

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

И.Г. Осина, В.А. Россиев, И.Я. Александрова

*Кафедра терапии (начальник - канд. мед. наук М.А. Качковский) Самарского
военно-медицинского института, Областная клиническая больница им. М.И. Калинина
(главврач — Г.Н. Гридасов), г. Самара*

Распространенность ревматоидного артрита (РА), особенно среди лиц молодого возраста, ранняя инвалидизация, приводящая к снижению продолжительности жизни пациентов, определяют медико-социальную значимость проблемы и необходимость дальнейшего выбора оптимальных терапевтических программ [2]. В течение последних лет разрабатываются новые подходы к лечению РА. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (ВИСТ с АТ СКК) является самым сложным высокотехнологичным методом в подавлении иммуновоспалительного процесса. Ее проведение создает условия для формирования новой популяции лимфоцитов в костном мозге и периферических кроветворных органах, не обладающих способностью к аутоагрессии [1, 4, 5]. Показаниями к проведению ВИСТ с АТ СКК при РА служат высокая активность воспалительного процесса, полиартрит (более 30 суставов), серопозитивность, отсутствие ответа на преднизолон и два модифицирующих болезнь антиревматических препарата [9].

С 2000 по 2003 г. в Самарской областной клинической больнице ВИСТ с АТ СКК была проведена 3 пациентам с РА. У всех больных предшествовавшая стандартная терапия не дала стойкого положительного эффекта. Мобилизация аутологичных стволовых кроветворных клеток (АТ СКК) производилась нейпогеном ("Roche"); получение СКК осуществлялось цитаферезом на аппарате "Haemonetics MCS" на 4 и 5-й день от начала мобилизации. Для каждого пациента было заготовлено в среднем $2,8 \cdot 10^8$ /кг моноклеарных клеток. Кондиционирование проводилось по 2 протоколам: BEAM + антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) и флюдара + алкеран + АЛГ. С целью подавления иммунологической агрессии все трансфузионные среды

подвергались облучению в дозе 25 Гр. В ходе ВИСТ с АТ СКК у одного больного была достигнута клинко-лабораторная ремиссия со снижением индекса активности болезни Disease Activity Score (DAS) с 2,8 до 0,9 балла (по критериям EULAR, уменьшение индекса активности на $> 1,2$ балла соответствует хорошему результату терапии [10]). У второй пациентки ремиссии достичь не удалось, однако наблюдалось ослабление суставного синдрома; индекс активности болезни DAS снизился с 4,97 до 4,28 балла. У третьей больной (DAS - 6,2 балла) был диагноз: ревматоидный артрит, полиартрит, серопозитивный, медленное прогрессирующее течение, III степень активности с висцеральными проявлениями (миокардит, Н₂, экхимозы, анемия, генерализованная гипотрофия), IV рентгенологическая стадия; функциональная недостаточность III ст.; асептические некрозы головок бедренных костей, двусторонний коксартроз; синдром Иценко-Кушинга; симптоматическая артериальная гипертензия; хронический пиелонефрит, ХПН₀. В последующем присоединился васкулит сосудов нижних конечностей с трофическими изменениями и развитием вторичной инфекции. У нее также отсутствовал эффект от операции, и она умерла через 5 месяцев после ВИСТ с АТ СКК. Причиной ее смерти послужило наличие до трансплантации тяжелых осложнений основного заболевания. Очевидно, показания к ВИСТ с АТ СКК у больных РА с неблагоприятным прогнозом должны определяться на более ранних этапах терапии [3].

Приводим клиническое описание одного случая.

К., 1975 года рождения, заболел в 1992 г.: возникли боль в левом коленном суставе, утренняя скованность в течение 2 часов. В ревматологическом отделении был поставлен диагноз: ревматоидный артрит, полиартрит, серонегативный, медленно прогрессирующее течение, степень активности 1, ФН₂.

В лечении использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и физиотерапевтические процедуры, боли постепенно прошли. В 1998 г. вновь появились боли в локтевых, голеностопных и коленных суставах, в связи с чем больной был направлен на стационарное лечение. В мае 1999 г. возникло очередное обострение: усилился болевой синдром, удлинилась продолжительность утренней скованности, возникли экссудативные явления в суставах, повысилась температура тела до субфебрильных цифр. При обследовании отмечалось увеличение СОЭ до 49 мм/ч, гипергаммаглобулинемия до 23,3%, повышение уровня фибриногена до 6,4 г/л, серомукоид до 0,53 ед., СРБ 2+. Лечение оставалось прежним (НПВП).

