

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-68-71

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Федоренко Д.А.¹, Мельниченко В.Я.¹, Ионова Т.И.¹, Ярошенко Е.Б.²

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается не только физическими нарушениями, но и отклонениями в психоэмоциональной, духовной и социальной сферах. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВИСТ + ТКСК) – новый эффективный метод лечения РС. В данной публикации представлены результаты оценки клинической эффективности у больных с прогрессирующим (ПРС) и ремиттирующим вариантами РС (РРС) в разные сроки после ВИСТ + ТКСК. В исследование включено 93 пациента в возрасте от 18 до 50 лет с верифицированным диагнозом РС. Медиана длительности наблюдения составила 47,2 мес. Для оценки клинической эффективности использовались индекс EDSS и данные МРТ. Проведенный анализ переносимости и побочных эффектов ВИСТ + ТКСК показал, что процедура трансплантации хорошо переносилась больными. Не было отмечено летальных исходов и тяжелых осложнений в посттрансплантационном периоде. Суммарно положительный эффект ВИСТ + ТКСК (стабилизация и улучшение) в отдаленные сроки после трансплантации достигнут у 95% больных с РРС и у 77,5% – с ПРС. Таким образом, результаты исследования доказывают высокую эффективность ВИСТ + ТКСК при РС.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток, рассеянный склероз.

CLINICAL EFFECTIVENESS OF HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Fedorenko D.A.¹, Melnichenko V.Ya.¹, Ionova T.I.¹, Yaroshenko E.B.²

¹ N.I. Pirogov National Medical Surgical Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Multiple sclerosis (MS) is a major inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system (CNS), associated with a broad spectrum of physical, psychological, and social impairments. High-dose immunosuppressive therapy (HDIT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is a new and promising approach to MS treatment. In this paper we present the clinical monitoring results of 93 patients with different MS types after AHSCT. The mobilization and transplantation procedures were well tolerated. At long-term follow-up (mean 47,2 months), the overall clinical response in terms of disease improvement or stabilization was 95% in patients with relapsing-remitting MS and 77,5% in patients with progressive MS. The results of our study support the feasibility of AHSCT in MS patients.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple sclerosis.

Для корреспонденции: Ярошенко Екатерина Борисовна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (495) 190-35-62. E-mail: livertranspl@mail.ru.

For correspondence: Yaroshenko Ekaterina Borisovna. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (495) 190-35-62. E-mail: livertranspl@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается не только физическими нарушениями, но и отклонениями в психоэмоциональной, духовной и социальной сферах [1].

Высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВИСТ + ТКСК) – новый эффективный метод лечения РС, позволяющий влиять на иммунопатогенез заболевания на клеточном уровне [1–4]. Сообщение о первой успешной ТКСК при РС в Европе появилось в 1997 г. [5, 6]. В России первая ТКСК при РС проведена под руководством проф. А.А. Новика в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 1999 г. [1, 2]. В настоящее время в мире проведено около 1000 ТКСК при РС. В регистре Европейской группы трансплантации костного мозга (EBMTG) на март 2013 г. содержится информация о 537 ТКСК при РС. В большинстве случаев оценку эффективности трансплантации проводили при помощи традиционного неврологического обследования (индекс EDSS) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель данного исследования – оценить эффективность ВИСТ + ТКСК у больных с прогрессирующим (ППС) и ремиттирующим (РРС) вариантами течения РС с использованием традиционных клинических критериев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 93 пациента в возрасте от 18 до 50 лет с верифицированным диагнозом РС, которым проведена ВИСТ + ТКСК в клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова». Критериями включения также были: уровень инвалидизации по шкале EDSS от 1,5 до 8,0, отсутствие когнитивных нарушений, отсутствие тяжелых сопутствующих забо-

леваний. Медиана длительности наблюдения составила 47,2 мес.

Основные данные о включенных в исследование больных представлены в таблице.

Клинический ответ на лечение определяли на основании изучения динамики неврологического статуса по шкале инвалидизации EDSS.

Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием критериев сравнения для двух выборок (*t*-критерий Стьюдента/ранговый критерий Манна–Уитни). Оценивание бессобытийной выживаемости (без рецидива/прогрессирования заболевания) проводили методом Каплана–Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах проводили с помощью лог-рангового критерия.

Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами признаны статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Статистическая мощность критериев не менее 0,80.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения: Statistica 6.0, Stadia 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ переносимости и побочных эффектов ВИСТ + ТКСК показал, что процедура трансплантации хорошо переносилась больными. Не было отмечено летальных исходов и тяжелых осложнений в посттрансплантационном периоде.

