

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ АОРТОАРТЕРИИТЕ (клиническое наблюдение)

Осина И.Г. *, Россиев В.А., Александрова И.А.,
Краснова Н.Н., **Мурашов Б.Ф. ***, Семагина О.В., Ревчук Л.С. *

Областная клиническая больница им. М.И. Калинина, Самара

* Самарский военно-медицинский институт, Россия

Резюме. Представлен клинический случай наблюдения одного пациента с неспецифическим аортоартериитом, имеющего неблагоприятные исходные прогностические признаки течения заболевания. По классификационным критериям Н.П. Шилкиной у данного пациента диагноз «достоверного» неспецифического аортоартериита был поставлен по наличию 14 баллов по шкале критериев. Срок наблюдения за больным до высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток составил 3 года. Учитывая положительный ответ при лечении глюкокортикоидами, ухудшение состояния при попытке снижения поддерживающей дозы преднизолона ниже 15 мг/сут, высокую степень активности заболевания, было принято решение о проведении высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток. Мобилизация аутологичных стволовых кроветворных клеток проводилась нейпогеном (Roche) в дозе 10 мкг/кг, получение стволовых кроветворных клеток - цитаферезом на аппарате «Haemonetiks MCS» на 4 и 5 день от начала мобилизации. Для пациента было заготовлено $427 \cdot 10^3$ /кг CD34⁺ клеток. Криоконсервирование проводилось в программном замораживателе «Cryomed» с использованием в качестве криопротектора диметилсульфоксида в концентрации 7%. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось по схеме флюдарабин + алкеран + антилимфоцитарный глобулин. В посттрансплантационном периоде у пациента удалось достичь частичной ремиссии заболевания. Вероятно, показания к высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток у больных с системными васкулитами с неблагоприятным прогнозом должны определяться на более ранних этапах терапии.

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит, стволовые кроветворные клетки, аутологичная трансплантация.

Osina I.G., Rossiev V.A., Alexandrova I.A., Krasnova N.N., Murashov B.F., Semagina O.V., Revchuck L.S.

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION OF STEM HEMOPOIETIC CELLS IN NONSPECIFIC AORTOARTERITIS (CLINICAL SUPERVISION)

Abstract. We demonstrate a clinical case of supervision of one patient with nonspecific aortoarteritis with unfavourable prognosis for the disease. According to N.P. Shylkina's classification, the diagnosis of «authentic» nonspecific aortoarteritis was made out according to 14 criteria. The supervision period before high-dose immunosuppressive therapy with autologous transplantation of stem hemopoietic cells took 3 years. Taking into consideration the positive results of steroids treatment, the high activity of the disease, and the fact that the reduction of maintaining. Prednisolone dose less than 15 mg/day aggravated the patient's condition, we have taken the decision to start the high-dose immunosuppressive therapy with autologous transplantation of stem hemopoietic cells. Mobilization of autologous stem hemopoietic cells was carried out by Neipogen (Roche) in a dose of 10 mkg/kg. The stem hemopoietic cells were

obtained by cytopheresis on «Haemonetiks MCS» apparatus on the 4 -th and 5-th days from the beginning of mobilization. It was prepared about $427 \cdot 10^3$ /kg of CD34⁺ cells for the patient. Cryopreservation was carried out in programmed freezer «Cryomed» with 7% dimethylsulphoxide as a cryoprotector. Pretransplantation condition-

Адрес для переписки:

Осина Ирина Геннадьевна. Дом. адрес: 443100,
г. Самара, ул. Молодогвардейская, дом 232, кв. 32.
443099, г. Самара, ул. Пионерская, д. 22, Самарский
военно-медицинский институт, кафедра терапии.
Тел. (раб.): (8462) 56-34-11.

ing was conducted according to the scheme fludar + alkeran + antilymphocytic globulin. In posttransplantation period it was possible to achieve partial remission of the disease. Probably, indications to high-dose immunosuppressive therapy with autologous transplantation of stem hemopoietic cells in patients with systemic vasculitis with the unfavourable prognosis should be defined at earlier stages of therapy. (*Med. Immunol.*, 2004, vol.6, № 6, pp 563-566)

