



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО - ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. И. ПИРОГОВА

Профессор
А.А. НОВИК

Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток при аутоиммунных заболеваниях

Актовая речь
22 мая 2007 года



М О С К В А
2 0 0 7



04.02.1874 - 04.12.1928

*Памяти нашего великого соотечественника
профессора А.А. Максимова,
автора унитарной теории кроветворения,
заложившего основы учения
о стволовой клетке,
посвящается*



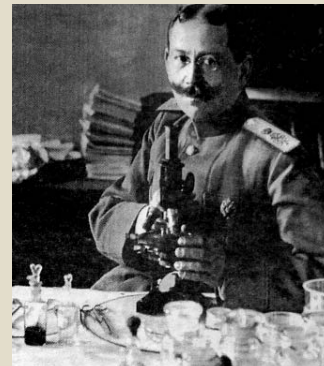
*Глубокоуважаемые члены Ученого совета
Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова!*

Уважаемые профессора, преподаватели, слушатели, сотрудники центра!

Уважаемые гости!

В начале 21 века тема стволовых клеток стала предметом серьезных дискуссий не только в среде специалистов, но и в широких кругах общественности во всех странах мира. Успех Джеймса Томсона, сумевшего в лабораторных условиях выделить эмбриональные стволовые клетки человека в 1998 г. привел, с одной стороны, к развертыванию масштабных научных исследований биологии стволовых клеток, с другой, к нездоровому ажиотажу и спекуляциям, связанным с коммерческими устремлениями ряда "врачевателей", игнорирующих общепринятые этические и юридические нормы, защищающие интересы больного. В рамках сегодняшнего доклада речь будет идти только о гемопоэтических стволовых клетках взрослого человека, применение которых разрешено во всех странах мира и позволило спасти десятки тысяч больных с тяжелыми гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Признавая роль американских ученых в фундаментальных исследованиях природы стволовых клеток, нельзя не отметить, что более 100 лет тому назад наш великий соотечественник профессор Военно-медицинской академии А.А. Максимов разработал и представил научному сообществу унитарную теорию кроветворения, заложив основы учения о стволовой кроветворной клетке. Сегодня заслуги А.А. Максимова признаны во всех странах мира, и гематологи, независимо от языка общения, относятся к этому имени с таким же уважением и почитанием, как хирурги к имени Н.И. Пирогова.



Решением Ученого Совета Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 22 июня 2005 г. клинике гематологии и клеточной терапии было присвоено имя А.А. Максимова. Это доверие, оказанное нашему коллективу членами Ученого Совета, обязывает к высокому уровню научных исследований и клинической работы, соответствующих масштабу личности выдающегося ученого и педагога.

Одним из разделов клинической медицины, в котором гемопоэтические стволовые клетки более 40 лет занимают свое уникальное место, является гематология. В 1990 г. профессор Е.Д. Томас был удостоен Нобелевской премии за вклад в развитие метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении заболеваний кроветворной ткани: острых и хронических лейкозов, злокачественных лимфом, талассемии и др.

С 1977 г. начали накапливаться наблюдения, свидетельствующие о том, что после трансплантации костного мозга или стволовых гемопоэтических клеток, выполненных по поводу заболеваний крови у больных с сопутствующей аутоиммунной патологией (системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, болезнью Крона и др.), отмечаются длительные ремиссии в течении аутоиммунного заболевания. Эти факты побудили ученых из ряда стран приступить к экспериментальным исследованиям данной проблемы. В серии работ, выполненных с 1979 г. по 1992 г., было показано, что аутоиммунные заболевания у лабораторных животных (системная красная волчанка, экспериментальный энцефаломиелит и др.) могут быть полностью излечены с помощью программ высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

В 1995 г. одновременно в Европе и США создаются специальные рабочие группы в рамках Европейской ассоциации трансплантации костного мозга (ЕВМТ) и Международного регистра трансплантации костного мозга (IBMTR) с целью изучения эффективности трансплантации стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях. В 1997 г. появляется первое сообщение об аутологичной трансплантации стволовых клеток при рассеянном склерозе и далее об аналогичных операциях при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, миастении, системных васкулитах, болезни Крона и других заболеваниях. В России 1-я аутологичная трансплантация стволовых клеток при рассеянном склерозе была сделана в 1999 г. в клинике гематологии и клинической иммунологии Военно-медицинской академии.

