

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

А.А. Демин¹, В.А. Козлов², И.А. Лисуков¹, Т.Н. Сентякова¹, А.Д. Кулагин¹, И.В. Крючкова², А.Э. Сизиков², С.А. Сизикова², Л.П. Коненкова², О.А. Герцог², В.В. Сергеевичева², О.С. Котова³

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России

²НИИ клинической иммунологии СОРАМН, Новосибирск

³Новосибирская муниципальная клиническая больница скорой медицинской помощи №2

E-mail: alexdemin2006@yandex.ru

LONG-TERM OUTCOMES OF HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN REFRACTORY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

A.A. Demin¹, V.A. Kozlov², I.A. Lisukov¹, T.N. Sentyakova¹, A.D. Kulagin¹, I.V. Kryuchkova², A.E. Sizikov², S.A. Sizikova², L.P. Konenkova², O.A. Gertsog², V.V. Sergeevicheva², O.S. Kotova³

¹Novosibirsk State Medical University

²Institute of Clinical Immunology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

³Novosibirsk Clinical Hospital of Emergency Call Service No 2

Оценены отдаленные результаты высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутооттрансплантацией стволовых кроветворных клеток (ВДИСТ с АТСКК) у больных системной красной волчанкой (СКВ), рефрактерной к стандартной иммуносупрессивной терапии, в сравнении с дальнейшим продолжением стандартного лечения. Проведено исследование 15 больных, подвергшихся ВДИСТ с АТСКК в Центре трансплантации костного мозга НИИ КИ с 1998 по 2008 гг. Группа контроля – 15 больных СКВ с неэффективной стандартной иммуносупрессивной терапией, которым продолжали стандартное лечение. Длительность наблюдения 45±10,4 мес. В результате ВДИСТ с АТСКК ремиссия констатирована у 6, снижение активности у 6 больных (по 40%), без эффекта – 1 (7%), 2 пациента умерли. Ранняя посттрансплантационная летальность – 13%. Годичная и пятилетняя выживаемость – 80%, безрецидивная пятилетняя выживаемость – 20%. В отдаленном периоде рецидив выявлен у 7 больных (47%), умерли 3 пациента. В контрольной группе ремиссий не было, летальность составила 20%, общая пятилетняя выживаемость – 70%. Сделан вывод, что ВДИСТ с АТСКК эффективна в лечении тяжелой, резистентной к стандартной иммуносупрессивной терапии СКВ, и имеет преимущества перед продолжением стандартной терапии.

Ключевые слова: СКВ, лечение, аутооттрансплантация стволовых кроветворных клеток.

We investigated the long-term outcomes of high-dose immunosuppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) vs continuing the currently accepted standard of care in severe, refractory systemic lupus erythematosus (SLE). Fifteen patients, who underwent high-dose immunosuppression and HSCT and fifteen patients who continued the currently accepted standard of care, were observed. The median follow up is 45±10,4 months. Complete remission was achieved in six patients (40%), in another six patients (40%) decrease of SLEDAI was registered. Relapse occurred in 7 patients (47%). Transplant-related mortality was 13% (2/15). Overall 5-years survival was 80%. Disease-free 5-years survival was 20%. Another 3 patients died after 2, 96, 108 months. In control group remission was not achieved, overall mortality was 20%, overall 5-years survival was 70%. We conclude, that in treatment-refractory SLE high-dose immunosuppression and HSCT it is effective to achieve disease control and it proves superior to the current standard of care.

Key words: SLE, treatment, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Введение

Около четверти больных СКВ с поражением почек не поддаются лечению стандартными методами. Такие больные погибают от прогрессирования болезни и осложнений терапии, вызывающей тяжелую иммуносупрессию, общую интоксикацию и присоединение инфекций [7]. Новый подход к лечению рефрактерной СКВ, имеющей аутоиммунную основу, – репрограммирование иммунной системы и индукция толерантности к аутоантигенам с помощью ВДИСТ и АТСКК [1, 2, 10–12].

Клиническая история применения ВДИСТ и АТСКК при СКВ началась с 1997 г. в рамках многоцентрового исследования с регистрацией больных в базу данных Европейской группы трансплантации костного мозга, Европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями, EBMT/EULAR (Базель, Швейцария) [13]. К 2009 г. зарегистрировано 150 больных СКВ [12], среди которых 15 являются пациентами России, сибирского региона проживания.

Цель работы: анализ отдаленных результатов ВДИСТ

с АТСКК у больных рефрактерной СКВ, проживающих в сибирском регионе, в сравнении с результатами лечения у больных, продолжающих принимать стандартную иммуносупрессивную терапию (ИСТ).