Выраженное ухудшение наступило в августе 1999 г.: появились деформация коленных, голеностопных суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений, резкая болезненность при пальпации и ограничение движений в левом локтевом суставе, боль при движениях в тазобедренных суставах, фебрильная лихорадка, недомогание. Выявлена высокая воспалительная активность (СОЭ - 58 мм/ч). В иммунограмме определялись признаки вторичного иммунодефицита по гуморальному и макрофагальному типам (снижение уровня IgA до 0,44 г/л, IgM до 0,44 г/л, фагоцитоза до 28%); в клеточном звене - дисбаланс за счет повышения содержания Т-хелперов (CD4+) до 54%, Т-супрессоров (CD8+) до 46%, HLA-DR+ до 50%. На фоне лечения преднизолоном (25 мг/сут), сульфасалазином (1 нед. - 500 мг/сут в возрастающей дозе на 500 мг в каждую следующую неделю), НПВП, плазмаферезом состояние кратковременно стабилизировалось. Очередное обострение наступило в марте 2000 г.: суставной синдром прогрессировал (СОЭ - 35 мм/ч, содержание фибриногена - 5 г/л, сиаловых кислот - 300 ед., серомукоид - 0,8 ед., С-РБ 2+). Больной продолжал принимать преднизолон (15 мг/сут), начал прием метотрексата. В августе 2000 г. при госпитализации К. жаловался на выраженный суставной синдром и фебрильную температуру. В иммунограмме сохранялись изменения клеточного и макрофагального звеньев; нарастание аутоиммунной агрессии подтверждалось повышением уровня IgM (2,5 г/л) и ЦИК (0,106 ед.). Индекс активности заболевания DAS - 2,8. Лечение преднизолоном (15 мг/сут) в сочетании с метотрексатом (по 2,5 мг в день в течение 5 дней) не дало положительного эффекта. С учетом высокой активности воспалительного процесса, отсутствия ответа на преднизолон и два препарата второй линии иммуносупрессивной терапии была рекомендована ВИСТ с АТ СКК. После кондиционирования по

протоколу BEAM + АЛГ 8.09.00 г. пациенту была произведена реинфузия удаленных СКК (перелито $2,37 \cdot 10^8$ /кг моноклеаров). Ранний посттрансплантационный период осложнился умеренным мукозитом. Агранулоцитоз (нейтропения - менее $0,5 \cdot 10^9$ /л) длился 18 дней с минимальным количеством лейкоцитов ($0,1 \cdot 10^9$ /л) на 3-й день. Тромбоцитопения (менее $50 \cdot 10^9$ /л) продолжалась с 5 по 11-й день с минимальным уровнем тромбоцитов ($22 \cdot 10^9$ /л) на 7-й день. Снижение гемоглобина до 63 г/л было отмечено на 3-й день. Пациент получил 4 дозы тромбоцитов, однократно выполнена трансфузия эритроцитов и перелито 2,5 литра свежезамороженной плазмы — выписан на 18-й день в удовлетворительном состоянии. С 2000 по 2003 г. больной наблюдался амбулаторно, сохранялась клинико-лабораторная ремиссия, стероидная терапия не проводилась. Индекс активности заболевания DAS снизился до 0,9. В марте 2003 г. больного госпитализировали в ревматологическое отделение с жалобами на боли в левом коленном суставе: диагностирован реактивный артрит левого коленного сустава, обусловленный урогенитальной инфекцией (СОЭ - 26 мм/ч, РФ - сиаловых кислот - 190 ед., серомукоид - 0,85 ед., С-РБ 4+, повышение титра анти-тел к хламидиям - 1:96 по IgM). Больному проводилось лечение антибактериальными препаратами, сульфасалазином, НПВП - выписан с улучшением. В настоящее время боли в суставах не беспокоят, больной находится под динамическим наблюдением у ревматолога. Таким образом, в результате ВИСТ с АТ СКК была достигнута ремиссия заболевания.

ВИСТ с АТ СКК при РА позволяет достичь полной и частичной ремиссии в 32% случаев [6, 7, 8]. Ее влияние на течение и отдаленные результаты в нашем клиническом материале еще не прослежено. Период наблюдения после данного вида терапии составляет 51 мес. Необходимо дальнейшее исследование состояния пациентов с целью оценки патогенетической терапии (ВИСТ с АТ СКК) на течение РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И., Лиля А.М., Раймуев К.В. // Вестн. рос. акад. мед. наук. - 2003. - № 10. - С. 19 - 24.
2. Насонова В.А. Клин. ревматол. - М., 1989.
3. Сизикова С.А., Лисуков И.А., Кулагин А.Д. и др. // Тер. арх. - 2002. - № 7. - С. 22 - 26.
4. Bingham S., Snowden J.A., Moore J.J. et al. // Ann. Eur. Cong. Rheum. - EULAR, 2002.
5. Binks M. // Ann. Rheum. Dis. - 2001. - Vol. 60. — P. 577-584.

