал в среднем на +7-й день. Фебрильная нейтропения отмечена лишь у 60% больных, что, вероятно, обусловлено пребыванием их в асептических палатах, ранней профилактической деконтаминацией кишечника ко-тримоксазолом, флуконазолом или итраконазолом, отсутствием предшествующей агрессивной цитостатической и иммуносупрессивной предлеченности. Частота развития инфекционных осложнений не превышала 60%. Пациентам назначали антибиотики цефалоспоринового ряда третьего-четвертого поколения, фамциклоvir. При продолжающейся персистирующей лихорадке к лечению добавляли амфотерицин В. Частота развития инфекционных осложнений у больных РС с оценкой по EDSS 6,0 баллов и более по сравнению с груп-

пой пациентов с меньшими оценками статистически незначима. К +15-му дню количество гранулоцитов обычно достигало 500 в 1 мкл и более, температура тела нормализовалась. Критическая тромбоцитопения развивалась в сроки от +5 до +18-й дни и обуславливала необходимость трансфузии 6—8 лечебных доз донорского тромбоконцентрата. Ни в одном случае тяжелых геморрагических осложнений не отмечено.

Предтрансплантационное кондиционирование по протоколу флударабин + мелфалан + АЛГ использовали как альтернативу протоколу ВЕАМ+АЛГ на основе метода случайного выбора у 2 больных с РА и 15 больных с РС. Это позволило при высоком иммуносупрессивном эффекте достичь меньшей органо- и миелотоксичности. Частота ответа на аутотрансплантацию СКК одинаковая в этих протоколах. Различия между группами по указанным протоколам по данным 5-летней общей выживаемости (ОВ) и 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) статистически незначимы ($p>0,1$).

Нами отмечен клинический эффект у 2 больных с быстро прогрессирующим течением РА. После трансплантации оценка по DAS снизилась у одного с 2,8 до 0,9 и достигнута полная ремиссия; у другого с 4,97 до 3,28 со стойким регрессом суставного синдрома. У третьего больного с медленно прогрессирующим течением РА в возрасте 50 лет эффект от лечения отсутствовал, смерть наступила через 5 мес от осложнений основного заболевания. Применение ВИСТ-аутоТСКК у больных СКВ позволило улучшить прогноз для жизни и достичь полной ремиссии у 4 больных с различным течением заболевания. Это подтверждалось (рис. 1) снижением индекса по ECLAM более чем на 50% — с 5,57±0,43 до 2,0±0,31 балла ($p<0,01$), а также уменьшением индекса активности SLEDAI на 60% — с 15,4±2,27 до 6,0±1,38 балла ($p<0,01$). У 2 больных отмечалась частичная ремиссия со снижением оценок по ECLAM на 2—3 балла, у одного пациента достигнута стабилизация состояния длительностью более года. Регресс клинических признаков в подгруппе больных СКВ касался в большей мере общих, кожных проявлений; суставного, почечного синдромов (табл. 2). Нами отмечены позитивные изменения гематологических показателей, нервно-психической сферы, состояния мышц, серозных оболочек. У 5 пациентов через 3—5 мес титр антител к ДНК стал отрицательным. Изменения в гемограмме носили в основном компенсаторный характер. Наблюдение показало, что эффективность ВИСТ-аутоТСКК при СКВ не связана с течением заболевания, нивелированные признаки аутоиммунной агрессии позитивно отражались на функции органов-мишеней.