Материал и методы

В исследование включены 30 больных высокоактивной СКВ, рефрактерной к стандартной ИСТ, 15 из которых проведена ВДИСТ с АТСКК (основная группа – А); 15 – в случае информированного несогласия на осуществление ВДИСТ с АТСКК продолжена ИСТ в стандартных дозах (контрольная группа – В). У всех больных диагноз СКВ соответствовал диагностическим критериям ARA (ACR) [9].

В группе А было 15 больных (все женщины, средний возраст – $27 \pm 2,1$ лет), у всех была полиорганная клиника болезни (поражение кожи – 87%, суставов – 93%, серозных оболочек – 33%, сердца – 33%, легких – 27%, центральной нервной системы – 13%). У всех в процесс были вовлечены почки (нефрит с изолированным мочевым синдромом – 67%, нефротический вариант – 7%, смешанный вариант – 26%). Продолжительность СКВ до распределения в группу составила $64,1 \pm 11,61$ мес. Степень активности по SLEDAI – $17,3 \pm 2,11$ балла. Показанием для назначения ВДИСТ с АТСКК служили высокая активность СКВ, неконтролируемая традиционной терапией (индекс SLEDAI ≥ 6), информированное согласие больных, коллегиальное решение консилиума ревматологов и гематологов, одобрение Этического комитета.

В группе В было 15 больных (все женщины, средний возраст – $39 \pm 3,1$ лет), у всех была полиорганная клиника болезни (поражение кожи – 100%, суставов – 87%, серозных оболочек – 53%, сердца – 50%, легких – 33%, центральной нервной системы – 6%). У всех в процесс были вовлечены почки (нефрит с изолированным мочевым синдромом – 67%, нефротический вариант – 2%, смешанный вариант – 3%). Продолжительность СКВ до распределения по группам составила $60,7 \pm 11,79$ мес. Степень активности по SLEDAI – $19,1 \pm 2,40$ балла. У всех больных констатирована рефрактерность к стандартной ИСТ (индекс SLEDAI ≥ 6). Включение больных в группу В осуществлено в связи с информированным отказом от проведения ВДИСТ с АТСКК.

Исключающими критериями при распределении больных в группы А и В являлись: сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 50 мл/мин, инфекции, критическая стадия болезни, возраст более 60 лет.

Включение всех больных СКВ в исследование осуществляли по мере поступления их в клинику. Период наблюдения охватывает интервал 1996–2009 гг. Средний срок наблюдения за больными в основной группе составил $45 \pm 10,4$ мес., в контрольной – $30 \pm 7,6$ мес.

Лечение, предшествующее распределению: циклофосфамид (ЦФА) – у всех больных (суммарная доза от 3000 до 8000 мг), азатиоприн (АЗА) – у 11 больных, метотрексат (МТ) – у 4 больных, циклоспорин А (ЦСА) – у 9 больных, пероральный преднизолон 1 мг/кг и внутривенный метилпреднизолон (МП) 1000 мг и более – у всех больных.

Процедура АТСКК: источником стволовых кроветворных клеток (СКК) у 2 больных был костный мозг; у 13 больных производили мобилизацию СКК в периферический кровоток введением ЦФА и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Режимы кондиционирования: циклофосфамид, 120–200 мг/кг (11 больных), ВЕАМ (2 больных), мелфалан 140 мг/м² + этопозид 1600 мг/м² (2 больных). Доза CD 34+ клеток составила от 2,6 млн/кг до 122,4 млн/кг. Для оценки эффективности лечения использовали критерии активности и ремиссии СКВ SLEDAI [3] и актуальный анализ выживаемости [6].

Непосредственные результаты лечения оценивали через 1 мес. и определяли как ремиссию, уменьшение активности, без эффекта, прогрессирование и смерть. В отдаленном периоде состояние больных характеризовали как стабильное (ремиссия), обострение (рецидив), прогрессирование и смерть.

Результаты описательной статистики для количественных признаков представлены в формате $M \pm m$ (M – средняя величина изучаемого признака, m – стандартная ошибка средней величины). Статистическую значимость различий оценивали при помощи точного теста Фишера. Уровень значимости принимали равным 0,05. Обработку данных проводили с использованием пакета стандартных программ Microsoft Office Excel 2007 и прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Непосредственные (через 1 мес.) результаты исследования. В группе А ремиссия констатирована у 6 (40%), снижение активности – у 6 (40%), не отмечено эффекта у 1 больной (7%). Ранняя летальность, связанная с проводимым лечением, отмечена у 2 больных (на 11 и 22-й день). Смерть наступила от инфекционных осложнений. У больных, оставшихся живыми, отмечено достоверное снижение показателей SLEDAI в среднем на $13,2 \pm 1,80$ баллов ($p < 0,001$). В группе В при оценке состояния через 1 мес. ремиссия достигнута у одной больной, снижение активности констатировано у 1 (7%), отсутствие эффекта – у 13 (86%), умерла 1 (7%) больная. Достоверного уменьшения активности болезни по SLEDAI не отмечено ($19,1 \pm 2,40$; $18,2 \pm 2,40$; $p > 0,5$).

