

УДК 616.832-004-155.392.14

*Г.А. Рахимбекова, С.К. Туганбекова, М.Б. Аскарров, А.Ш. Жусупова,
Н.А. Криворучко, Г.А. Акшалова, Х.А. Рахимберлина, А.Э. Гаипов,
Ю.Н. Пономаренко, А.М. Темиргалиева, А.Б. Токбергенова
АО «Национальный научный медицинский центр», г.Астана, Казахстан*

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

ТҰЖЫРЫМДАМА

Жүйелі склеродермияның (ЖСД) клиникасы мен емі бойынша шолу жүргізілген. Мақалада 2011 жылдың шілдесінен 2013 жылдың маусымына дейінгі уақытта ҰҒМО-да жүргізілген гемопоэтикалық бағаналы жасушалардың аутологиялық трансплантациясының 16 жағдайы сипатталған.

ЖСД бар науқастарға бағаналы жасушаларды енгізу олардың иммунды жағдайының жақсаруына,

қан түзу қызметінің қалпына келуіне, гемостаз көрсеткіштерінің жақсаруына әкелді.

Осыған орай, гемопоэтикалық бағаналы жасушалардың аутологиялық трансплантациясы ЖСД бар науқастарды емдеуде жоғары әсерлі ем түрі болып табылады.

Маңызды сөздер: жүйелі склеродермия, гемопоэтикалық бағаналы жасушалар

ABSTRACT

An overview of the clinical picture and treatment of systemic sclerosis (SSC). Described a series of 16 autologous hematopoietic stem cell transplants performed in the clinic NSMRC from July 2011 to June 2013.

The introduction of stem cells SSC patients

helped to improve the immune status, recovery of hematopoiesis, normalization of hemostasis.

Therefore, autologous stem cell transplantation is a highly effective treatment for SSC patients.

Keywords: systemic scleroderma, hematopoietic stem cells

ВВЕДЕНИЕ

Системная склеродермия (ССД) - прогрессирующее системное заболевание, в основе которого лежит воспалительное поражение мелких сосудов всего организма, с последующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Развитие воспаления мелких сосудов приводит к разрастанию вокруг них коллагена и фиброзной ткани, а также специфическое изменение их

стенок — утолщение, потеря ими эластичности, возможно даже полное закрытие просвета мелких сосудов. Эти изменения, в свою очередь, приводят к нарушению кровоснабжения всех органов и тканей, вовлеченных в патологический процесс. Недостаточное кровоснабжение тканей приводит к их истончению (например, слизистых пищевода и желудка), или, напротив, утолщению (стенок альвеол в легких), нарушению их основных функций (вса-

сывания в желудочно-кишечном тракте, выведение углекислоты легкими, сокращение мышечных волокон) [1].

Еще в 1985 г. известный английский ревматолог Е. Байотерс писал: «Системная склеродермия - загадка нашего поколения, драматичная и неожиданная при появлении, уникальная и мистическая в своих клинических проявлениях, прогрессирующая и упорно сопротивляющаяся лечению, приводящая в отчаяние и пациентов и врачей...».

ССД распространена по всему Земному шару. Женщины болеют в среднем в 7 раз чаще, чем мужчины. Заболевание чаще диагностируется в возрасте 30-50 лет [2].

Существенную помощь в диагностике заболевания оказывает морфологическое исследование биоптатов кожи, синовиальной оболочки и мышц, выявляющее фиброзную трансформацию тканей, патологию сосудов и другие изменения.

В лечении склеродермии базовыми средствами являются препараты, уменьшающие фиброзные изменения сосудов — ферментные препараты на основе лидазы или ронидазы, производные гиалуриновой кислоты и другие. Фармакологическое лечение сочетается с физиотерапией и физкультурой для предотвращения тугоподвижности в суставах. При наличии признаков гиперкоагуляции, микротромбозов рекомендуется включение в терапевтический комплекс антикоагулянтов прямого и

непрямого действия, дезагрегантов - гепарина по 5000 ЕД подкожно 2-3 раза в день, фраксипарина, варфарина, малых доз аспирина [3].

Прогноз заболевания условно неблагоприятный, современная медицина не может устранить причину возникновения заболевания, воздействуя только на его симптомы. Заболевание хроническое, медленно прогрессирующее, адекватное лечение лишь улучшает качество жизни и замедляет прогрессирование болезни, трудоспособность со временем полностью утрачивается, происходит инвалидизация больного [4].

В настоящее время в Европе и Америке происходит сбор сведений о больных, получающих лечение системной склеродермии путем аутологичной пересадки стволовых клеток. По предварительным данным ответ на терапию составляет до 93%. Первая публикация по применению трансплантации костного мозга в клинике датирована 1957 годом [5]. Однако внедрение данного метода в клинику произошло значительно позднее. В период с 1973 по 1999 г.г. количество трансплантаций стволовых клеток в Европе выросло в 1000 раз и теперь ежегодно выполняется до 20 тысяч подобных операций [6].