Следует заметить, что подход к выделению обширной группы заболеваний, основанный не на анатомо-морфологическом принципе, а на сходных механизмах патогенеза, является необычным. Тем не менее, большинство экспертов поддерживает точку зрения о целесообразности выделения группы аутоиммунных заболеваний.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) включают большое количество нозологических форм с различной клинической картиной, но с общими механизмами патогенеза и принципами лечения, основой которых является иммуносупрессивная терапия. Ключевыми событиями в патогенезе АИЗ являются нарушения в иммунной системе, приводящие к развитию поликлонального иммунного ответа на собственные антигены. В России аутоиммунными заболеваниями страдает от 7 до 11 млн. человек. Результаты лечения

системных АИЗ трудно признать удовлетворительными, поскольку большинство из них (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и др.) излечены быть не могут. Более того, проблемой является длительный контроль над выраженностью иммуновоспалительного процесса и замедление сроков наступления инвалидизации больных.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КРОВЕТВОРНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Трансплантация кроветворных стволовых клеток (КСК) имеет большой терапевтический потенциал в отношении ряда гематологических, ревматических и неврологических заболеваний. Поскольку формирование лимфоцитарных клонов с аутоспецифичностью происходит в процессе дифференцировки клеток-предшественников лимфоцитов, трансплантация аутологичных КСК после иммуноаблативной терапии в большинстве случаев ведет к формированию здоровой иммунной системы.



Иммуноаблативная терапия позволяет достичь немедленного эффекта за счет уничтожения аутоиммунных клонов Т-лимфоцитов и снятия остроты иммунного воспаления. Долгосрочный эффект трансплантации КСК при АИЗ заключается в репрограммировании иммунной системы, механизмы которого до сих пор не вполне ясны. Вероятно, дифференцировка новых Т-лимфоцитов при условии отсутствия триггера, запустившего аутоиммунное воспаление, ведет к формированию толерантности к аутоантигенам. После трансплантации число регуляторных Т-лимфоцитов восстанавливается до нормальных значений в результате активации их размножения в тимусе после химиотерапии. Кроме того, аутореактивные Т-лимфоциты, имевшие до трансплантации Th1 фенотип, после трансплантации начинают экспрессировать IL-10 и фактор транскрипции GATA-3, что характерно для иммунных

клеток в состоянии индуцированного покоя - иммунологической толерантности. Таким образом, терапевтический эффект иммуноаблативной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток реализуется по нескольким механизмам. Основная часть аутореактивных Т-лимфоцитов уничтожается под действием химиопрепаратов. Активность остаточных патологических клеток подавляется регуляторными Т-лимфоцитами, численность которых восстанавливается в процессе "перезапуска" иммунной системы с помощью пересаженных кроветворных стволовых клеток.

КОНЦЕПЦИЯ ИММУНОАБЛАТИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТЕЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об эффективности иммуноаблативной терапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях. Тем не менее, до настоящего времени в научном сообществе нет единой точки зрения по многим вопросам. Среди нерешенных вопросов можно выделить следующие:

- Показания
- Методы трансплантации
- Режимы кондиционирования
- Необходимость деплеции Т-лимфоцитов
- Критерии оценки эффективности
- Сравнение с традиционными программами лечения
- Фармакоэкономическое обоснование.

Разработка принципиально новой стратегии терапии большой группы заболеваний, относящихся к различным разделам внутренней медицины, связана с рядом известных сложностей и предполагает проведение систематизации основных положений и понятий, определение целей, задач, методов и приоритетов в ее развитии.

В Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова разработана концепция иммуноаблативной терапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях. Основные положения концепции представлены на рисунке 1.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Содержание метода
- Основные показания
- Методика проведения трансплантации
- Алгоритм
- Направление дальнейших исследований.

Рис. 1 Концепция иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при аутоиммунных заболеваниях.

Содержание метода иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при аутоиммунных заболеваниях

Главная патогенетическая задача иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при АИЗ, уничтожение пула аутореактивных лимфоцитов и их предшественников, может быть достигнута различными путями, содержание которых зависит от избранного варианта лечения. Основные программы представлены на рисунке 2.

СОДЕРЖАНИЕ МЕТОДА

1	Миело/иммуноаблативная терапия + аллогенная ТКСК
2	Миело/иммуноаблативная терапия + аутологичная ТКСК
3	Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия + аллогенная ТКСК
4	Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия + аутологичная ТКСК
5	Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия + КСФ

Рис. 2 Основные варианты иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при аутоиммунных заболеваниях.

Миело/иммуноаблативная терапия с аллогенной трансплантацией КСК предполагает кондиционирование мегадозами цитостатических препаратов с последующей аллогенной трансплантацией КСК, репрограммированием кроветворной и иммунной системы реципиента.