Таким образом, при непосредственной оценке результатов лечения ВДИСТ с АТСКК по эффективности превосходила лекарственный режим с продолжением ИСТ в стандартных дозах.

Отдаленные результаты лечения. В группе А при среднем сроке наблюдения $45 \pm 10,4$ мес. стабильное состояние (ремиссия) отмечено у 3 из 13 больных, обострение (прогрессирование) у 7, умерли трое больных (через 2, 96, 108 мес. после ВДИСТ с АТСКК). Даже с учетом рецидивов степень активности СКВ по SLEDAI у больных в основной группе оказалась меньше, чем до лечения ($9,1 \pm 1,84$ против $17,3 \pm 2,10$; $p < 0,01$). Средняя поддерживающая доза преднизолона составила 5 мг/сут. Иммуносупрессанты принимали в отдаленном периоде 7 из 13 больных. В группе В при среднем сроке наблюдения $30 \pm 7,6$ мес. ремиссии не отмечено. Прогрессирование констатировано у 4 из 14, состояние без эффекта выяв-

лено у 8, умерли двое пациентов через 14 и 29 мес. Показатель активности СКВ по SLEDAI в контрольной группе был достоверно выше, чем в основной группе ($15,3 \pm 2,52$ против $9,1 \pm 1,84$; $p < 0,01$). Все больные получали иммуносупрессанты. Средняя поддерживающая доза преднизолона составила 20 мг/сут.

Из нежелательных реакций, которые можно связать с проведенной терапией, в группе А отмечены: у 1 больной (7%) – рецидивирующая герпетическая инфекция, у 2 больных (13%) – развитие интерстициального нефрита. Из осложнений проводимой терапии в группе В в отдаленном периоде наблюдали: тяжелый остеопороз, осложненный патологическими переломами, – у 1 больной (7%), стероидный сахарный диабет – у 3 (20%), часто рецидивирующие локальные бактериальные инфекции – у 7 (47%), рецидивирующие вирусные инфекции (герпетическая инфекция) – у 3 (20%), генерализованный инфекционный процесс – у 1 (7%), у 1 больной (7%) развился цитопенический синдром и у 1 (7%) наблюдали развитие катаракты. Как видно, нежелательные лекарственные реакции возникали чаще у больных, продолжавших длительное время получать ИСТ.

Актуральный анализ 5-летней выживаемости у больных в сравниваемых группах представлен на рисунке 1.

При проведении ВДИСТ с АТСКК показатель 5-летней выживаемости составил 80%, в контрольной группе – 70%. Хотя показатель 5-летней выживаемости по группам существенно не различался, по показателю средней продолжительности жизни группа А превосходила группу В ($58,1 \pm 25,97$ против $16,0 \pm 7,00$ мес.). Причинами летальных исходов в отдаленные сроки наблюдения в группе А являлись: у 1 – цитомегаловирусная инфекция, у 1 больной – спонтанный пневмоторакс, у 1 – тяжелая бактериальная инфекция, при отсутствии активности СКВ. Причины летальных исходов в отдаленном периоде в группе В: у 1 больной – септикопиемия в сочетании с волчаночным кризом, у другой – волчаночный криз.

Оптимизация лечения тяжелых вариантов СКВ и других аутоиммунных заболеваний (АИЗ) в настоящее время связывают с новыми концепциями воздействия на иммунный процесс: изменение иммунного ответа путем индукции антигенспецифической толерантности или взаимодействие с системой цитокинов [2, 10]. Реализация таких подходов, ставших возможными благодаря внедрению высоких медицинских технологий в ревматологию, имеет целью репрограммирование иммунопатологического процесса, достижение ремиссии и даже выздоровление при тяжелых АИЗ [1].

Среди методов иммунной аблации при АИЗ интенсивно исследуются АТСКК, ВДИСТ с АТСКК и без АТСКК [5,

