

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Е.В. Советова, Т.Л. Полисовщикова, В.Я. Мельниченко
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова
E-mail: sovet5@bk.ru

Определено понятие рассеянного склероза. Приводятся принципы его диагностики и терапии. Описана методика трансплантации кроветворных стволовых клеток при лечении рассеянного склероза.

Ключевые слова: клиника гематологии и клеточной терапии, рассеянный склероз.



Основные представления о стволовой клетке были впервые сформулированы в статье А.А. Максимова*, «Лимфоцит как общая стволовая клетка разнообразных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих» (1909) и его руководстве «Основы гистологии».

Работы А.А. Максимова на многие десятилетия предопределили основные направления развития гистологии, эмбриологии, гематологии и послужили основой развития клеточной терапии.

Клиника гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова Национального медико-хирургического Центра (НМХЦ) им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Клиника была создана в декабре 2005 г. решением Ученого совета Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. Первым руководителем клиники был профессор Андрей Аркадьевич Новик (27.02.1952–11.07.2011) – видный специалист в об-

ласти клеточных технологий, гематологии, исследования качества жизни.

Условия размещения пациентов, оборудование, квалификация персонала позволяют проводить в Клинике как традиционную терапию заболеваний крови, онкологических заболеваний (химиотерапия, иммунотерапия, комбинированные методы лечения), так и лечение с использованием передовых медицинских технологий, в том числе трансплантации костного мозга и стволовых кроветворных клеток (рис. 1).

Успешное проведение трансплантаций обеспечивается сочетанием определенных технических условий и специальной подготовкой медицинского персонала.

В Клинике имеются асептические боксы – отдельные палаты, снабженные специальными системами очистки воздуха и воды, предназначенными для проведения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга (стволовых клеток) при широком круге онкологических и гематологических заболеваний (лимфома, миелома, лейкозы, рак молочной железы и др.), а также для лечения больных с тяжелыми нарушениями состояния иммунной системы (рис. 2).

Боксы оснащены необходимой бытовой техникой и медицинской аппаратурой, позволяющей создать максимально комфортные бытовые условия для пациентов с глубоким иммунодефицитом, а также для динамического мониторинга и коррекции показателей работы всех органов и систем организма.

Системы очистки воды и воздуха, установленные в отделении трансплантации костного мозга и стволовых клеток, обеспечивают постоянную подачу стерильного воздуха и воды, что позволяет предупредить проникновение в организм грибов разных видов и сапрофитов через кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути и предот-

*Александр Александрович Максимов (04.02.1874–4.12.1928) – выдающийся русский ученый, один из создателей унитарной теории кроветворения и учения о стволовых клетках. А.А. Максимов родился в Санкт-Петербурге в православной купеческой семье. В 1896 г. с отличием окончил императорскую Военно-медицинскую академию. Как лучшему из 109 выпускников ему была присуждена премия профессора И. Ф. Буша с занесением его имени на Почетную мраморную доску. После окончания Академии он был прикомандирован к Клиническому военному госпиталю, позже был назначен на должность преподавателя, а в дальнейшем – профессора кафедры гистологии и эмбриологии.



Рис. 1. Отделение трансплантации костного мозга и стволовых клеток



Рис. 2. Асептический бокс



Рис. 3. Система очистки воды



Рис. 4. Процедурный кабинет

вратить тяжелые осложнения, в том числе фатальные, у больных с нейтропенией и иммунодефицитом (рис. 3).

В Клинике имеются также процедурный кабинет (рис. 4), оснащенный ламинарным вытяжным шкафом для работы с химиопрепаратами; операционная (рис. 5), в которой производятся инвазивные манипуляции на сосудах (постановка подключичных и диализных катетеров, имплантация сосудистых портов, пункции); пост дежурной медсестры; кабинет проведения цитафереза; санитарные и подсобные помещения.

С конца 70-х годов XX века после разработки и внедрения в клиническую практику сепараторов клеток крови, дающих возможность производить забор стволовых клеток из периферической крови, хирургический забор костного мозга практически не применяется.