В контрольной группе 183 больных СКВ и РА (что отмечено в ранее проведенном исследовании) показана низкая эффективность стандартной терапии: по шкале

Таблица 2. Число клинических признаков, вошедших в шкалу ECLAM, в группе больных СКВ до и после ВИСТ-аутоТСКК

Клинические и лабораторные проявления	Число признаков	
	до трансплантации	после трансплантации
Лихорадка	4	0
Усталость	7	1
Артрит	6	3
Скуловая сыпь	5	1
Кожный васкулит	1	0
Миозит	1	0
Плеврит	1	0
Мигрень	3	1
Судороги	2	0
Протеинурия >0,5 г/сут	2	0
Гематурия	5	0
Негемолитическая анемия	4	2
Повышение СОЭ >25 мм/ч	5	2

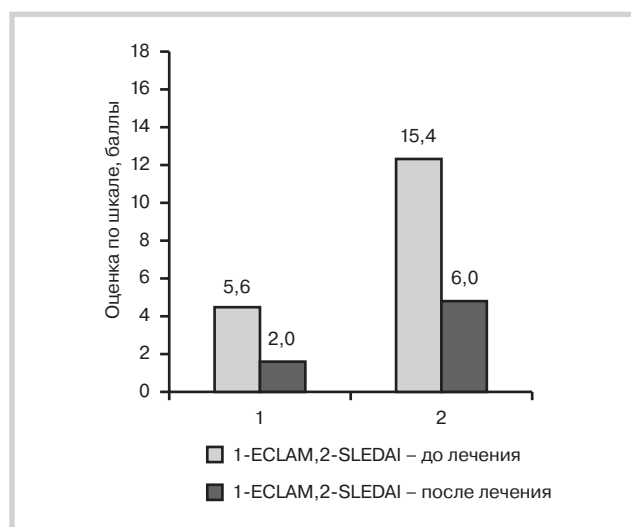


Рис. 1. Индексы активности заболевания у больных СКВ до и после ВИСТ-аутоТСКК.

1 — ECLAM; 2 — SLEDAI.

DAS у 42,5% больных РА отсутствовал результат лечения, по индексу активности ECLAM у 74,8% больных СКВ достигнута лишь неполная ремиссия [8].

ОВ за 5 лет в группе больных РА и СКВ составила 80%, 5-летняя ВБП 30%.

Среди прогностических факторов, влияющих на отдаленные результаты (более 2 лет) ВИСТ-аутоТСКК, следует отметить возраст пациентов, длительность заболевания и индекс активности по шкале SLEDAI. Ранее нами установлено [8], что ВИСТ-аутоТСКК наиболее результативна у больных СКВ и РА моложе 29 лет, при длительности заболевания не более 7 лет и индексом активности СКВ по шкале SLEDAI >17 баллов, при недостаточной эффективности других методов лечения.

В работе представлены данные 49 больных РС со значением показателя по EDSS $5,9 \pm 0,15$ балла до ВИСТ-аутоТСКК и клиническим ответом на лечение в следующих временных точках наблюдения: 6, 12, 24 и 60 мес. Выраженные признаки инвалидизации (EDSS $\geq 6,0$ балла) отмечались у 71% больных, у которых использование иммуномодулирующей терапии существенно ограничено. После ВИСТ-аутоТСКК положительная клиническая динамика отмечена у всех больных: в большей мере подвергались регрессу нарушения координации, дисфункция тазовых органов, уменьшались признаки спастического пареза. Показатель EDSS снижался в среднем на 0,5–1,5 балла, в 2 случаях — на 2 и 2,5 балла, достигая в точках наблюдения 6 и 12 мес статистически значимого различия $5,22 \pm 0,17$ балла ($p < 0,001$). У 2 больных с высокими показателями по EDSS $> 6,5$ балла и длительным течением заболевания отмечены признаки прогрессирования РС в ранние сроки после трансплантации на 8-м и 9-м месяцах. В точке наблюдения 24 мес улучшение по сравнению с исходной оценкой по EDSS сохранилось у 33 пациентов, стабилизация — у 3, прогрессирование отмечено у 5 пациентов (17%). Показатель по EDSS в точке наблюдения 24 мес был ниже исходного $5,38 \pm 0,19$ ($p < 0,0031$). При осмотре через 60 мес показатель по EDSS в группе РС приблизился к значению до лечения $5,86 \pm 0,24$ балла ($p > 0,1$). Необходимо отметить два наблюдения с низкими показателями по EDSS $\leq 3,5$ балла и длительностью заболевания менее 5 лет, в которых зарегистрировано снижение показателя по шкале почти на 50% после трансплантации СКК, которое сохранилось более 60 мес. Нейровизуализационная картина после ВИСТ-аутоТСКК в целом у обследованных пациентов характеризовалась уменьшением количества и/или сокращением площади очагов в ЦНС с признаками замещения их глиозом. По результатам использования различных режимов кондиционирования статистически значимых различий по EDSS не выявлено. Необходимо отметить, что в контрольной группе 32 больных РС, имеющих сходную клиническую характеристику с пациентами, получившими ВИСТ-аутоТСКК, применение стандартной терапии с включением глюкокортикоидов, цитостатиков, метаболических, нейропротективных препаратов не приводило к статистически значимому длительному снижению показателя по EDSS.

