

Аутогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при тяжелых прогрессирующих формах рассеянного склероза: влияние на активность болезни и качество жизни по данным «итальянского исследования»

Рассеянный склероз (РС) – самая частая причина неврологической инвалидизации у молодых лиц. В патогенезе РС признают значительную роль аутореактивных клонов Т-лимфоцитов, проникающих в ЦНС и запускающих каскад типичных реакций, направленных на повреждение белого вещества мозга. Разделяют три типа течения рассеянного склероза. Ремиттирующий тип – характеризуется эпизодическими обострениями, между которыми функция ЦНС восстанавливается, но не всегда полностью. Первично-прогрессирующее течение РС характерно устойчивым снижением функции от начала заболевания, причем без обострений. Вторично-прогредиентный тип течения РС начинается по типу ремиттирующего, а затем переходит в прогредиентный.

Приблизительно 250 пациентов с РС подверглись лечению методом аутогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в рамках I и II фазы мультицентровых испытаний. В них участвуют более 10 европейских и североамериканских центров [6–8]. Напомним, что метод состоит из нескольких этапов (рис. 1): мобилизация ГСК цитокинами в периферический кровоток, выделение ГСК (лейкоферез), «уничтожение» или ингибирование иммунной системы (полная или частичная миелоабляция, немиелоаблятивное ингибирование функции клеток иммунной системы), аутогенная трансплантация ГСК (восстановление гемопоэза) [1]. Все данные, о которых предварительно сообщали [2, 3], были получены в рамках I и II фаз клинических испытаний, оценивали выполнимость и токсичность (безопасность) процедуры, а не ее эффективность. Выборка пациентов и ряды критериев приемственности были гетерогенны, а протоколы мобилизации клеток не были стандартизированы. По результатам I–II фаз испытаний было опубликовано около 20 работ и несколько обзоров [1, 6–8]. Руководствуясь результатами и некоторыми недостатками предыдущих работ, группа исследователей из Италии под руководством Riccardo Saccardi в рамках второй фазы отобрала 19 пациентов для оценки эффекта лечения.

Итак, было отобрано 19 пациентов с прогредиентным течением РС, с высокими показателями активности болезни по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и клиническими проявлениями, сохраняющимися даже несмотря на обычное лечение. В качестве клеточного материала использовали мобилизованную нефракционированную периферическую кровь, полученную методом лейкофереза. После инфузии клеток пациентам не проводилось никакого лечения на протяжении 36 месяцев. У всех пациентов наблюдалась стабилизация состояния или его улучшение, у 3-х впоследствии произошло ухудшение, один пациент выбыл из исследования. По данным МРТ не наблюдалось никакого прогрессирования болезни. Связанное со здоровьем качество жизни было оценено по анкетному опросу MSQOL-54 и показало статистически значимое улучшение.

ГСК были мобилизованы комбинацией циклофосфамида с Г-КСФ (G-CSF, Filgrastim). Целевое количество CD34+ клеток для трансплантации и оптимального энграфтинга

3–8 млн/кг. Необработанную кровь, обогащенную ГСК, замораживали по существующим стандартам [4] с целью использования в дальнейшем и как резерва. Иммуноаблятивная терапия была выполнена в течение 30–40 дней после мобилизации и включала терапию комбинацией химиопрепаратов и антитимоцитарным глобулином (так называемая BEAM + rbATG схема). Далее клетки размораживали и трансфузировали. Гематологическое и иммунологическое восстановление и engraftment оценивали по количеству полиморфноядерных клеток и тромбоцитов. Подклассы лимфоцитов были оценены после мобилизации, через 1, 2, 3, 6 месяца, 1 и 2 года после трансплантации стандартными методами. В экспериментальную группу были включены 19 пациентов 18–55 лет (средний возраст – 36) с клинически и лабораторно подтвержденными вторично-прогредиентной (n=15), ремиттирующей (n=4) формами течения, наличием прогрессирования заболевания на фоне лечения, присутствием одного очага РС по данным МРТ, отсутствием изменений со стороны высшей нервной деятельности по данным нейропсихологических тестов и отсутствием сопутствующих заболеваний. В 9-ти случаях вторично-прогредиентного течения, были отмечены обострения в 5 случаях; у 3 из 4 пациентов с ремиттирующим течением обострения не завершились улучшением, а сопровождались последующим быстрым нарастанием недееспособности. Средний возраст пациентов в начале болезни был 24 года (15–46), средняя продолжительность болезни – 12 (4–19) лет. Средняя продолжительность прогредиентного течения болезни – 5 (1–11) лет. Двенадцать пациентов предварительно были пролечены интерферонами –1a или 1b, и 7 – только имураном и/или стероидами, все без клинического ответа. В качестве основного критерия эффективности лечения использовали тест EDSS – тест степени инвалидизации. При отборе пациентов медиана EDSS составила 6,5 (5,0–6,5).