Рис. 5. Операционная



Рис. 6. Перемешиватель тромбоцитов с климатической камерой

Профилактика кровотечений обеспечивается переливанием заранее заготовленного тромбоконцентрата, который очень важно правильно хранить с использованием специальной аппаратуры – перемешивателя (тромбомиксера) с климатической камерой; это оборудование позволяет хранить тромбоциты в течение нескольких суток при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ при постоянном помешивании (рис. 6).

Трансплантация кроветворных стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях

Эффективность трансплантации костного мозга (стволовых кроветворных клеток) в лечении аутоиммунных заболеваний была доказана при наблюдении за больными с лейкозами, которым проводились трансплантации костного мозга и которые одновременно страдали рассеянным склерозом (РС), ревматоидным артритом и другими аутоиммунными заболеваниями. Ремиссии лейкозов сопровождались ремиссиями и сопутствующих заболеваний.

РС: клинические проявления, диагностика, принципы терапии

РС – хроническое иммуновоспалительное заболевание, при котором вследствие нарушений в иммунной системе повреждается миелиновая оболочка нервных волокон, что приводит к постепенной утрате различных функций нервной системы, связанных с физическим и психоэмоциональным состоянием больного.

Впервые морфологическую картину РС, описали французские ученые Крювелье и Красвелл в 1835 г., а первое подробное клиническое описание заболевания представил известный фран-

цузский невропатолог Жан Мартен Шарко (1856). Он считал, что наиболее характерными клиническими симптомами РС являются нистагм (подергивание глазных яблок), интенционное (усиливающееся при приближении к цели) дрожание и скандированная (прерывистая) речь; впоследствии эти признаки назвали триадой Шарко.

Устойчивое представление, что регенерация клеток нервной системы невозможна, существовало до 1992 г., когда профессор С. Вайс, директор Института мозга в Калгари, обнаружил у млекопитающих стволовые клетки центральной нервной системы, способные размножаться и производить нервные клетки 3 основных типов, характерных для головного мозга. Согласно выводам Вайса, у взрослого человека нервная ткань головного и спинного мозга обладает некоторой способностью регенерировать при повреждении за счет стволовых клеток, но при обширных поражениях стволовых клеток для этого недостаточно. «Использование собственных способностей организма к излечению снимает этические и иные проблемы, связанные с трансплантацией чужеродных материалов», – говорит Вайс. Это суждение отчасти послужило основой для применения клеточных технологий в лечении патологии нервной системы.

Большой вклад в изучение патогенеза, клинических проявлений и терапии РС внесли отечественные неврологи А.П. Зинченко, Р.К. Шамрей, В.И. Головкин, Д.А. Марков и др.

В мире РС болеют около 3 млн человек. Распространенность заболевания зависит от географических зон, являясь наиболее низкой в области экватора и увеличиваясь к северу и югу. В России заболеваемость РС составляет от 10 до 70 человек на 100 тыс. населения в год. У большинства больных первые симптомы заболевания возникают в молодом возрасте (от 20 до 40 лет). Женщины заболевают в 1,5–2 раза чаще, чем мужчины.

Причина возникновения РС точно неизвестна, но большинство исследователей рассматривают его как аутоиммунное заболевание, при котором лимфоциты из-за сбоя в системе распознавания начинают атаковать собственные органы и ткани. Активированные против миелина клетки иммунной системы проникают через гематоэнцефалический барьер, приводя к его разрушению. В разных отделах центральной нервной системы в белом веществе формируются очаги демиелинизации (бляшки). Повреждение миелина приводит к замедлению скорости прохождения нервных импульсов по нервным волокнам, их искажению и иногда даже к полной блокаде. В результате информация, передаваемая от мозга с нервными импульсами, поступает к органам и тканям с опозда-

нием, измененная или вообще не поступает, что приводит к развитию неврологических нарушений.

Диагностика РС включает в себя:

- оценку неврологического статуса;
- магнитно-резонансную томографию;
- магнитно-резонансную спектроскопию;
- позитронно-эмиссионную томографию;
- исследование цереброспинальной жидкости;
- иммунологические исследования.

