



ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКИХ БИОТЕХНОЛОГИЙ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**VII СЪЕЗД
ГЕМАТОЛОГОВ И
ТРАНСФУЗИОЛОГОВ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ГЕМАТОЛОГИИ И
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»**



**80 лет
1932-2012**

**24-25 МАЯ 2012
МИНСК**

Федулов А.С., Мотузова Я.М., Усс А.Л., Борисов А.В., Миланович Н.Ф.,
Змачинский В.А., Байда А.Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С ПОДДЕРЖКОЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска», г. Минск, Республика Беларусь

Введение. В Республике Беларусь зарегистрировано более 5000 больных рассеянным склерозом (РС), что составляет свыше 50 человек на 100 тыс. населения. Многолетние фундаментальные исследования РС свидетельствуют о непрерывности течения при нем иммунопатологического процесса, в связи с чем целесообразным представляется применение при РС высокодозной полихимиотерапии (ВПХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) [1-3].

Цель исследования - изучить динамику неврологического статуса у пациентов с РС после ВПХТ+АТГСК.

Материал и методы. Дизайн исследования. Проведено проспективное, лонгитюдное, когортное, открытое, сравнительное клиническое исследование эффективности ВПХТ+АТГСК на базе УЗ «9-я ГКБ» г. Минска. Республиканского центра трансплантологии и клеточных биотехнологий.

В исследуемую группу был включен 21 пациент с верифицированным диагнозом РС (McDonald, 2005), которым проведена ВПХТ+АТГСК. Исследование охватывало период с 2004 по 2010 гг.

Критерии включения: 1) Подтвержденный клинически и по данным магнито-резонансной томографии диагноз РС с ухудшением неврологического статуса за последний год > 1 балла по шкале EDSS; 2) Отсутствие эффекта от предшествующей терапии; 3) Возраст от 18 до 45 лет; 4) Нормальные возрастно-половые показатели клинико-лабораторного обследования; 5) Способность к самообслуживанию и передвижению в пространстве без посторонней помощи; 6) Достаточная мотивация пациента.

Критерии исключения: 1) Тяжелые сопутствующие заболевания; 2) Выраженные отклонения от нормальных возрастно-половых показателей клинико-лабораторного обследования; 3) Угрожающие жизни кровотечения; 4) Наличие острого либо обострение хронического воспалительного процесса придаточных пазух носа, полости рта.

Больные были разделены на две подгруппы: у 10 пациентов режим ВПХТ состоял из назначения циклофосфамида (ЦФ), антитимоцитарного иммуноглобулина (АТГ) и метилпреднизолона (МП) – ЦФ+АТГ+МП – режим ВПХТ низкой интенсивности. 11 пациентов прошли лечение по протоколу BEAM-CS (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан, циклоспорин), представляющим собой режим ВПХТ средней интенсивности.

Пациентам в динамике выполнено исследование степени выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS, которое проводилось до начала терапии, через 6, 12 месяцев и затем каждый год после ее завершения.

Для статистического анализа использовался листинг программы STATISTICA 6.0. Во всех случаях результаты принимали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Медиана срока наблюдения в посттрансплантационном периоде составила 41,76 (29,00-67,20) месяцев: в группе ЦФ+АТГ+МП – 63,63 (52,63-66,00) месяца и 29,06 (20,03-33,23) месяцев в группе BEAM-CS.

Отмечено статистически значимое прогрессирование неврологической симптоматики в течение 2 лет до проведения ВПХТ+АТГСК ($\chi^2=28,26$; $p < 0,001$). После ВПХТ+АТГСК в течение первых 2 лет у пациентов выявлена стабилизация неврологического статуса по шкале EDSS с незначительным нарастанием неврологического дефицита в течение последующих 3 лет. Тем не менее, статистически значимого увеличения инвалидизации по шкале EDSS после ВПХТ+АТГСК не отмечалось. Так, медиана количества баллов по шкале EDSS в исследуемой группе до лечения составила 6,0 баллов с увеличением после ВПХТ+АТГСК до 6,5 баллов спустя 4 года и стабилизацией на продолжении последующего года.

Проведен сравнительный анализ динамики неврологического статуса у пациентов, прошедших лечение по немиелоаблативному режиму (ЦФ+АТГ+МП) и миелоаблативному режиму (BEAM). Статистически значимых различий по выраженности неврологической симптоматики по шкале EDSS до и после лечения между группой ЦФ+АТГ+МП и группой BEAM выявлено не было. После лечения по протоколу ЦФ+АТГ+МП у 6 пациентов отмечалась стойкая стабилизация неврологического статуса, у 2 пациентов – улучшение на 1 и 4 балла по шкале EDSS соответственно. У 2 пациентов выявлялось постепенное прогрессирование на 0,5 балла по шкале EDSS после периода стабилизации 24 и 48 месяцев соответственно.