В 1908 году профессор-офтальмолог из университета г. Каназавы (Япония) Mirito Takayasu сообщил о необычных изменениях сосудов сетчатки, наблюдаемых им при обследовании молодой женщины. В то же время К. Ohnishi и К. Kagoshimu (1908 г.) у других больных обнаружили сходные офтальмологические изменения и обратили внимание на их связь с отсутствием пульса на лучевой артерии. Однако первое описание неспецифического аортоартериита (НАА) сделано ещё в середине 19 века D. Savori (1856 г.). Термин «болезнь Такаясусу» был введен в клиническую практику W. Saccamise и J. Whitman в 1952 году. НАА или болезнь Такаясусу относится к группе системных васкулитов, по-видимому, аутоиммунного генеза, с характерным сегментарным поражением артерий крупного калибра, ведущим к развитию в них стеноза, тромботической окклюзии и ишемии органов. Между отдельными регионами мира имеются определённые различия в частоте встречаемости НАА среди мужчин и женщин. Так, в Японии соотношение между ними колеблется от 1:8,5 до 1:24, а в России – от 1:2,4 до 1:7,1 [5]. Описаны случаи начала заболевания после стрептококковой и вирусной инфекций [3], широко обсуждалась роль *M. tuberculosis* [12, 10], в последние годы получает распространение аутоиммунная теория в возникновении заболевания [4]. Об участии аутоиммунных механизмов в развитии НАА свидетельствуют данные о его сочетании с различными аутоиммунными и хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [5], интерстициальным лёгочным фиброзом, саркоидозом, гломерулонефритом, системной красной волчанкой [11, 14] и др. Особое значение в патогенезе заболевания придают нарушениям клеточного иммунитета. У некоторых больных в периферической крови наблюдается нарушение соотношения иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов, проявляющееся в увеличении количества CD4⁺ Т-лимфоцитов и снижении CD8⁺ Т-лимфоцитов по данным одних авторов [13] или снижение уровня CD8⁺ и CD4⁺ при нормальном количестве общего числа CD3⁺ Т-лимфоцитов по данным других [7, 8]. В последние годы появились работы, свидетельствующие об эффективности высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (ВИСТ с АТ СКК) при аутоиммунных заболеваниях [6, 2, 15]. Позитивные предварительные результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении, необходимости длительного катamnестического наблюдения за больными. Приводим описание клинического наблюдения за пациентом с классическим стенотическим поражением брахиоцефальных артерий, у которого, несмотря на проводимую сдерживающую терапию глюкокортикоидами и цитостатиками, заболевание прогрессировало.

Больной Н., 1972 г.р., заболел в мае 1999 года, когда после переохлаждения появились боли в грудной

клетке слева, был госпитализирован в центральную районную больницу, затем в пульмонологическое отделение Самарской областной клинической больницы (СОКБ) с диагнозом «экссудативный плеврит». Во время лечения сохранялась лихорадка, появилось повышение артериального давления. Для дальнейшего обследования был переведен в нефрологическое отделение с диагнозом «хронический пиелонефрит», где был заподозрен системный васкулит. 23 сентября 1999 года с жалобами на повышение температуры тела (до 39°C), выраженную слабость, плохой аппетит, боли в грудной клетке, чувство скованности в позвоночнике и суставах плечевого пояса был переведен в ревматологическое отделение. При обследовании в гемограмме: лейкоцитоз до $11,2 \cdot 10^9$ /л (п. - 18%, с. - 62%, лимф. - 6%, мон. - 8%); СОЭ - 49 мм/ч. В биохимическом анализе крови: гипоальбуминемия - 41%, повышение гамма-глобулинов - 29,6% и фибриногена - 6,3 г/л, СРБ 4+. LE-клетки не обнаружены, антитела к ДНК - отр. В иммунологическом статусе дисбаланс по клеточному типу: снижение Т-лимфоцитов (CD3⁺) - 50%, увеличение Т⁺-лимфоцитов - 59%, Т-супрессоров (CD8⁺) - 41%^{акт.}, снижение фагоцитоза - 36%, лизоцима - 5,7 мкг/мл, повышение титра комплемента по 50% гемолизу - 58%, БАСК - 74%. При ЭХО-КГ выявлены признаки недостаточности митрального клапана I-II степени. При доплерографическом обследовании обнаружен стеноз левой подключичной артерии. НАА диагностировали согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1990г.) [9] и Н.П.Шилкиной (1994 г.) – по наличию 14 баллов по шкале классификационных критериев [1]. Была начата кортикостероидная терапия. После назначения преднизолона 30 мг/сут, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антикоагулянтов отмечено улучшение состояния больного: исчез болевой синдром, нормализовалась температура тела, улучшились лабораторные показатели крови. Был выписан с пероральным приемом преднизолона по 15 мг/сут. 24.01.2000 г. повторная госпитализация в ревматологическое отделение СОКБ в связи с появлением субфебрильной температуры, интенсивных болей в мышцах предплечья и плеча, усилением болей в грудной клетке, головной боли. Выявлены изменения в крови: повышенная СОЭ 26 мм/ч, гипергаммаглобулинемия - 23,6%, увеличение серомукоида до 0,47 ед. и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до 0,071 ед., СРБ+. При ультразвуковой ангиодопплерографии обнаружена гипоплазия левой позвоночной артерии. Больному проводилось лечение преднизолоном (15 мг/сут), плазмаферезом, сосудорасширяющими препаратами, антикоагулянтами, на фоне которых отмечалось значительное улучшение: исчезла мышечная боль, уменьшилась боль в грудной клетке, снизилась лабораторная активность. В период с февраля по август 2000