Поскольку РС является результатом дефектов в иммунной системе, основной мишенью терапии становятся иммунные клетки.

Метод трансплантации стволовых клеток при РС начали изучать в США и Европе одновременно с 1995 г. В России первая трансплантация стволовых клеток при РС выполнена в 1999 г. под руководством профессоров Ю.Л. Шевченко, А.А. Новика, М.М. Одинака в Военно-медицинской академии (С-Петербург).

С 2003 г. исследования были продолжены в стенах Пироговского центра (Москва) профессорами А.А. Новиком и А.Н. Кузнецовым. Совместно с Европейской гематологической ассоциацией, Европейской группой трансплантации костного мозга, Международным обществом исследования качества жизни были успешно реализованы научные программы в области диагностики и лечения РС, злокачественных лимфом, исследования качества жизни и симптомов; организованы и проведены всероссийские и международные конференции.

Суть метода трансплантации стволовых клеток состоит в том, что он позволяет устранить причину заболевания – ликвидировать аутоиммунные Т-лимфоциты, которые ошибочно атакуют оболочку нервных волокон больного, принимая ее за чужеродный белок. Для эффективного уничтожения «больных» лимфоцитов необходимо очень активное и мощное воздействие специальной комбинацией лекарственных средств (**высокодозная иммуносупрессивная терапия**), что приводит к уничтожению не только патологических клеток иммунной системы, но и здоровых лимфоцитов, обеспечивающих защиту от инфекций. Поэтому после высокодозной терапии больному вводят стволовые кроветворные клетки, которые восстанавливают нормальную кроветворную и иммунную системы; при этом после трансплантации патологические иммунные клетки не появляются вовсе либо их активность полностью подавляется вследствие «перезапуска», «перепрограммирования» иммунной системы.

Высокодозная терапия с трансплантацией стволовых клеток наиболее эффективна у мо-



Рис. 7. Забор стволовых клеток

лодых пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием на ранних стадиях, когда основным механизмом его развития является аутоиммунное воспаление. На более поздних стадиях РС преобладают нейродегенеративные процессы, и эффективность трансплантации снижается. Важно то, что после трансплантации стволовых клеток пациенты в дальнейшем не нуждаются в каком-либо поддерживающем лечении. После тщательного неврологического, гематологического и общего обследования пациента готовят к проведению трансплантации стволовых клеток.

Трансплантация стволовых кроветворных клеток при РС в Клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России проводится в соответствии с протоколами Европейской ассоциации трансплантации костного мозга (EBMT) и стандартами Международного общества клеточной терапии (ISCT).

1-й этап – забор кроветворных стволовых клеток. Подготовка пациента к забору стволовых клеток после тщательного обследования начинается с введения препаратов, стимулирующих мобилизацию (выход) стволовых кроветворных аутологических клеток в периферическую кровь (рис. 7).

Стволовых клеток в периферической крови очень мало, поэтому, чтобы собрать необходимое их количество, требуется время, иногда – 2–3 дня (у каждого пациента – индивидуально). Полученные стволовые кроветворные клетки хранят в банке костного мозга (криохранилище). Криохранилище представляет собой резервуар (сосуд Дюара), объемом 200 л, заполненный жидким азотом, внутри которого находится система для размещения криобоксов. Температура в сосуде Дюара колеблется от -176°C до -196°C . Стволовые клетки сохраняют жиз-



Рис. 8. Размораживание и трансплантация кроветворных стволовых клеток

неспособность и биологическую активность практически неограниченное время.

2-й этап – иммуносупрессивная терапия. Цель этого этапа – уничтожение «больных» иммунных клеток, разрушающих ткань центральной нервной системы. Задача эта непростая, так как такие клетки присутствуют практически во всех тканях, а не только в веществе головного и спинного мозга. Для ее решения пациенту проводят иммуносупрессивную терапию. Введенные лекарства практически полностью уничтожают «больные» клетки иммунной системы.