Миело/иммуноаблативная терапия с аутологичной трансплантацией КСК предполагает кондиционирование мегадозами цитостатических препаратов с последующей аутологичной трансплантацией КСК, реконструкцией кроветворной и репрограммированием иммунной системы реципиента.

Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия с аллогенной трансплантацией КСК предполагает кондиционирование высокими дозами цитостатических препаратов с последующей аллогенной трансплантацией КСК, репрограммированием кроветворной и иммунной системы реципиента.

Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия с аутологичной трансплантацией КСК предполагает кондиционирование высокими дозами цитостатических препаратов с последующей аутологичной трансплантацией КСК, реконструкцией кроветворной и репрограммированием иммунной системы реципиента.

Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия + КСФ предполагает интенсивную цитостатическую терапию в комбинации с КСФ и последующей реконструкцией кроветворной и репрограммированием иммунной системы реципиента.

Основные показания к применению иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при аутоиммунных заболеваниях

Окончательный ответ по поводу абсолютных и относительных показаний для иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при АИЗ будет дан после завершения многоцентровых рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме. Тем не менее, общие показания для применения метода могут быть сформулированы сегодня. Они приведены на рисунке 3.

ПОКАЗАНИЯ

■ Быстро прогрессирующее течение заболевания
■ Первичная химиорезистентность
■ Вторичная химиорезистентность
■ Высокая вероятность ранней инвалидизации больного

Рис. 3 Показания к проведению иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при аутоиммунных заболеваниях.

Очевидно, что иммуноаблативная терапия с трансплантацией КСК - это метод лечения, предназначенный в первую очередь для системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся агрессивным типом течения с первичной или вторичной резистентностью к традиционным методам противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Для этой группы АИЗ иммуноаблативная терапия с трансплантацией КСК является единственным видом лечения, позволяющим добиться устойчивой ремиссии в течении заболевания. Иммуноаблативная терапия также может рассматриваться как программа выбора при заболеваниях, сопровождающихся неизбежной тяжелой инвалидизацией больного, таких как рассеянный склероз.

Сроки проведения трансплантации КСК при аутоиммунных заболеваниях

В рамках нашей концепции выделено 4 вида трансплантаций в зависимости от целей операции, времени ее проведения, характера патологического процесса и степени инвалидизации больного в момент проведения трансплантации. Классификация видов трансплантаций КСК, применяемых при АИЗ, представлена на рисунке 4.

ВИДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ

■ Ранняя трансплантация
■ Этапная трансплантация
■ Трансплантация спасения
■ Отсроченная трансплантация

Рис. 4 Виды трансплантаций стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях.

РАННЯЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Цели

А. Патогенетическая - предупредить развитие необратимых изменений в органах и тканях в результате иммунопатологического процесса.

Б. Конечная - увеличить продолжительность жизни (при АИЗ, сокращающих продолжительность жизни) и сохранить качество жизни больного на максимально возможном уровне, предотвратить формирование его инвалидизации.

Время проведения операции

Проводится в дебюте заболевания при наличии неблагоприятных прогностических факторов в отношении химиорезистентности или тяжелой инвалидизации больного.



ЭТАПНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Цели

А. Патогенетическая - остановить прогрессирование заболевания на фоне самоподдерживающегося иммунопатологического процесса, имеющихся очагов необратимых изменений и частично утраченных функций, предупредить появление новых очагов поражения.

Б. Конечная - увеличить продолжительность жизни (при АИЗ, сокращающих продолжительность жизни) и улучшить качество жизни больного, предупредить углубление инвалидизации пациента.

Время проведения операции

Проводится при выходе заболевания из-под контроля традиционных методов лечения, формировании вторичной химиорезистентности.



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СПАСЕНИЯ

Цели

А. Патогенетическая - остановить прогрессирование заболевания на фоне большого количества очагов необратимых изменений и существенно нарушенных функций, предупредить появление новых очагов поражения.

Б. Конечная - сохранить качество жизни больного на максимально возможном уровне, предотвратить формирование критической инвалидизации пациента.

Время проведения операции

Проводится в далеко зашедшей стадии заболевания при высокой активности иммунопатологического процесса, быстром прогрессировании инвалидизации больного.

Примечание

Решение вопроса о проведении трансплантации спасения является наиболее сложной профессиональной и этической проблемой, требует глубокого анализа клинических, психологических и юридических аспектов ситуации.

ОТСРОЧЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Цель

Заготовка стволовых кроветворных клеток в дебюте заболевания для последующего их применения на этапе выхода патологического процесса из-под контроля традиционных методов лечения.

Время заготовки КСК

В ранней стадии заболевания.

Примечание

Гибкий подход, ориентированный на особенности течения заболевания.