года находился на систематическом приеме преднизолона 15 мг/сут. При попытке снижения поддерживающей дозы преднизолона отмечено резкое ухудшение самочувствия: усилились боли в грудной клетке и позвоночнике, появились боли в области сердца, усиливающиеся после физической нагрузки, сердцебиение, лихорадка (до 38°C), появилось снижение наполнения пульса на левой плечевой артерии. 21.08.2000 г. больной вновь поступил в ревматологическое отделение для лечения (СОЭ 34 мм/ч, гамма-глобулины 25,4%, серомукоид 0,53 ед., ЦИК 0,143 ед.). Проводилась пульс-терапия циклофосфаном (200 мг) внутривенно капельно однократно, внутрь пациент получал преднизолон 20 мг/сут, после чего состояние стабилизировалось. В последующем было начато постепенное снижение суточной дозы преднизолона до 15 мг в день. В сентябре 2000 г. в отделении сосудистой хирургии проведена операция - внутрисосудистая дилатация и стентирование подключичной артерии слева. После операции больной отмечал улучшение - на левой руке появился пульс и в ней восстановилась мышечная сила. 10.04.2001 г. - рецидив заболевания, при госпитализации в ревматологическое отделение больной жаловался на общую слабость, сердцебиение, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. При осмотре выявлена асимметрия систолического артериального давления на плечевых артериях (правая рука - 130/80 мм рт.ст., левая рука - 110/80 мм рт.ст.). Анализ крови: СОЭ 24 мм/ч, серомукоид - 0,45 ед., СРБ+. Ангиография: признаки неспецифического аортоартериита. Состояние после стентирования левой подключичной артерии. Полная реканализация первого сегмента левой подключичной артерии. Ультразвуковая доплерография брахиоцефального ствола - динамически значимых поражений в бассейне сонных и позвоночных артерий не выявлено. Проведен повторный курс пульс-терапии метипредом (250 мг), лечение преднизолоном (15 мг/сут), НПВП, пентоксифиллином, никотиновой кислотой и обзиданом, выписан с улучшением в самочувствии и положительной динамикой лабораторных показателей крови. В дальнейшем после выписки продолжали периодически беспокоить боли в позвоночнике, в грудной клетке, в области шеи, головные боли, сердцебиение, повышение артериального давления, ощущение слабости в руках, субфебрильная температура. Лечение в ревматологическом отделении СОКБ в августе 2001 года и феврале 2002 года включало проведение пульс-терапии глюкокортикоидами, плазмафереза с нестойким клинико-лабораторным эффектом.

В июле 2002 года поступил в ревматологическое отделение СОКБ, предъявляя жалобы на острые, «простреливающие» боли в грудной клетке, давящие боли в области сердца, усиливающиеся после физической нагрузки, на боли в поясничном отделе позвоночника, на слабость в руках, периодическое повышение артериального давления до 170/100 мм рт.ст., общую слабость, субфебрильную температуру, головную боль, снижение работоспособности и памяти. При обследовании в отделении: кожные по-