С учетом прогрессирующего характера ССД нами преследовалась цель путем TACK замедлить прогрессирование, добиться стабилизации, а затем регресса клинической симптоматики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашей клинике трансплантация аутологичных стволовых клеток (TACK) костного мозга [7] больным с системной склеродермией проводится с июля 2011года. За период до июня 2013 года проведено 16 TACK, эта группа пациентов составила основную исследуемую группу. Контрольная группа (2 группа) составила 12 пациентов ССД на традиционной терапии без TACK.

Источником трансплантата во всех случаях являлся костный мозг самого больного.

Костный мозг набирался из задних гребней подвздошной кости посредством многократных пункций. Процедура производилась под общей или эпидуральной анестезией в асептических условиях операционной. Объем аспирированного костного мозга рассчитано исходя из дозы 10-15 мл на кг веса реципиента. Доля костного мозга составляла 5% от собранного объема, остальная часть – это примесь крови. Другим ориентиром при аспирации костного мозга являлась

клеточность получаемого материала, оцениваемая в ходе процедуры. Оптимальной дозой считалась 100-400 миллионов ядросодержащих клеток в трансплантате на 1 кг веса пациента.

Учитывая, что научную и практическую значимость представляет установление ассоциации между специфическими для ССД аутоантителами, показателями системы гемостаза, и определенными клиническими характеристиками ССД после TACK, нами были исследованы показатели гемостаза (на аппарате STAGO-COMPACT, фирмы Roche, Швейцария), система кроветворения по данным гемограмм (на гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i), наличие специфических антител (антиядерные антитела-ANA, эстрагируемые ядерные антитела - ENA) (на анализаторе Chem Well, USA), как в основной, так и в контрольной группах.

Статистический анализ данных проводили с применением стандартных статистических методик с помощью программы STATISTICA 6,0.

Таблица 1- Общая характеристика пациентов

1 - Основная группа (пациенты с ССД после TACK, n=16)				2 - Контрольная группа (ССД без TACK, n=12)		
показатели		абс	%		абс	%
пол	ж	15	93,7	ж	10	83,3
	м	1	6,3	м	2	16,7
возраст	<40лет	7	43,75	<40лет	2	16,7
	>40лет	9	56,25	>40лет	10	83,3

Соотношение по полу, как в основной (женщин составило 93,7%), так и в контрольной (соответственно 83,3%) группе было в пользу женщин, что соответствует литературным данным.

Медиана возраста составила в основной группе 45,5 (от 26 до 60 лет), коэффициент вариации составил 26,63%, в контрольной 50,0 (от 31 до 60 лет).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ кроветворения по данным гемограмм у больных ССД после проведенной традиционной терапии (контрольная группа) и после проведенной ТАСК (основная группа) представлен таблицей 2.

Таблица 2 - Результаты статистического сравнения показателей гемограммы в 1(основной) и 2 (контрольной) группах дисперсионным методом - методом сравнения средних групп с помощью t-критерия Стьюдента

Показатели	1 группа n=16		2 группа(n=12)		Сравнение 1 и 2 групп		
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	критерии стат. сравнения 1 и 2 групп, t	Стат. значимость сравнения 1 и 2 групп, p	p
Гемоглобин (Hb)	123,19	8,95	114,17	24,60	1,3588	0,1859	
Эритроциты	4,71	0,37	3,96	0,53	4,4231	0,0002	p < 0,05
Лейкоциты	7,25	2,98	6,46	3,56	0,6418	0,5266	
Тромбоциты	267,15	68,23	256,92	128,19	0,2521	0,8032	
нейтрофилы	59,75	10,87	70,75	13,50	2,3483	0,0271	p < 0,05
эозинофилы	3,02	1,85	1,25	1,36	2,7892	0,0098	p < 0,05
моноциты	8,46	3,50	4,50	1,83	3,5573	0,0015	p < 0,05
лимфоциты	27,62	8,73	23,17	12,72	1,0995	0,2816	
СОЭ	20,69	12,89	33,08	24,03	1,7600	0,0902	

При проведении сравнительного анализа показателей гемограммы отмечено, что после трансплантации аутологичных стволовых клеток у больных ССД в основной группе достоверно увеличилось число эритроцитов (t=4,42; p<0,05), повысился уровень гемоглобина (t=1,35; p=0,18), что говорит об улучшении кровоснабжения в органах, в этой же группе достоверно снизился нейтрофилез

(t=2,34; p<0,05), при этом повысилось число лимфоцитов (t=1,09; p=0,28), что говорит о снижении воспалительной реакции у больных ССД после ТАСК.

Восстановление кроветворения произошло достоверно из стволовых клеток и коммитированных предшественников гемопоэза, которые были получены из костного мозга самого больного.