Методика проведения трансплантации КСК при аутоиммунных заболеваниях

Схема проведения трансплантации КСК при АИЗ традиционна и варьирует только в отношении проведения деплеции Т-лимфоцитов *in vitro* или *in vivo*. Обсуждаются также различные режимы кондиционирования, однако, убедительных данных о преимуществах какого-либо из них нет. Схема трансплантации КСК представлена на рисунке 5.

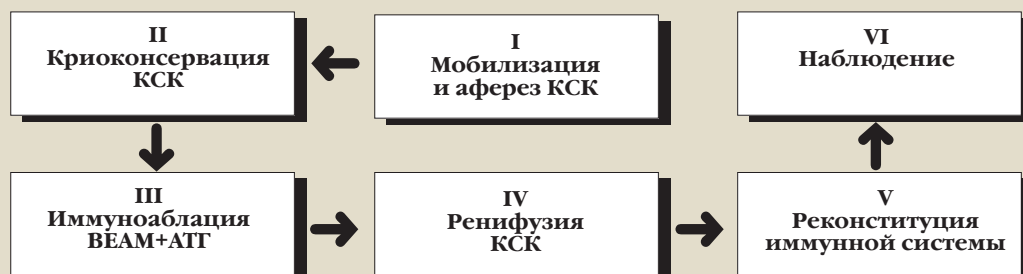


Рис. 5. Схема иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при аутоиммунных заболеваниях.

Алгоритм иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при аутоиммунных заболеваниях

Реализация алгоритма иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК предполагает наличие трех последовательных этапов, содержание которых может изменяться в зависимости от вида заболевания. Содержание алгоритма представлено на рисунке 6.

Основной задачей 1-го этапа трансплантации является остановка или замедление прогрессирования иммуновоспалительного процесса. Реализация этой задачи обеспечивается применением иммуноаблативной терапии. На 2-м и 3-м этапах в различные сроки после операции решаются вопросы ранней и поздней посттрансплантационной реабилитации (ПТР), включающие широкий круг мероприятий, касающихся физического, психологического и социального функционирования больного. Программы реабилитации разрабатывают с учетом индивидуальных особенностей пациента.

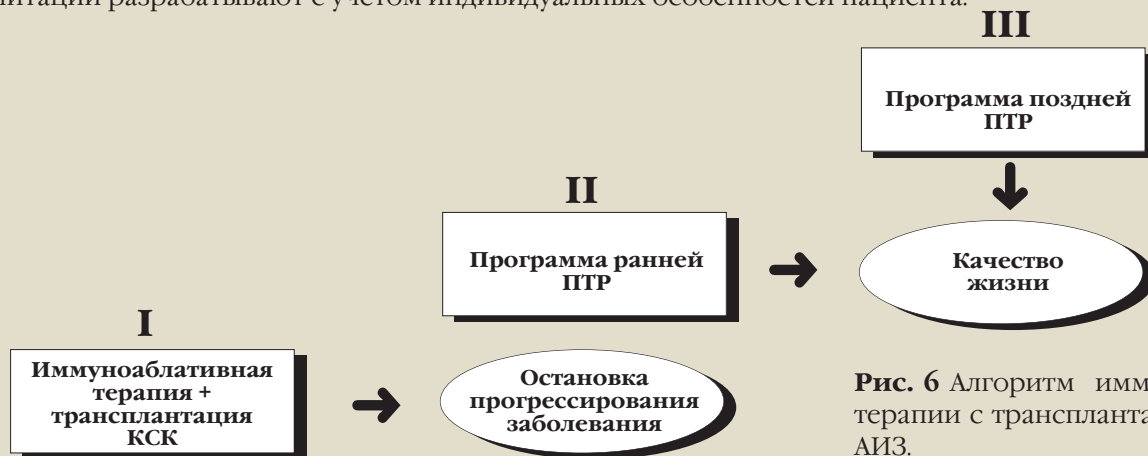


Рис. 6 Алгоритм иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при АИЗ.

Результаты трансплантации кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе

С 1997 года в мире было выполнено не более 400 трансплантаций стволовых кроветворных клеток пациентам с РС. Из 280 больных РС, внесенных в регистр EBMT, у 78% после трансплантации наблюдалось устойчивое улучшение или стабилизация в течении заболевания. Следует отметить, что в этом ретроспективном исследовании большинство пациентов имело тяжелые формы РС, не отвечавшего на стандартные методы лечения. Похожие результаты были достигнуты в 5 исследованиях, проведенных в США.



В 2003 г. на базе Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова была создана Российская кооперативная группа клеточной терапии (РКГКТ), объединившая специалистов из различных медицинских и научных учреждений страны в рамках программы трансплантации КСК при АИЗ.