Энграфтинг трансплантата и реконструкцию иммунной системы наблюдали через 8 дней по полиморфноядерным клеткам и через 10 дней по количеству тромбоцитов. У ряда пациентов наблюдались обычные для состояния постмиелосупрессивной нейтропении осложнения (лихорадка и инфекции). Наблюдалось быстрое восстановление количества В-клеток и натуральных киллеров, однако Т-клеточная лимфопения (CD4+/CD8+) персистировала ещё в течение 2-х лет. В течение 3 месяцев от начала наблюдения (до мобилизации) состояние 11 пациентов по EDSS ухудшалось, один пациент достиг счета 8 по EDSS, будучи зарегистрированным на 6,5. Состояние 18-ти пациентов клинически стабилизировалось или улучшилось. Из них 11 случаев улучшения были как минимум на 0,5 пункта по EDSS (по сравнению с начальными показателями). Состояние других 5-ти пациентов оставалось стабильным, а у 3-х болезнь прогрессировала после начального улучшения. 2 пациента показали улучшение на 0,5 единиц в течение 36 и 48 месяцев, а затем их состояние ухудшилось и вернулось к начальным показателям EDSS (6,5). Другой пациент после улучшения в течение 9 месяцев ухудшил свои показатели до началь-

ных значений EDSS (6,5) и через 30 месяцев достиг счета 7,0. После трансплантации все пациенты получали только симптоматическую терапию, в то же время никто не получал никакой иммуномодулирующей или иммунодепрессивной терапии или другие лекарства, которые могли повлиять на клиническое течение болезни или результаты МРТ. У одного пациента наблюдали рецидив спустя 4,5 года после пересадки. Он связан с появлением нового очага повреждения, видимого при усилении МРТ контрастом. Рецидив

регрессировал спонтанно в течение 3-х недель без какого-либо ухудшения EDSS. По данным МРТ, у всех пациентов исчезали очаги повреждения в течение 3-х месяцев после трансплантации. В точке наблюдения 36 месяцев после трансплантации все пациенты имели отрицательный результат МРТ.

Исследователи заключают, что подтвержденная выживаемость без прогрессии заболевания составила 95% за 6 лет после трансплантации. Это исследование выгодно от-