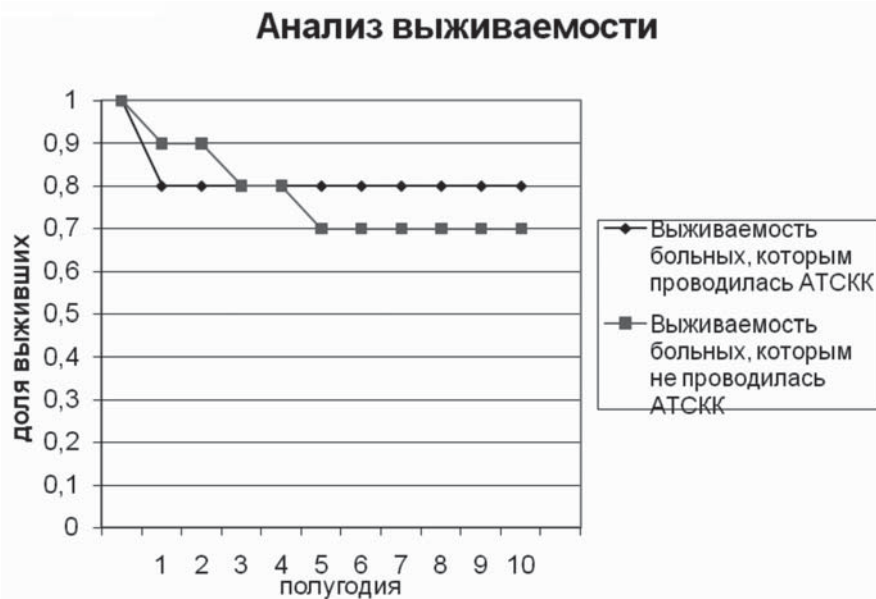


Рис. 1. Актуральный анализ выживаемости больных СКВ

13], генно-инженерные препараты моноклональных антител к В-лимфоцитам [5]. Осуществляется клиническая апробация этих методов по регламентирующим протоколам [14]. Многие аспекты такой нетрадиционной терапии нуждаются в уточнении. Признаются важными изучение демографических аспектов лечения, анализ отдаленных результатов наблюдения больных, мониторинг безопасности, отработка показаний для назначения ВДИСТ и АТСКК, совершенствование методов кондиционирования и мобилизации [4, 14]. В оценке эффективности лечения тяжелых вариантов СКВ и других АИЗ могут иметь значение как результаты контролируемых многоцентровых исследований, так и отдельный клинический опыт [8, 14].

В нашем исследовании из 15 больных рефрактерной СКВ, пролеченных по протоколу ВДИСТ+АТСКК, умерли 2 (13%), ремиссия при среднем сроке наблюдения $45 \pm 10,4$ мес. отмечена у 5 (33%), рецидив СКВ – у 7 (47%). Летальных исходов от прогрессирования болезни среди наших больных не было.

По обобщенным данным EBMT/EULAR среди всех зарегистрированных в базу данных больных СКВ трехлетняя выживаемость составила $78 \pm 13\%$, летальность, связанная с лечением, – $14 \pm 9\%$, летальность, связанная с прогрессированием болезни, – $16 \pm 17\%$ [5]. В целом полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными.

Заключение

Метод высокодозной иммуносупрессивной терапии и трансплантации стволовых кроветворных клеток позволяет добиться неполной ремиссии либо существенно снижения активности болезни более чем у половины больных при абсолютно резистентной СКВ с поражением почек. Целесообразны дальнейшие проспективные исследования по мониторингу эффективности и безопас-

ности новых подходов к терапии.

Литература

1. Сизикова С.А., Лисуков И.Ф., Кулагин А.Д. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // Тер. арх. – 2002. – № 7. – С. 22–26.
2. Alexander T., Thiel A., Rosen O. et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of juvenile and tolerant immune system // Blood. – 2009. – Vol. 113. – P. 214–223.
3. Bombardier C., Gladman D. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE // Arthritis Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P. 630–640.
4. Burt R.K., Loh Y., Pearce W. et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cell for nonmalignant diseases // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P. 925–936.
5. Burt R.K., Traynor A.E., Stakute L. et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 527–535.
6. Cutler S.J., Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival // J. Chron. Dis. – 1958. – Vol. 8. – P. 699–712.
7. Davidson A., Aranow C. Pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus nephritis // Curr. Opin Rheumatol. – 2006. – Vol. 18. – P. 468–475.
8. Farge D., Labopin M., Tyndall A. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observation study on 12 years of experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Autoimmune Diseases // Haematologica. – 2010. – Vol. 95. – P. 284–292.
9. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 40. – P. 1725.
10. Jayne D., Passweg J., Marmont A. et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus // Lupus. – 2004. – Vol. 13. – P. 168–176.
11. Lisukov I.A., Sizikova S.A., Kulagin A.D. et al. High-dose immunosuppression with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus // Lupus. – 2004. – Vol. 13. – P. 89–94.
12. Tyndall A. Cellular therapy of systemic lupus erythematosus // Lupus. – 2009. – Vol. 18. – P. 387–393.
13. Tyndall A., Gratwohl A. Consensus statement. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease. A consensus report written on behalf of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // Br. J. Rheumat. – 1997. – Vol. 36. – P. 390–392.
14. Tyndall Tyndall A., Saccardi R. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions // Clin. Exper. Immunol. – 2005. – Vol. 141. – P. 1–9.

Поступила 12.05.2010