кровы лица и шеи гиперемированы. Тоны сердца приглушены. ЧСС 110 уд/мин. АД 125/80 мм рт.ст. справа, 95/65 мм рт.ст. слева. Кровь: СОЭ 30 мм/ч, ЦИК 0,069 ед., антинуклеарный фактор - отр. Иммунологический статус: увеличение Т-лимфоцитов (CD3+) - 83%, Т-хелперов (CD4+) - 58%, снижение CD8+ лимфоцитов - 22%, В-лимфоцитов (CD22+) - 9%, фагоцитоза - 26%, титра комплемента по 50% гемолизу - 40%, повышение ЦИК - 0,069 ед. и БАСК - 88%. Коагулограмма: содержание тромбоцитов и их агрегационная способность не нарушены. Состояние нормокоагуляции, отмечается повышение фибриногена до 4,8 г/л, растворимых фибрин-мономерных комплексов до 0,667 (тромбинемия), депрессия фибринолиза, показатели протромбинового индекса, ретракции кровяного сгустка в норме. На ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 66 уд/мин., нормальное положение электрической оси сердца, синдром ваготонии. Рентгенография поясничного отдела позвоночника: начальные проявления деформирующего спондилеза, реберно-поперечный артроз на уровне D10. Рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости, почек - без изменений. Цветное доплеровское картирование вен верхних конечностей: справа в начальном отделе общей сонной артерии (ОСА) на протяжении примерно 20 мм отмечается утолщение стенок за счет всех слоев до 2-3 мм с понижением эхогенности, неровными внутренними контурами, сужением просвета сосуда на 30-50%. Слева ОСА без особенностей. Позвоночные артерии - справа диаметр 4 мм, слева - 3,1 мм, кровоток нормального направления, справа достаточный, слева умеренно снижен, с несколько измененной формой доплерограммы. По подключичным, плечевым, лучевым и локтевым артериям кровоток магистрального типа на всем протяжении, достаточный, симметричный, диаметр плечевой артерии справа 4,6 мм, слева - 4 мм, слева сосуд расположен более поверхностно, чем справа. Заключение: признаки НАА с поражением правой ОСА в начальном отделе. Состояние после эндопротезирования подключичной артерии слева с сохраненной гемодинамикой по артериям верхних конечностей. Снижение кровотока по позвоночной артерии слева.

Клинический диагноз: НАА, хроническое течение, активность II степени, с поражением правой общей сонной, левых подключичной, позвоночной артерий в стадии обострения. Состояние после стентирования подключичной артерии слева. Недостаточность митрального клапана I-II степени. Симптоматическая артериальная гипертензия. Спондилез поясничного отдела позвоночника.

Проведена пульс-терапия циклофосфаном (200 мг) и дексаметазоном (200 мг) в сочетании с плазмаферезом, азатиоприном, преднизолоном (15 мг/сут). Боли в сердце, сердцебиение исчезли, уменьшилась слабость в руках, сохранялся субфебрилитет. Учитывая положительный ответ при лечении глюкокортикоидами, ухудшение состояния при попытке снижения поддерживающей дозы преднизолона ниже 15 мг/сут, высокую степень активности процесса, молодой возраст, консилиум в составе 2-х

ревматологов, гематолога и иммунолога принял решение о проведении ВИСТ с АТСКК.

10.11.2002 г. больной был госпитализирован в гематологическое отделение СОКБ. Ан. крови: Нв - 110 г/л , эр. - $3,6 \cdot 10^{12} / \text{л}$, цв.пок. - 0,9, тр. - $130 \cdot 10^9 / \text{л}$, л. - $8 \cdot 10^9 / \text{л}$, б. - 1%, э. - 1%, п. - 1%, с. - 73%, лимф. - 16%, мон. - 8%, СОЭ - 8 мм/ч. Миелограмма: общее количество миелокариоцитов - $90,0 \cdot 10^9 / \text{л}$, миелоциты нейтр. - 2%, метамиелоциты нейтр. - 2%, палочкоядерные нейтр. - 20%, сегментоядерные нейтр. - 30%, базофилы - 3%, лимф. - 20%, мон. - 24%. В серологическом исследовании крови на маркеры гепатитов: HBsAg - положительный. Биохимический анализ крови, анализ мочи, бактериологические посевы из зева, носа, прямой кишки, ЭКГ, рентгенография грудной клетки без патологии. Мобилизация аутологичных стволовых кроветворных клеток (СКК) проводилась нейпогеном в дозе 10 мкг/кг, получение СКК - цитаферезом на аппарате «Наемонetiks MCS» на 4 и 5 день от начала мобилизации (всего заготовлено и криоконсервировано - $27,21 \cdot 10^9 / \text{л}$ ядросодержащих клеток; $1,8 \cdot 10^8 / \text{кг}$ мононуклеарных клеток; $427 \cdot 10^3 / \text{кг}$ клеток CD34⁺). Кондиционирование проводилось по протоколу: флюдарабин 50 мг/м^2 + алкеран 140 мг/м^2 + антилимфоцитарный глобулин 10 мг/кг. Реинфузия удаленных СКК - 22.11.2002 г. Больному осуществлялась с первого дня деконтаминация кишечника бисептолом (по 480 мг 2 раза в день) и противогрибковая профилактика нистатином. Ранний посттрансплантационный период осложнился умеренным мукозитом, энтеропатией, токсическим гепатитом (с подъемом уровня трансаминаз до 7 норм, повышением щелочной фосфатазы и гамма-ГТП). Агранулоцитоз (нейтропения менее $0,5 \cdot 10^9 / \text{л}$) сохранялся в течение 7 дней, минимальное количество лейкоцитов $0,3 \cdot 10^9 / \text{л}$ на день +10 и день +13. Тромбоцитопения (менее $50 \cdot 10^9 / \text{л}$) отмечалась в течение 5 дней, минимальный уровень тромбоцитов $20 \cdot 10^9 / \text{л}$ на день +11. Субфебрильная температура была со дня +6 по день +8. Проводилось лечение: антибактериальная терапия (ципролет 1 г/сут 17 дней, бактисубтил по 1 капс. 3 раза в день 5 дней), противовирусная терапия (фамвир 750 мг/сут 10 дней), гепатопротекторы (гептрал 400 мг/сут внутривенно 12 дней), тромбоцитарная масса по 10 доз через 2 дня 7 раз, стимуляция гемопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (нейпоген 480 мг/сут 17 дней, граноцит 263 мкг/сут 14 дней). Выписан на день +24. Через 1,5 мес. после ОРВИ отмечал ухудшение, были назначены глюкокортикоиды. Наблюдается 14 мес. амбулаторно, в настоящее время принимает поддерживающую дозу преднизолона 5 мг/сут, состояние удовлетворительное. Таким образом, в результате проведения ВИСТ с АТСКК у больного достигнута частичная ремиссия заболевания.