Результаты анализа Каплана—Майера, проведенные к дате представления работы, отображены на рис. 2, а, на котором отмечена кривая 5-летней ОВ больных РС с двумя исходами в точках наблюдения: 29 и 45 мес. На рис. 2, б отображена кривая 5-летней ВБП в 47 незаконченных (цензурированных) и 2 законченных в связи со смертью (нецензурированных) наблюдениях с РС. По данным анализа 5-летняя ОВ составила в среднем 95% (ДИ 91–99%), 5-летняя — ВБП 45% (ДИ 37–53%). Необходимо отметить, что число эпизодов обострения (табл. 3) у больных РС после ВИСТ-аутоТСКК сокращалось, они носили более стертый и часто кратковременный характер чем до трансплантации, что существенным образом отражалось на качестве жизни (КЖ) пациентов.

Для решения вопроса о влиянии клинических и анамнестических факторов на результат ВИСТ-аутоТСКК и определении возможности прогнозирования эффективности трансплантации СКК у больных РС использовали СМА. Вычисляли коэффициент влияния (P_i) каждого

Таблица 3. Динамика частоты обострений и оценки по EDSS в группе больных РС

Показатель	В течение 12 мес до ВИСТ-аутоТСКК	После ВИСТ-аутоТСКК		
		через 12 мес	через 24 мес	через 60 мес
Частота обострений	2,11±1,03	0,055±0,23*	0,39±0,55*	0,83±0,8*
Оценка по EDSS, баллы	5,9±0,15	5,22±0,17*	5,38±0,19*	5,86±0,24

Примечание. * — различия показателей до и после ВИСТ-аутоТСКК по критерию Вилкоксона W статистически значимы ($p < 0,01$).