После ВПХТ+АТГСК с применением режима BEAM 6 пациентов в сроки наблюдения от 20 до 33 месяцев после ВПХТ+АТГСК являлись неврологически стабильными. У 2 пациентов отмечалось улучшение на 1 балл по шкале EDSS, у трех пациентов – ухудшение на 0,5 баллов спустя 6, 12 и 24 месяцев после лечения соответственно.

Использование немиелоаблативного режима ЦФ+АТГ+МП приводило к стабилизации и улучшению неврологической симптоматики в сроки наблюдения до 66 месяцев у 80% пациентов. Применение миелоаблативного режима BEAM сопровождалось стабилизацией и улучшением неврологической симптоматики у 72,8% пациентов в сроки наблюдения до 33 мес.

Таким образом, применение миелоаблативного режима BEAM не сопровождалось более высокой клинической эффективностью по сравнению с немиелоаблативным режимом ЦФ+АТГ+МП.

В целом, в исследуемой группе стабилизация неврологического статуса после ВПХТ+АТГСК отмечалась у 12 пациентов (57,2%), улучшение – у 4 (19%), прогрессирование неврологической симптоматики – у 5 (23,8%). Таким образом, использование ВПХТ+АТГСК у пациентов с РС приводило к стабилизации и улучшению неврологической картины у 76,2% пациентов в сроки наблюдения 67 месяцев. Это является значимым результатом, принимая во внимание то, что у всех пациентов наблюдалось нарастание неврологической симптоматики по меньшей мере на один балл по шкале EDSS за последний год до трансплантации.

Анализ динамики обострений у 4 пациентов с рецидивно-ремиттирующим РС (PPRC) до и после ВПХТ+АТГСК продемонстрировал полное отсутствие рецидивов после лечения (n=0) по сравнению с количеством обострений в течение последнего года до лечения (n=11). Таким образом, использование ВПХТ+АТГСК не только замедляет прогрессирование заболевания, но и подавляет клиническую активность РС.

У пациентов с количеством баллов по шкале EDSS $\leq 5,5$ до ВПХТ+АТГСК отмечалось более выраженное улучшение неврологической симптоматики по сравнению с больными, у которых количество баллов по шкале EDSS до ВПХТ+АТГСК составило $> 5,5$ баллов ($p < 0,001$). Так, у пациентов, у которых медиана количества баллов до ВПХТ+АТГСК составила 4,0 балла, наблюдалось уменьшение выраженности инвалидизации до 2,5 баллов через 4 года после ВПХТ+АТГСК. В то время как у больных с медианой количества баллов до трансплантации 6,5 баллов отмечалась стабилизация состояния, но без существенной положительной динамики.

Следовательно, степень инвалидизации пациентов до трансплантации имеет определенное прогностическое значение в отношении прогрессирования заболевания после нее. Пациенты с выраженной инвалидизацией до лечения хуже отвечают на ВПХТ+АТГСК по сравнению с пациентами с лучшими показателями неврологической функции, что необходимо учитывать при отборе больных для терапии.

Для подтверждения гипотезы о влиянии формы течения заболевания на эффективность ВПХТ+АТГСК проведен статистический анализ динамики неврологического статуса у пациентов с PRC и прогрессирующими формами течения РС. Между данными группами пациентов выявлены статистически значимые различия, которые указывают на то, что пациенты с PPRC и прогрессирующе-ремиттирующим РС (PPRC) лучше реагируют на проводимое лечение по сравнению с пациентами с хронично-прогрессирующим и первично-прогрессирующим течением.

Анализ динамики выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS после ВПХТ+АТГСК в зависимости от продолжительности заболевания и возраста пациентов до лечения не выявил влияния данных факторов на течение РС после лечения.

Полученные результаты указывают на равную эффективность примененных режимов ВПХТ с последующей поддержкой АТГСК у пациентов с РС в отношении замедления прогрессирования и

уменьшения активности заболевания с наибольшей перспективностью использования для пациентов, способных самостоятельно передвигаться, с РРРС или ПРРС.

Выводы

1. Использование ВПХТ+АТГСК у пациентов с РС приводило к стабилизации и улучшению неврологической картины у 76,2% пациентов, а также отсутствию эксацербаций в сроки наблюдения до 67 месяцев.

2. Впервые установлено, что режимы кондиционирования средней и низкой интенсивности обладают равной эффективностью в отношении замедления прогрессирования и уменьшения активности заболевания.

3. ВПХТ+АТГСК в большей степени показана пациентам с РРРС и ПРРС и неврологическим дефицитом по шкале EDSS $\leq 5,5$ баллов.

Литература.

1. Racke, M.K. // Ann. Indian. Acad. Neurol. – 2009. - № 12 (4). – P. 215-20.
2. Uccelli, A. // Current Opinion in Neurology. – 2010. - № 23. – P. 218-225.
3. Mancardi G.L., Saccardi R. // Lancet Neurology. – 2008. - № 7. – P. 626-636.