Однако, опыт применения ВИСТ с АТСКК при аутоиммунных заболеваниях невелик. Остаются пока нерешенными вопросы определения показаний к операции и сроков её проведения при системных васкулитах, выбора оптимального режима кондиционирования, для обеспечения иммуносупрессии в целях

контроля над аутоиммунными механизмами повреждения. Все это требует дальнейшего проведения исследований для определения роли ВИСТ с АТСКК в лечении тяжёлых форм системных васкулитов.

Список литературы

1. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. - Ярославль: Верхняя Волга, 1999. - 616 с.
2. Новик А.А., Богданов А.Н. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых кроветворных клеток периферической крови. - СПб.: ВМедА, 2001. - 168 с.
3. Пекло М.М. Иммуногистохимическое изучение сосудов человека при неспецифическом аortoартериите: Автореф. дис. ... канд. биол.наук. Москва, 1989.
4. Покровский А.В., Зотиков А.Е. Неспецифический аortoартериит (болезнь Такаюсу) // Врач. - 2000. - № 5. - С.21-23.
5. Семенкова Е.Н., Генералова С.Ю. Некоторые клинические проблемы неспецифического аortoартериита // Терапевтический архив. - 1998. - №11. - С.50 - 53.
6. Сизикова С.А., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Крючкова И.В., Гилевич А.В. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // Терапевтический архив. - 2002. - №7. - С.22-26.
7. Сургалиев А.Б. Этиология и патогенез неспецифического аortoартериита // Клиническая медицина. - 2003. - №9. - С. 13-16.
8. Alcocer-Varela J., Reyes-Lopez P. A., Sanchez-Topetz G., Alagron-Segovia D. Immunologic studies in patients with Takayasu's arteritis. Clin. Exp. Rheumatol. 1989; 7: 345-350.
9. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A. et al. // Arthr. Rheum. - 1990. Vol. 33. - P. 1129-1134.
10. Danaraj T.J., Wong H.O. Obliterative bronchiocephalic arteritis (pulseless disease) // Am. J. Cardiol. 1960; 5: 277.
11. Igarashi T., Nagaoka S., Natsunaga K. et al. Aortitis syndrome (Takayasu's arteritis) associated with systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. 1989; 16: 1579-1583.
12. Nasu T. Pathology of pulseless disease // Angiology 1963; 14: 225.
13. Sagar S., Kar S., Jipta A., Sharma B.K. Ocular changes in Takayasu's arteritis in India // Jpn. J. Ophthalmol. - 1994. - Vol. 38. - P.97-102.
14. Sato S., Kainuma S., Kanazawa M. et al. A case of aortitis syndrome complicated with systemic lupus erythematosus. // Jpn. J. Int. 1983; 3: 596-598.
15. Tyndall A., Gratwohl A. 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) // B. J. Rheumatol. 1997; 36: 390-392.

поступила в редакцию 06.05.2004
принята к печати 06.11.2004