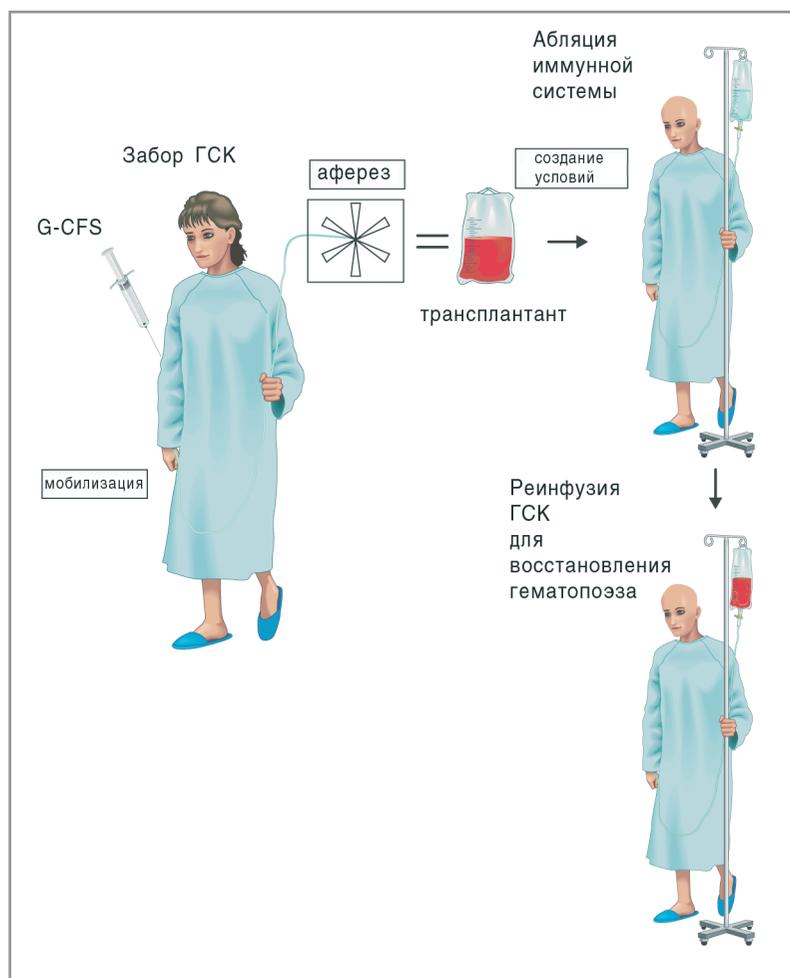


Рис. 1. Схема ауто трансплантации ГСК при РС. Из Lancet Neurol 2005; 4: 54, с изменениями.

личается от предшествующих тем, что здесь была поставлена цель показать не только безопасность метода, но и косвенно оценить его долговременный клинический эффект. Все пациенты были тщательно подобраны по соответствующим критериям, имели тяжелую форму заболевания (либо с прогрессирующим течением, либо с резистентностью к лечению существующими препаратами). Однако, существенным недостатком «итальянского исследования» является отсутствие группы контроля. Авторы подтвердили предположение о том, что высокий шанс на положительный ответ к терапии имеют молодые пациенты с низкой степенью нарушения функций, но с быстрым прогрессом заболевания, связанным с системным воспалением и иммунными нарушениями, но не нейродегенерацией. Это предположение было высказано другими группами ученых в предыдущих исследованиях. Низким откликом к терапии, видимо, будут обладать пациенты с первично-прогрессирующим течением заболевания и высоким стартовым EDSS индексом. По результатам предыдущих исследований было выявлено

также, что метод имеет 1–1,5% летальность. Однако в данном исследовании летальных исходов, связанных с процедурой, зарегистрировано не было, что можно объяснить тщательным отбором пациентов к терапии и малым общим числом наблюдений ($n=19$). И хотя результаты I–II фаз испытаний подтверждают безопасность и клиническую выгоду применения метода, тяжелая иммунодепрессия, связанная с процедурой, не компенсируется полностью, и реконструкция иммунной системы происходит очень медленно и не на 100%. Полученные результаты коррелируют с данными отечественных ученых (НМХЦ МЗРФ и НИИ Клинической Иммунологии СО РАМН), доложенных на конференции в 2004 году [9]. Возможности метода позволяют отсрочить инвалидизацию даже при самых тяжелых вариантах течения РС, а именно – при прогрессирующих формах, надёжно предупредить прогресс заболевания и стабилизировать его течение. В целом, клиническая эффективность метода, оцененная по шкале EDSS, составляет 80% [1]. Остаётся ряд нерешенных задач, связанных с миелоабля-

цией (оптимизация схемы предтрансплантационного кондиционирования пациента и снижение токсичности терапии), модификацией трансплантата (сортинг CD34+ клеток или нефракционированная кровь, метод T-клеточной деплеции), отбором пациентов и рандомизацией исследований. На сегодняшний день без завершения III фазы клинических

испытаний метод не может быть применён как самостоятельный для лечения РС, а служит дополнительным при резистентности к стандартной терапии. С нетерпением ожидаем окончания II и результаты III (заключительной) фазы испытаний.