3-й этап – трансплантация стволовых клеток. Заготовленные заранее стволовые кроветворные клетки после процедуры подготовки к трансплантации (рис. 8) вводят пациенту внутривенно. При поступлении в организм стволовые клетки выполняют 2 задачи: восстанавливают здоровую систему иммунитета с нормальной программой иммунной защиты организма и нормальное кроветворение. Есть и 3-я очень важная функция стволовых клеток, которая сейчас интенсивно изучается. Существует предположение, что, попадая после трансплантации в вещество головного и спинного мозга, стволовые клетки способствуют восстановлению нервной ткани в очагах повреждения.

Для полного приживания стволовых клеток и восстановления кроветворной и иммунной системы требуется от 10 до 14 дней. До момента восстановления кроветворения основная цель терапии – предупреждение и лечение инфекционных осложнений. Это достигается благодаря помещению больного в стерильный изолированный бокс, оборудованный специальной системой очистки воздуха и воды, проведению гигиенических мероприятий (ежедневная уборка палат с применением дезинфектантов, использование стерильного нательного и постельного белья, термическая обработка пищи для снижения микробной контаминации). При необходимости пациенту проводят симптоматическое лечение и профилактически вводят антибиотики, противогрибковые и противовирусные препараты. Соблюдение всех правил асептики и антисептики – ключевое условие для выздоровления пациента. Средний срок пребывания больного в стерильном боксе – от 10 до 21 дня.

Важно отметить, что для лечения РС применяются только аутологичные стволовые клетки, т.е. клетки, получаемые от самого пациента. Ни на одном этапе эти клетки не контактируют с внешней средой, поэтому процедура их введения полностью безопасна.

Эффективность трансплантации стволовых клеток при РС (исключая далеко зашедшие стадии заболевания) больным, ранее получавшим разные виды стандартной терапии, составляет, по данным Европейского регистра костного мозга, 75–80%. После окончания лечения пациенты остаются под наблюдением гематологов и неврологов. 1-й осмотр проводится через 1 мес после трансплантации, в дальнейшем – каждые 3 мес.

С 2005 г. в Клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова проведено более 900 трансплантаций стволовых кроветворных клеток при разных заболеваниях (табл. 1, 2).

На долю трансплантаций при РС приходится 46,5% от общего их числа.

Из статистических данных видно, что в НМХЦ им. Н.И. Пирогова трансплантация аутологичных стволовых клеток проводится как жителям РФ, так и гражданам стран ближнего и дальнего зарубежья.

Таблица 1

Число трансплантаций стволовых клеток, проведенных в Клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова в 2005–2013 гг.

Показатель	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2005–2013 гг.
Общее число трансплантаций	2	23	69	91	98	86	75	103	96	643
Число трансплантаций при РС	1	13	39	53	44	43	29	34	43	299

Таблица 2

Распределение больных с трансплантацией аутологичных стволовых клеток по регионам проживания (2005–2013 гг.)

Регион РФ			
Москва и Московская область	69	Красноярский край	2
Волгоградская область	16	Республика Мордовия	2
Челябинская область	14	Алтайский край	2
Краснодарский край	10	Республика Дагестан	2
Республика Коми	7	Республика Саха (Якутия)	2
Воронежская область	6	Сахалинская область	2
Свердловская область	5	Белгородская область	1
Удмуртская республика	5	Новгородская область	1
Республика Башкортостан	5	Самарская область	1
Ханты-Мансийский АО	5	Ростовская область	1
Ярославская область	4	Тамбовская область	1
Омская область	4	Тульская область	1
Тюменская область	4	Кемеровская область	1
Смоленская область	3	Амурская область	1
Нижегородская область	3	Забайкальский край	1
Саратовская область	3	Хабаровский край	1
Ставропольский край	3	Томская область	1
Ивановская область	3	Брянская область	1
Липецкая область	3	Калининградская область	1
Рязанская область	3	Костромская область	1
Калужская область	3	Кабардино-Балкарская республика	1
Республика Марий Эл	2	Республика Хакасия	1
Иркутская область	2	Республика Карелия	1
Мурманская область	2	Республика Татарстан	1
Оренбургская область	2	Карачаево-Черкесская республика	1
Ленинградская область	2	Ямало-Ненецкий АО	1
Астраханская область	2		
Всего		222	
Другие страны и государства			
Казахстан	26	США	9
Украина	17	Латвия	4
Белоруссия	2	Литва	3
Узбекистан	2	Канада	2
Молдавия	2	Эстония	1
Армения	1	Финляндия	1
Туркмения	1	Иордания	1
Азербайджан	1	Швейцария	1
		Великобритания	1
		Норвегия	1
		Австралия	1
Всего	52	Всего	25