6. McSweeney P., Furst D. // Ibid. - 1997. — Vol. 42. - P. 2269 - 2274.
7. Moore J.J., Biggs J., Milliken S. et al. // Bone Marrow Transplantation. - 2001. - Vol. 27. - P. 16.
8. Snowden J., Biggs J., Milliken S. et al. // Arthr. and Rheum. - 1999. - Vol. 42. - P. 2286 - 2292.
9. Tyndall A., Gratwohl A. // B. J. Rheumatol. - 1997. - Vol. 36. - P. 390 - 392.
10. Van der Heijde D.M.F.M., van't Hof M.A., van Riel P.L.C.M. et al. // Ann. Rheum. Dis. - 1992. - Vol. 51. - P. 177 - 181.

Поступила 10.02.05.

УДК 616 - 006.6 - 089.8 - 02:616.36 - 08

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION OF STEM HEMOPOETIC CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

I.G. Osina, V.A. Rossiev, I. Ya. Aleksandrova

S u m m a r y

Autologous transplantation of stem hemopoetic cells was performed in 3 patients with rheumatoid arthritis from 2000 to 2003 in Samara region hospital. Clinical case of the patient with unfavourable prognostic signs is given. After autologous transplantation of stem hemopoetic cells remission of the disease was achieved.

ОБОСНОВАНИЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ЭТАПЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Ш.Х. Ганцев, К.Ш. Ганцев

Кафедра онкологии (зав. - проф. Ш.Х. Ганцев) Башкирского государственного медицинского университета, Башкирский республиканский онкологический диспансер (главврач - канд. мед. наук В.Н. Ручкин), г. Уфа

Современные тенденции развития онкологии и хирургии предусматривают широкое внедрение обширных, комбинированных, циторедуктивных и сочетанных операций, которые отличаются травматичностью, сопровождаются значительной кровопотерей, нарушением гемореологии [2, 3]. Подобного рода вмешательства выполняются чаще всего в онкологии у пациентов с III и IV стадиями рака, для которых характерны высокая степень интоксикации, нарушения функции внутренних органов, и прежде всего печени как центральной детоксикационной лаборатории [4-6].

Исследование выполнено на кафедре онкологии Башкирского государственного медицинского университета и носит экспериментально-клинико-морфологический характер. Целью эксперимента являлось определение нарушений локального печеночного кровотока в процессе хирургических вмешательств, пути их коррекций применением различных фармакологических средств и их результативности.

Исследования проводились на 80 белых крысах линии Вистар массой тела от 180 до 250 г, оперированных в условиях общего обезболивания в специально оборудованной операционной для радионуклидных исследований. Подопытные животные выводились из опыта путем искусственного пневмоторакса. Нами были сформированы две экспериментальные серии животных: в первой - 2 группы, во второй - 6. В первой

серии исследования состояние кровотока печени оценивали с помощью люминесцентного метода. В качестве флуорохрома нами использовался 5% раствор флуоресцеина натрия, вводимый животным внутривенно. В качестве осветителя использовалась лампа для люминесцентной диагностики ОЛД-41. Указанные исследования проводились в затемненной операционной с визуальной оценкой интенсивности люминесценции. Во второй серии была использована радионуклидная методика оценки локального печеночного кровотока. В работе применялся раствор двузамещенного фосфата натрия, меченного P^{32} . Радиоактивный фосфор перед исследованием добавляли к 0,85% раствору хлористого натрия с таким расчетом, чтобы 0,05 мл этого раствора при измерениях на мишени диаметром 10 мм на расстоянии 2 см от окна счетчика давали 8-10 тысяч импульсов в минуту. Регистрация импульсов велась бета-счетчиком. Радионуклид в дозе 0,0005 мКи в 0,05 мл физиологического раствора вводили с помощью шприца под капсулу печени подопытного животного. Константа исчезновения радионуклида (клиренс) из исследуемого участка печени определялась по формуле:

$$K = \frac{\lg C_1 - \lg C_2}{T_2 - T_1},$$

где C_1 и C_2 - активность /импульсы в минуту, взятые во время T_1 и T_2 , (1, 3, 5 и так далее минут). Период полувыведения ($T/2$) радионуклида выводился