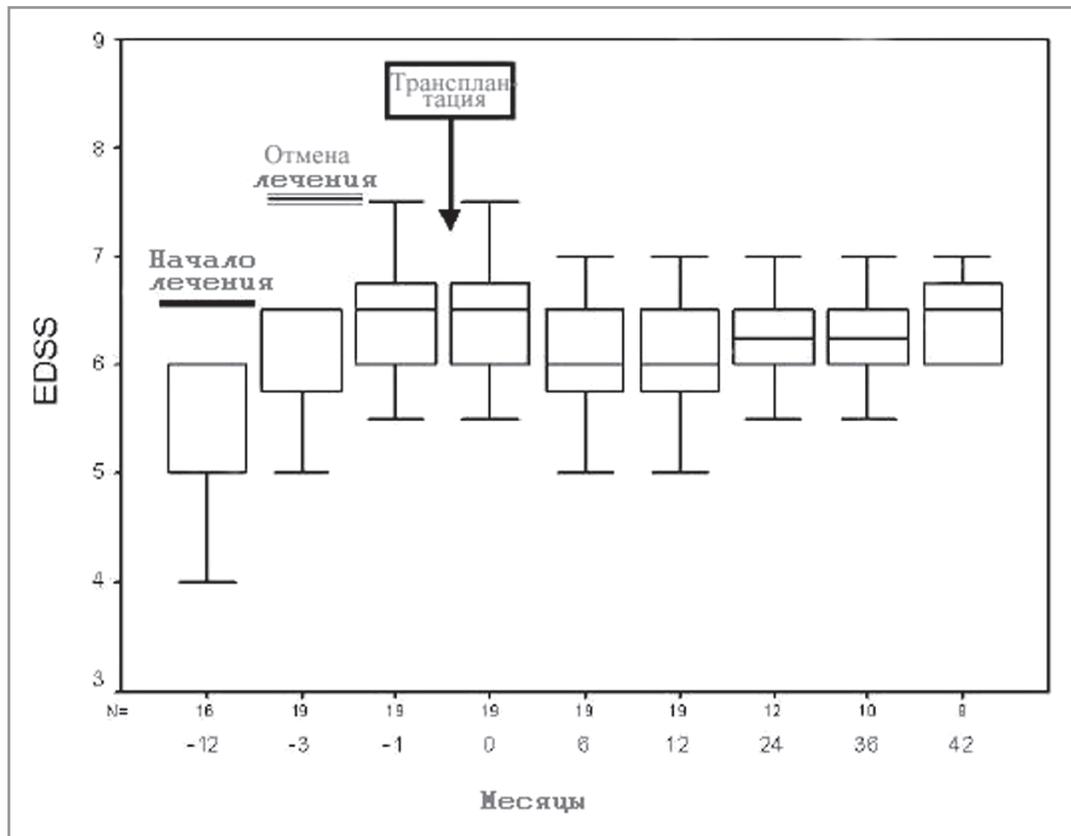


Рис. 2. Схема проведения курса трансплантационного лечения и зависимость клинического состояния по EDSS от времени. Из Blood 2005; 105; 6: 2601-7.

ЛИТЕРАТУРА :

1. Blanco Y. et al. Autologous hematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis. Lancet Neurol 2005; 4: 54-63.
2. van Bakkum D.W. Experimental basis of hematopoietic stem cell transplantation for treatment of autoimmune diseases. J Leukoc Biol 2002; 72: 609-20.
3. Mandalfino P. et al. Bone marrow transplantation in multiple sclerosis. J Neurol 2000; 247: 691-5.
4. Rowley S.D. Hematopoietic stem cell cryopreservation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic Cell Transplantation. 2nd ed. Boston: Blackwell Science; 1999. P.481-92.
5. Берсенева А.В., Станков Д.С. Клиника: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе – итоги 7-летних исследований. [http://celltranspl.ru/journal/publications/?MESSAGES\[1\]=SHOW_PUBLICATION&PUBLICATION_ID=429](http://celltranspl.ru/journal/publications/?MESSAGES[1]=SHOW_PUBLICATION&PUBLICATION_ID=429).
6. Fassas A., Kazis A. High-dose immunosuppression and autologous hematopoietic stem cell rescue for severe multiple sclerosis. J Hematother Stem Cell Res 2003; 12:701-11.
7. Muraro P.A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: current status and future challenges. Curr Opin Neurol 2003; 16; 3: 299-305.
8. Saiz A., Graus F. Transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis. Rev Neurol 2002; 35; 12: 1136-41.
9. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Афанасьев Б.В. и др. Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний. Мат. конф. «Стволовые клетки, регенерация, клеточная терапия». СПб, 25-27 октября 2004 г. Цитология 2004; 46; 10: 949-950.

Подготовил Д.С. Станков;
по материалам Blood 2005; 105; 6: 2601-7.