При анализе клинического ответа по индексу EDSS через 3 и 6 мес. после ТКСК клинический ответ зарегистрирован в 100% случаев. Через 3 мес. после ВИСТ + ТКСК улучшение отмечено у 41% пациентов, стабилизация – у 59% в группе РРС и 57 и 43% соответственно в группе ПРС; через 6 мес. улучшение – у 45%, стабилизация – у 55% больных в группе РРС и у 66 и 34% соответственно в группе ПРС. Через 1 год после ТКСК прогрессирование зафиксировано только у 1 пациента (2,2%) с ПРС, у остальных больных сохранялось либо улуч-

Таблица

Демографическая и клиническая характеристика больных

Показатель	Пациенты с ПРС	Пациенты с РРС	Всего
Количество пациентов	44	49	93
Средний возраст (ст. откл.), диапазон, лет	33 (19–50)	29 (18–48)	30 (18–50)
М/ж	21/23	18/31	39/54
Медиана длительности заболевания, лет	6	3	4
Медиана EDSS, диапазон	5,0 (1,5–8,0)	1,5 (1,5–5,0)	3,0 (1,5–8,0)
Наличие гадолиниевой активности по данным МРТ (Gd + /–)	14/29	26/22	40/51
Медиана длительности наблюдения, диапазон, мес.	47,8 (13,0–88,4)	47,1 (17,2–75,5)	47,2 (13,0–88,4)

шение, либо стабилизация состояния (47 и 53% в группе РРС и 70,5 и 27,3% в группе ПРС). Анализ клинической эффективности в отдаленном периоде (медиана длительности наблюдения – 47,2 мес.) проведен у 85 пациентов. Рецидив или прогрессирование заболевания зарегистрированы у 9 (22,5%) пациентов с ПРС и 2 (5%) пациентов с РРС. При этом улучшение и стабилизация сохранялись у 42 и 53% соответственно в группе РРС и у 60 и 17,5% – в группе ПРС. У пациентов со стабилизацией и улучшением не было выявлено новых и увеличения размеров старых очагов по данным МРТ в течение всего периода наблюдения.

На рис. 1 представлены кривые выживаемости без нежелательных событий у больных РС после ВИСТ + ТКСК в зависимости от варианта течения заболевания. Как видно из рисунка, кривые выживаемости у больных с прогрессирующим и ремиттирующим течением заболевания различались.

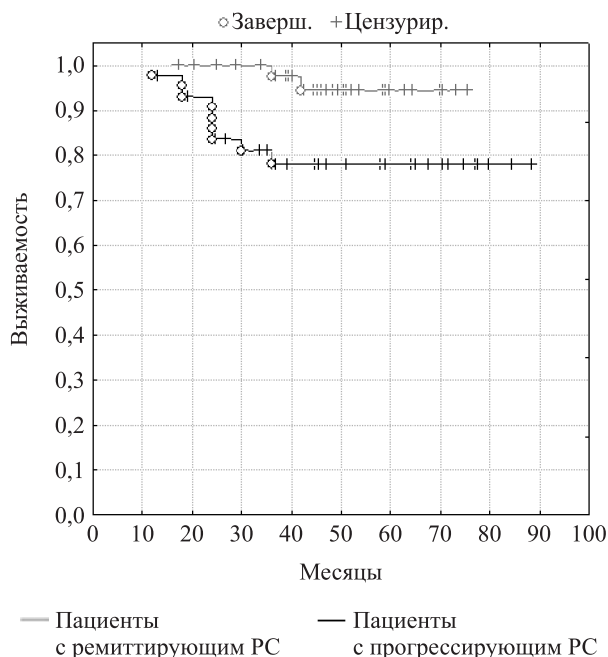


Рис. 1. Кривые выживаемости без нежелательных событий у больных РС после ВИСТ + ТКСК в зависимости от варианта течения заболевания

Пятилетняя выживаемость без нежелательных событий у пациентов с РРС составила 95% (95% ДИ 83,5–99,6%); у пациентов с ПРС – 78% (95% ДИ 62–88%). Различие между группами статистически значимо (лог-ранговый тест, $p = 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ВИСТ + ТКСК при РС применяется в ряде стран Европы, Северной и Южной Америки, Азии. Имеющиеся данные позволяют утверждать о высокой эффективности трансплан-

тации, даже при злокачественных и резистентных к стандартной терапии вариантах РС [4, 7–11]. Предположительно эффективность трансплантации аутологичных клеток связана с продукцией биологически активных молекул [12, 13]. В России этот метод лечения РС применяется с 1999 года [1, 2, 14].