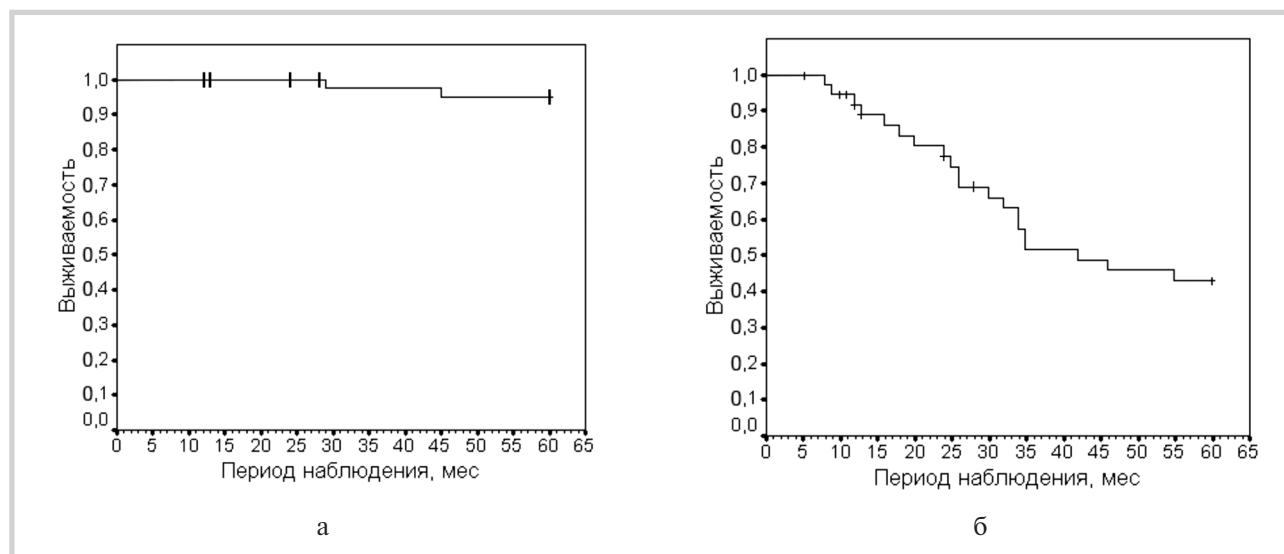


Рис. 2. Кривые 5-летней выживаемости у больных РС после ВИСТ-аутоТСКК.

а — ОВ; б — БП. + — (незаконченные) цензурированные наблюдения.

клинического и анамнестического показателя на систему в целом, за которую принят клинический статус больных РС в 2 подгруппах с наибольшими сроками наблюдения. В первой подгруппе ($n=20$) в отличие от второй ($n=6$) отмечались лучшие клинические результаты после ВИСТ-аутоТСКК: снижение значения по EDSS не менее чем на 1,0 балла; длительный период стабилизации состояния; в течение 2 лет редкие (по сравнению с периодом до трансплантации) эпизоды обострения заболевания или их отсутствие. В группах высокие P_i (от 0,5 до 3,6) определены у больных с данными, которые в большей мере сопряжены с эффективностью ВИСТ-аутоТСКК. К ним относились оценки состояния пирамидной системы и мозжечка по шкале FS как наиболее часто вовлекаемые в процесс при РС; длительность первой ремиссии, а также расчетная величина — индекс прогрессирования болезни, определенный по длительности заболевания и оценке по EDSS. В дальнейшем на основе СМА при математическом моделировании прогностических критериев эффективности ВИСТ-аутоТСКК определены интегральные значения этих данных. Они оказались статистически значимо различимы и составили в первой подгруппе $X\bar{V} \pm \delta i = 57,9 \pm 2,46$, во второй подгруппе $X\bar{V} \pm \delta i = 81,8 \pm 5,35$. Это подтверждало обоснованность учета именно этих показателей в прогнозировании возможных результатов ВИСТ-аутоТСКК. У больных с прогрессирующим течением РС устойчивое значение показателя 4 балла и более по шкале FS при длительном течении заболевания, достигших по EDSS $\geq 6,5$ балла, отдаленные клинические результаты

были хуже. Вероятно, это связано с преобладанием нейродегенеративных процессов в ЦНС. Отмечено, что длительная первая ремиссия является позитивным признаком, связанным с лучшим ответом на ВИСТ-аутоТСКК у пациентов с РС. Для больных с ремиттирующим течением заболевания целесообразно ориентироваться на индекс прогрессирования болезни вне обострения РС. При его значении от 1,1 и менее отмечены лучшие результаты в отдаленном периоде, если показатель по EDSS не превышал 6,0 баллов.

Обсуждение

Необходимо отметить, что оценка эффективности ВИСТ-аутоТСКК у больных с системными заболеваниями соединительной ткани совпадает с данными других авторов. В проведенном исследовании в центре трансплантации костного мозга НИИ клинической иммунологии СО РАМН [9] у 15 больных с СКВ при неэффективной стандартной иммуносупрессивной терапии достигнута ремиссия у 6 после ВИСТ-аутоТСКК и снижение активности заболевания также у 6 пациентов. Ранняя посттрансплантационная летальность составила 13%, 5-летняя ОВ — 80%, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 20%. Причина летальных исходов в отдаленные сроки связана с активностью СКВ. В контрольной группе ремиссий не было, летальность составила 20%, 5-летняя ОВ — 70%. Авторы делают вывод об эффективности ВИСТ-аутоТСКК в лечении резистентной к иммуносупрессив-