Таблица 3 - Результаты статистического сравнения показателей иммунной системы в 1(основной) и 2 (контрольной) группах дисперсионным методом - методом сравнения средних групп с помощью t-критерия Стьюдента

Показатели	1 группа n=16		2 группа(n=12)		Сравнение 1 и 2 групп		
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	t-критерии стат. сравнения 1 и 2 групп	Стат. значимость сравнения 1 и 2 групп	p
ANA	0,25	0,45	0,75	0,45	2,7080	0,0128	p < 0,05
ENA	0,17	0,39	0,75	0,45	3,3865	0,0027	p < 0,05

Как видно из таблицы 3, проведенный сравнительный анализ показателей иммунной системы отметил достоверное снижение ANA (t=2,71, p<0,05) и ENA (t=3,39, p<0,05) у больных ССД в основной группе по сравнению с контрольной, что говорит об эффективности ТАСК, о повышении иммунного статуса больных ССД после введения стволовых клеток.

Таким образом, введение стволовых клеток больным ССД способствовало повышению иммунного статуса, в то время, как в контрольной группе сохранялось повышенное содержание ANA и ENA.

В таблице 4 приведены результаты сравнительного анализа системы гемостаза в основной и контрольной группах пациентов с ССД.

Таблица 4 - Результаты статистического сравнения показателей системы гемостаза в 1 (основной) и 2 (контрольной) группах дисперсионным методом - методом сравнения средних групп с помощью t-критерия Стьюдента

Показатели	1 группа n=16		2 группа(n=12)		Сравнение 1 и 2 групп		
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	t-критерии стат. сравнения 1 и 2 групп	Стат. значимость сравнения 1 и 2 групп	p
ПВ	15,34	2,27	13,03	0,98	3,3034	0,0028	p < 0,05
МНО	0,99	0,07	0,97	0,05	0,6648	0,5121	
фибриноген	3,12	1,00	3,13	1,18	0,0166	0,9869	
АЧТВ	31,01	4,34	39,38	6,80	3,9733	0,0005	p < 0,05
РФМК	8,28	4,20	12,54	6,10	2,1933	0,0374	p < 0,05
ТВ	17,61	1,67	19,81	3,56	2,1819	0,0383	p < 0,05

Мы видим достоверную нормализацию показателя протромбинового времени – ПВ ($t=3,30$, $p<0,05$), значимое снижение показателей активированного частичного тромбопластинового времени - АЧТВ с 39,4 секунд до 31 секунды ($t=3,97$, $p<0,05$), тромбинового времени - ТВ с 19,8 секунд до 17,6 секунд ($t=2,18$, $p<0,05$) и снижение уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса - РФМК с 12,54 до 8,28 ($t=2,19$, $p<0,05$).

Таким образом, в основной группе показатели системы гемостаза после ТАСК максимально при-

близилась к показателям нормального гемостаза и не требовала дополнительной коррекции в терапии. В то время, как в контрольной группе отмечены разноречивые показатели (укорочение ПВ, что говорит о гиперкоагуляции и в то же время удлинение ТВ и АЧТВ, что говорит о гипокоагуляции и в сочетании с высоким уровнем РФМК может быть интерпретирован как возможный переход в ДВС-синдром), что потребовало коррекции терапии и назначения ингибиторов протеаз, дезагрегантов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, введение стволовых клеток больным ССД способствовало повышению иммунного статуса, в то время, как в контрольной группе сохранялось повышенное содержание ANA и ENA.

Восстановление кроветворения произошло достоверно из стволовых клеток и коммитированных предшественников гемопоэза, которые были получены из костного мозга самого больного.

В основной группе показатели системы гемостаза после ТАСК максимально приблизилась к по-

казателям нормального гемостаза и не требовала дополнительной коррекции в терапии.

Следовательно, трансплантация аутологичных стволовых клеток является высокотехнологичным наукоемким методом лечения, объединяющим знания иммунологии, гемостазиологии, морфологии.

Список показаний к трансплантации стволовых клеток постоянно расширяется, а развитие смежных областей медицины и биологии позволяет достигать все более оптимистичных результатов в лечении считавшихся ранее фатальными заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н. Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. - М., 1993.-144с.
2. Гусева Н. Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение //Вестн. РАМН. - 1998.-№12.-С.27-29.
3. Medsger T. A. Arthritis and Allied Conditions //Ed W. J Koopman. - Baltimore. 1997.- P. 1433-1464.
4. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee //Arthr. and Rheum - 1980.-Vol. 23. - P. 581-590.
5. <http://www.ebmt.org>
6. Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 2012.- 122p.
7. Доскалиев Ж.А., Григорьевский В.П., Аманбаев С.С. Инновационный патент №20472 «Способ подготовки клеточного материала» от 29.07.2008г.
8. Руководство по гематологии /под редакцией А.И.Воробьева.- Москва, издательство «Ньюдиамед».- 2002.- том 1.- С. 53-54.