В результате проведенного исследования продемонстрирована безопасность и эффективность ВИСТ + ТКСК у больных с различными вариантами течения РС. Процедура трансплантации хорошо переносилась больными; не было отмечено летальных исходов и тяжелых неконтролируемых осложнений в посттрансплантационном периоде. Эти результаты соответствуют данным зарубежных исследований последних лет, согласно которым при применении немиелоаблативных режимов кондиционирования не было зарегистрировано летальных исходов [7–11]. Заслуживает внимания тот факт, что клинический ответ на терапию через 6 и 12 мес. после трансплантации был отмечен у подавляющего большинства пациентов. Суммарно положительный эффект ВИСТ + ТКСК (стабилизация и улучшение) в отдаленные сроки после трансплантации достигнут у 95% больных с РРС и у 77,5% больных с ПРС. Пациенты с ремиттирующим вариантом РС имели статистически значимо более высокую пятилетнюю выживаемость без нежелательных событий (без рецидива/прогрессирования заболевания) ($p = 0,01$).

Таким образом, результаты исследования доказывают высокую эффективность и безопасность ВИСТ + ТКСК у больных с различными вариантами РС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Новик АА, Богданов АН. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. СПб.: ВМА, 2001. Novik AA, Bogdanov AN. Printsipy transplantatsii kostnogo mozga i stvolovykh kletok perifericheskoy krovi. SPb.: VMA, 2001.
2. Шевченко ЮЛ, Новик АА, Кузнецов АН и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии. Неврол. журн. 2008; 2: 11–18. Shevchenko YuL, Novik AA, Kuznetsov AN i dr. Autologichnaya transplantatsiya krovetvornykh stvolovykh kletok pri rasseyanom skleroze: rezultaty issledovaniya Rossiyskoy kooperativnoy gruppy kletочноy terapii. Nevrol. zhurn. 2008; 2: 11–18.
3. Burt RK, Cohen B, Rose J et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. Arch Neurol. 2005; 62: 860–864.
4. Chen B, Zhou M, Ouyang J et al. Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in

- multiple sclerosis at a single institution in China. *Neurol. Sci.* 2012; 33 (4): 881–886.
5. Comi G et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation. *J. Neurol.* 2000; 247: 376–382.
 6. Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J. Neurol.* 2002; 249: 1088–1097.
 7. Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 239–248.
 8. Krasulova E, Trneny M, Kozak T et al. High-dose immunoblation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Mult. Scler.* 2010; 16: 685–693.
 9. Marmont AM. Will hematopoietic stem cell transplantation cure human autoimmune diseases? *J. Autoimmunity.* 2008; 30: 145–150.
 10. Rogojan C, Frederiksen JL. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2009; 120: 371–382.
 11. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C et al. Autoimmune Diseases Working Party of EBMT. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult. Scler.* 2006; 12 (6): 814–823.
 12. Шумаков ВИ, Шевченко ОП, Онищенко НА. Трансплантация аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью: молекулярные механизмы и маркеры эффективности лечения. *Молекулярная медицина.* 2006; 2: 48–54. Shumakov VI, Shevchenko OP, Onishhenko NA. Transplantacija autologichnyh kletok kostnogo mozga bol'nym s serdechnoj nedostatochnost'ju: molekulyarnye mehanizmy i markery jeffektivnosti lechenija. *Molekuljarnaja medicina.* 2006; 2: 48–54.
 13. Курабекова РМ, Луговская СА, Наумова ЕВ, Цирульникова ОМ, Цирульникова ИЕ, Гичкун ОЕ и др. Анализ связи количества гемопоэтических стволовых клеток крови с лабораторными показателями состояния гепатобилиарной системы у детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012; 7: 28–31. Kurabekova RM, Lugovskaja SA, Naumova EV, Cirul'nikova OM, Cirul'nikova IE, Gichkun OE i dr. Analiz svjazi kolichestva gemopojeticheskikh stvolovyh kletok krovi s laboratornymi pokazateljami sostojanija gepatobiliarnoj sistemy u detej s vrozhdennymi i nasledstvennymi zabolevanijami pecheni. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2012; 7: 28–31.
 14. Shevchenko YL, Novik AA, Afanasiev BV et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *Exp. Hemat.* 2008; 36 (8): 922–928.

Работы выполняются в рамках мероприятия по созданию высокотехнологичных производств, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2010 г. № 218

Статья поступила в редакцию 29.10.2014 г.