ной терапии тяжелой СКВ; ВИСТ-аутоТСКК имеет преимущества перед стандартной терапией, длительное применение которой приводило к осложнениям: выраженному остеопорозу с переломами костей, стероидному сахарному диабету, рецидивирующей инфекции. В многоцентровом исследовании с участием 73 больных РА после ВИСТ-аутоТСКК [6] отмечено, что у 67% достигнуты положительные клинические результаты и статистически значимое снижение уровня инвалидности. Авторы также придерживаются мнения о безопасности метода и необходимости применения трансплантации СКК при тяжелых и резистентных к стандартной терапии формах РА. В другом многоцентровом исследовании [5] дан анализ результатов применения ВИСТ-аутоТСКК у 89 больных РА и 85 пациентов с СКВ, находящихся в реестре EBMT и EULAR. Как отмечают авторы, 5-летняя ОВ у больных СКВ составила 76%, у пациентов с РА — 94%; 5-летняя ВВП в группе с РА зарегистрирована на уровне 18%. Однако при СКВ этот показатель оказался выше, чем в других исследованиях, и составил 44%. Авторы отмечали, что на данные о ВВП после трансплантации влияли возраст пациентов моложе 35 лет ($p=0,01$) и длительность болезни.

Полученные нами данные об эффективности и безопасности ВИСТ-аутоТСКК при РС аналогичны результатам многоцентрового исследования, проведенного Российской кооперативной группой клеточных технологий [10, 11]. Однако отмечалось различие по 5-летней ВВП при РС. Наши данные соответствуют результатам группы EBMT в многоцентровом исследовании на основании 12-летнего наблюдения [5]. Значение этого показателя было выше — 66% у больных РС в другом многоцентровом исследовании итальянской группы [4]. Важно отметить и опыт коллег [12], по данным которых 4-летняя ВВП в группе с EDSS от 3,5 до 8,5 балла составила 76%. Вероятно, различие результатов обусловлено клинической неоднородностью групп наблюдения со значительным представителем (45%) в последнем случае больных с низкими оценками по EDSS ($\leq 3,0$ баллов). Более устойчивые результаты терапии, влияющие на КЖ пациентов, отмечались у пациентов молодого возраста с длительностью заболевания менее 10 лет, что отмечалось нами в предыдущих исследованиях [13, 14]. В обзоре данных из регистра EBMT [15] также выявлена более высокая эффективность иммуноаблативной терапии у больных моложе 40 лет, у которых РС диагностирован в последние 5 лет, что необходимо учитывать при назначении ВИСТ-аутоТСКК.

Имеются основания полагать, что ВИСТ-аутоТСКК замедляет прогрессирование РС, что подтверждено длительным периодом стабилизации состояния больных и отмечено также в других исследованиях [4, 16]. При отсутствии эффекта от иммуномодулирующих препаратов возможно использование ранней (EDSS от 1,5 до 3 баллов) и поздней (EDSS от 3,5 до 6,5 балла) трансплантации, предложенной Ю.Л. Шевченко и соавт. [12], так как данный метод лечения влияет на иммунопатологические воспалительные механизмы при аутоиммунном процессе, умень-

шая активность и дальнейшее прогрессирование заболевания как при ремиттирующем, так и прогрессирующем течении РС. Вопрос о проведении трансплантации спасения, когда показатель по EDSS составляет от 7 до 8,5 балла, дискуссионен, так как влияние терапии на дальнейшее течение болезни и наступление критической инвалидизации ограничено из-за выраженности нейродегенеративных изменений, если не диагностируется агрессивное течение РС. Применение ВИСТ-аутоТСКК при злокачественных и агрессивных формах РС [17, 18] позволяет достичь выраженного регресса неврологической симптоматики, что ведет к увеличению продолжительности жизни пациентов при безопасности метода.