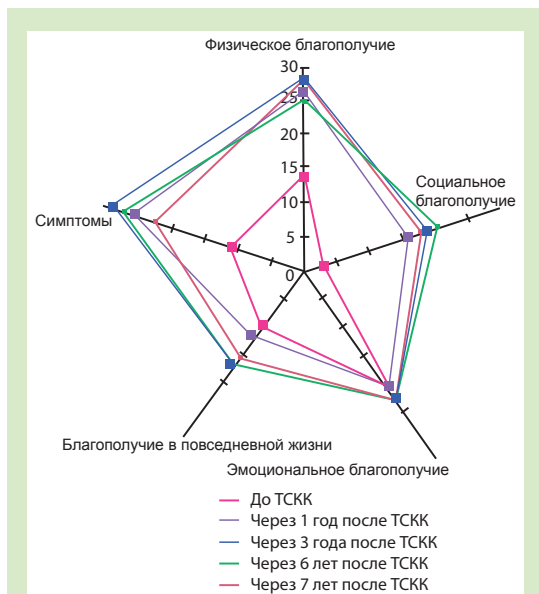


Рис. 9. Динамика профилей КЖ больной Ф.; ТСКК – трансплантация стволовых кроветворных клеток

Особенность пациентов с РС состоит в том, что в отличие от пациентов с системными заболеваниями крови продолжительность их жизни соответствует популяционной норме, но качество жизни (КЖ) ухудшается год от года и неминуемо приводит к полной инвалидизации. Поэтому основным критерием оценки эффективности лечения является КЖ.

КЖ – интегральная характеристика физического, психологического и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии.

Международный и отечественный опыт показывает, что у подавляющего большинства пациентов с РС после трансплантации стволовых кроветворных клеток происходит существенное улучшение показателей КЖ – физического, психологического и социального благополучия.

На рис. 9 представлена динамика показателей КЖ больной Ф., которой впервые в России в 1999 г. выполнена трансплантация стволовых кроветворных клеток. Видно, что профили КЖ пациентки до трансплантации и в разные сроки после операции существенно различаются. Профиль КЖ больной до трансплантации стволовых клеток был существенно деформирован и сжат; через 1 год после операции про-

изошло выраженное его расширение и улучшение большинства показателей. В последующем наблюдалось дальнейшее улучшение характеристик КЖ с одновременным уменьшением его деформации. Через 7,5 года после трансплантации стволовых клеток у пациентки сохраняется существенное улучшение КЖ по сравнению с таковым до операции.

НМХЦ им. Н.И. Пирогова является ведущим лечебным, научным и образовательным учреждением России. Возможность практической реализации в Центре научных разработок позволила ему за короткий срок завоевать признательность и уважение коллег и пациентов не только в России, но и за рубежом. Внедрение в практику лечения РС высокодозной иммуносупрессивной

терапии дало больным второй шанс начать работать, заниматься спортом, рожать детей и просто ЖИТЬ!

STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE SCLEROSIS

E.V. Sovetova, T.L. Polisoovshchikova, V.Ya. Melnichenko
N.I. Pirogov National Medical Surgical Center

The paper describes the A.A. Maksimov Clinic of Hematology and Cell Therapy, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center. The concept of multiple sclerosis is defined. The principles of its therapy and diagnosis are given. A hematopoietic stem cell transplantation procedure to treat multiple sclerosis is depicted.

Key words: multiple sclerosis, stem cells, diagnosis, therapy.