На основании успехов иммуномодулирующей терапии при АИЗ формируется мнение о целесообразности применения трансплантации СКК у больных в качестве терапии второй линии при неэффективности стандартного лечения [19, 20]. Тем не менее вопросы о сроках и условиях применения ВИСТ-аутоТСКК, а также возможности сочетания ее с иммуномодулирующей терапией, определение иммунных механизмов рецидива и регенеративного потенциала СКК нуждаются в дальнейшем изучении.

Заключение

В рамках данного исследования можно отметить некоторые клинически очерченные границы применения ВИСТ-аутоТСКК при АИЗ. Метод безопасен, позволяет нивелировать признаки аутоиммунной агрессии, что позитивно отражается на функции органов-мишеней при СКВ, РА, РС. Он может использоваться в случаях рефрактерности, низкой эффективности и непереносимости стандартной терапии при АИЗ. Необходимо принять во внимание опыт других исследований аутоТСКК при СКВ и РА, отмечающих, что оптимальные клинические результаты достигаются у пациентов моложе 35 лет с небольшой длительностью заболевания и умеренными признаками активности болезни. Клинические наблюдения при РС показывают, что лучший ответ на аутоТСКК отмечен при длительности заболевания менее 10 лет при значении EDSS не более 6,5 балла. Кроме того, необходимо учитывать возраст пациентов моложе 40 лет при назначении этой терапии. В прогнозировании эффективности ВИСТ-аутоТСКК имеют значение низкие и умеренные оценки по шкале FS, индекс прогрессирования болезни, длительность первой ремиссии.

Немногочисленные данные отечественных и зарубежных исследований, полученные в результате применения ВИСТ-аутоТСКК у больных с системными заболеваниями соединительной ткани и РС, подчеркивают научно-практическую значимость применения клеточных технологий и перспективность их клинического использования при АИЗ, нашедших отражение в ряде документов [21, 22].

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмитд Т.Е. Лечение рассеянного склероза в стадии прогрессирования. В кн: Шмитд Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2012.
2. Davis JM, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):820-830.

- doi:10.1002/art.22418.
3. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Cur Opin Rheumatol*. 2003;15(5):528-534. doi:10.1097/00002281-200309000-00002.
 4. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP, Capello E, Currò D, Uccelli A, Bertolotto A, Gasperini C, Lugesesi A, Merelli E, Meucci G, Motti L, Tola MR, Scarpini E, Repice AM, Massacesi L, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Multiple Sclerosis J*. 2012;18(6):835-842. doi:10.1177/1352458511429320.
 5. Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J, Ouyang J, Kozak T, Moore J, Kötter I, Chesnel V, Marmont A, Gratwohl A, Saccardi R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica*. 2010;95(2):284-292. doi:10.3324/haematol.2009.013458.
 6. Snowden JA, Passweg J, Moore JJ, Milliken S, Cannell P, Van Laar J, Verburg R, Szer J, Taylor K, Joske D, Rule S, Bingham SJ, Emery P, Burt RK., Lowenthal RM., Durez P, McKendry RJ, Pavletic SZ, Espigado I, Jantunen E, Kashyap A, Rabusin M, Brooks P, Bredeson C, Tyndall A. Autologous hemopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMTR. *J Rheumatol*. 2004;31(3):482-488.
 7. Углов Б.А., Котельников Г.П., Углова М.В. *Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях*. Самара: СамГМУ; 1994.
 8. Осина И.Г., Россиев В.А., Караулов А.В. *Новые технологии в диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний*. Самара: НТЦ; 2007.
 9. Демин А.А., Козлов В.А., Лисуков И.А., Сентякова Т.Н., Кулагин А.Д., Крючкова И.В., Сизиков А.Э., Сизикова С.А., Коненкова Л.П., Герцог О.А., Сергеевичева В.В., Котова О.С. Отдаленные результаты ауто-трансплантации стволовых кроветворных клеток при резистентной системной красной волчанке. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;1:86-89.
 10. Мельниченко В.Я., Россиев В.А., Афанасьев Б.В., Рукавицын О.А., Макаров С.В., Новик А.А., Федоренко Д.А., Шаманский С.В., Ионова Т.И., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Курбатов К.А., Ефремов А.Г., Осипова Н.А. Российский опыт лечения больных рассеянным склерозом высокодозной иммуносупрессивной терапией с аутооттрансплантацией стволовых кроветворных клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2012;3(прил. «Материалы Конгресса гематологов России», [2—4 июля 2012 г., Москва]:63.
 11. Novik A, Kuznetsov A, Afanasyev B, Rossiev V, Lisukov I. Long-term follow-up after autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46(1):85.
 12. Шевченко Ю.Л., Кузнецов Ф.Н., Федотов Ю.Н. Мельниченко В.Я., Ионова Т.И., Федоренко Д.А., Карташов А.В., Круглина Р.В., Курбатова К.А., Новик А.А. Варианты стратегии высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты длительного мониторинга. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2012;2:3-8.
 13. Макаров С.В., Россиев В.А., Ефремов А.Г., Липина Л.Н., Торопова Н.Е. Комплексная оценка результатов высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутооттрансплантации стволовых кроветворных клеток у больных рассеянным склерозом со вторично-прогрессирующим течением заболевания. *Неврологический журнал*. 2005;2:18-23.
 14. Makarov SV, Rossiev VA, Efremov AG. Clinical results of high-dose immunosuppressive therapy with autologous stem cell transplantation in treatment of autoimmune diseases of the neurological system. *Eur J Neurol*. 2011;18(2):531.
 15. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E, Carreras E, Saiz A, Löwenberg B, te Boekhorst PA, Gualandio F, Openshaw H, Longo G, Pagliai F, Massacesi L, Deconink E, Ouyang J, Nagore FJ, Besalduch J, Lisukov IA, Bonini A, Merelli E, Slavino S, Gratwohl A, Passweg J, Tyndall A, Steck A, Andolina M, Capobianco M, Martin JL, Lugesesi A, Meucci G, Sáez RA, Clark RE, Fernandez MN, Fouillard L, Hersteinstein B, Koza V, Cocco E, Baurmann H, Mancardi GL. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Multiple Sclerosis*. 2006;12(6):814-823. doi:10.1177/1352458506071301.
 16. Bowen JD, Kraft GH, Wundes A, Guan Q, Maravilla KR, Gooley TA, McSweeney PA, Pavletic SZ, Openshaw H, Storb R, Wener M, McLaughlin BA, Henstorf GR, Nash RA. Autologous hematopoietic cell transplantation following high-dose immunosuppressive therapy for advanced multiple sclerosis: long-term results. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;47(7):946-951. doi:10.1038/bmt.2011.208.
 17. Mancardi GL, Murialdo A, Rossi P, Gualandi F, Martino G, Marmont A, Ciceri F, Schenone A, Parodi RC, Capello E, Comi G, Uccelli A. Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005;11(3):367-371. doi:10.1191/1352458505ms1181cr.
 18. Fagius J, Lundgren J, Oberg G. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(2):229-237. doi:10.1177/1352458508096875.
 19. Radaelli M, Merlini A, Greco R, Sangalli F, Comi G, Ciceri F, Martino G. Autologous bone marrow transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *Cur Neurol Neurosci Reports*. 2014;14(9):478. doi:10.1007/s11910-014-0478-0.
 20. Rogojan C, Frederiksen JL. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;120(6):371-382. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01168.x.
 21. «ВП-П8-2322. Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года» (утв. Правительством РФ 24.04.2012 №1853п-П8) Доступно по: <http://government.ru/media/files/41d4e85f0b854eb1b02d.pdf>. Ссылка активна на 08.10.2015.
 22. Распоряжение Правительства РФ №2580-р от 28.12.2012 «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5413-rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-n-2580-g>. Ссылка активна на 08.10.2015.

Поступила 06.03.2015