ИНФОРМАЦИЯ

О ТОКСИКОМАНИИ

Токсикомания – это неумеренное употребление лекарственных веществ, приводящее к привыканию. В XIX веке для анестезии стали использовать кокаин, который вскоре встал в один ряд с дурманящими опийными препаратами. В XX веке появились ЛСД, амфетамин, как психостимуляторы. Токсикоманы расширили список психотропных веществ от внутреннего употребления до парентерального и ингаляционного и от газов до снотворных (барбитураты).

До 1987 г. барбитил юридическими актами не был отнесен к списку наркотиков и потому свободно продавался в аптеках, а его употребление не преследовалось законом. Потребитель барбитила был токсикоманом, хотя его наркотические свойства были достаточно хорошо изучены и во многом напоминали действие наркотических средств (динамика толерантности, психическое и физическая зависимость, заметное изменение психики, тяжелые соматические неврологические нарушения).

Класс токсикоманических заболеваний сформировался лишь в последние 2 десятилетия благодаря синтезу психотропных лекарственных средств, широкому распространению различных химических (особенно – ароматических) веществ, средств бытовой (в том числе и парфюмерной) химии.

В 60-е годы в промышленности и в быту стали применяться различные химические вещества из группы летучих ароматических (ацетон, бензин и др.), а также летучие жидкости (растворители, очистители, лаки, клеи, пятновыводители и др.), которые стали привлекать токсикоманов.

Большое место среди веществ, вызывающих токсикоманию, занимают психотропные средства, некоторые снотворные стимулирующие. Привыкание (привязанность, зависимость) может быть 2 видов. В одном случае люди, употребляющие эти вещества, стремятся получить эффект эйфории, комфорта; в другом – избежать плохого самочувствия, дискомфорта. В обоих случаях для получения нужного состояния приходится повторять прием вещества. Токсикомания возникает вследствие ряда причин. Одной из них является нерациональная, неправильная терапия, проводимая врачами. Имеет значение частый прием медикаментов при бессоннице, различных неблагоприятных жизненных ситуациях или их использование мнительными людьми.

Встречаются отдельные случаи токсикомании кофеином. После приема больших доз кофеина (чаще – в виде чифиря) повышается настроение, наступает возбуждение, длящееся несколько часов. При хроническом употреблении этих веществ у больных возникает токсикомания.

К корректорам ЦНС относятся циклодол, артан – средства, применяемые в невропатологии, психиатрии при купировании экстрапирамидных расстройств. Чаще циклодол начинают принимать после знакомства с другими веществами – гашишем, барбитуратами, алкоголем. Начальная фаза, как правило, развивается при приеме 4–8 таблеток.

Начало употребления токсических веществ происходит с постепенного привыкания у лиц, работающих на производстве, связанном с этими веществами, у ранее злоупотреблявших наркотиками, алкоголем.

Эти «увлечения» часто наблюдаются среди подростков, когда целыми группами, мальчики, девочки, под влиянием старших приятелей, уединяясь в укромных местах, начинают вдыхать пары этих веществ.

Острая интоксикация внешне напоминает опьянение, вначале с возбуждением, расторможенностью, агрессивностью затем сонливостью. Лицо, верхняя часть туловища гиперемированы, глаза блестящие, зрачки расширены, тахикардия. От таких лиц исходит запах употребленного вещества. Нарушается координация движений, появляется нистагм глазного яблока. Из психотических симптомов – это эйфория и оглушение.

Наличие токсикомании летучими химическими препаратами при постоянном их употреблении обнаруживается уже через 3–4 мес.; происходят изменения в поведении человека: он начинает пропускать учебу, работу, пренебрегать своими обязанностями, проводить время в сомнительных компаниях, много спит днем (10–12 ч), становится неопрятным.

Лица, употребляющие токсические вещества, должны быть переведены в категорию наркоманов. Эти люди страдают от передозировки, зависимости (привыкания), реакции на отмену препарата (абстиненции). Понятно, что погибая, они уже не страдают, но приносят боль близким, друзьям, учителям!

В.М. Кудымов, канд. мед. наук