В настоящее время в регистр РКГКТ включены 50 пациентов с различными формами рассеянного склероза после трансплантации КСК (Таблица 1). Всем больным была выполнена аутологичная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток по протоколу EBMT.

Больные проходили неврологическое обследование, включающее определение индекса EDSS, МРТ головного и спинного мозга и оценку параметров качества жизни до трансплантации КСК, при выписке, через 3, 6, 9 и 12 месяцев после трансплантации, в дальнейшем - каждые 6 месяцев.

У всех пациентов отмечалась неэффективность проводимой ранее терапии: глюкокортикоидов, АКТТ, азатиоприна, митоксантрона, ИФН, такролимуса, иммуноглобулинов, гипербарической оксигенации, плазмафереза.

27 пациентам была проведена этапная трансплантация, определяемая как трансплантация при EDSS от 3.5 до 6.5. Трем больным была выполнена трансплантация спасения (EDSS 7.0-8.5) и 11 пациентам - ранняя трансплантация (EDSS 1.0-3.0).

При проведении трансплантации не было зарегистрировано летальных исходов, связанных с операцией, а также тяжелых непрогнозируемых осложнений.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных рассеянным склерозом

Показатель	Значение
Число пациентов	50
Средний возраст (в годах)	32
Число пациентов с различными формами заболевания:	
Вторично-прогрессирующая	25
Прогрессирующе-ремиттирующая	1
Первично-прогрессирующая	10
Рецидивирующе-ремиттирующая	14
Длительность заболевания в годах (медиана)	7.0 (0.5-30)
Степень выраженности неврологических нарушений в единицах EDSS (медиана)	6.0 (1.5-8.0)

В анализ клинической эффективности был включен 41 пациент со сроками наблюдения более 3 месяцев после трансплантации (Таблица 2). Средний период наблюдения в этой группе составил 18 месяцев. У всех пациентов был зарегистрирован клинический ответ на терапию. У 15 больных (36.6 %) была отмечена стабилизация в течении заболевания. У 2-х пациентов этой группы после 18 месяцев стабилизации появились признаки прогрессирования РС.

У 26 пациентов (63.4 %) наблюдалось уменьшение выраженности неврологических нарушений, по меньшей мере, на 0.5 балла по шкале EDSS по сравнению с исходным состоянием, что соответствует клиническому улучшению по критериям EBMT. У 2-х пациентов через 1 и 2.5 года после трансплантации развился рецидив. Анализ динамики состояния больных в группе с клиническим улучшением после трансплантации КСК позволил установить ряд существенных фактов. У больных с выраженным и длительно существующим неврологическим дефицитом с помощью иммуноаблативной терапии и трансплантации КСК удастся преодолеть резистентность к традиционной иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии и добиться не только прекращения прогрессирования заболевания, но и существенного улучшения неврологического статуса и субъективного состояния больного. Первые позитивные изменения у большинства больных регистрируются в течение 1-3 месяцев после трансплантации, реже в интервале 3-6 месяцев. Интересной является тенденция, получившая название лонгитюдной неврологической реконституции, заключающаяся в постепенном уменьшении выраженности неврологического дефицита, иногда с полным его исчезновением через несколько лет после трансплантации. До настоящего времени не вполне понятны все биологические механизмы подобного улучшения. Среди гипотез, объясняющих этот феномен: восстановление иммунологической толерантности к аутоантигенам, ремиелинизация, реализация пластических свойств КСК при взаимодействии со стромой ткани головного и спинного мозга.

В целом, 6-летняя выживаемость без прогрессирования после трансплантации составила 72%. Следует подчеркнуть, что все пациенты, у которых после трансплантации КСК был зарегистрирован клинический ответ, более не получали никакой терапии по поводу РС на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 2. Клиническая эффективность трансплантации КСК при рассеянном склерозе

Клинический ответ на терапию (критерии ЕВМТ)	41/41 (100%)
Улучшение после трансплантации КСК	26/41 (63.4%)
Прогрессирование после улучшения	2/26 (7.6%)
Стабилизация	15/41 (36.6%)
Прогрессирование после стабилизации	2/15 (13.3%)

Мониторинг качества жизни проводили у 23 больных, включенных в исследование. У 21 (91.3%) из них наблюдали улучшение качества жизни через 6 месяцев после трансплантации (опросники - FACT-BMT и FAMS). У пациентов, заболевание которых не прогрессировало, улучшение показателей качества жизни сохранялось в течение всего периода наблюдения.

На рисунке 7 представлены профили качества жизни двух больных РС в различные сроки после трансплантации.

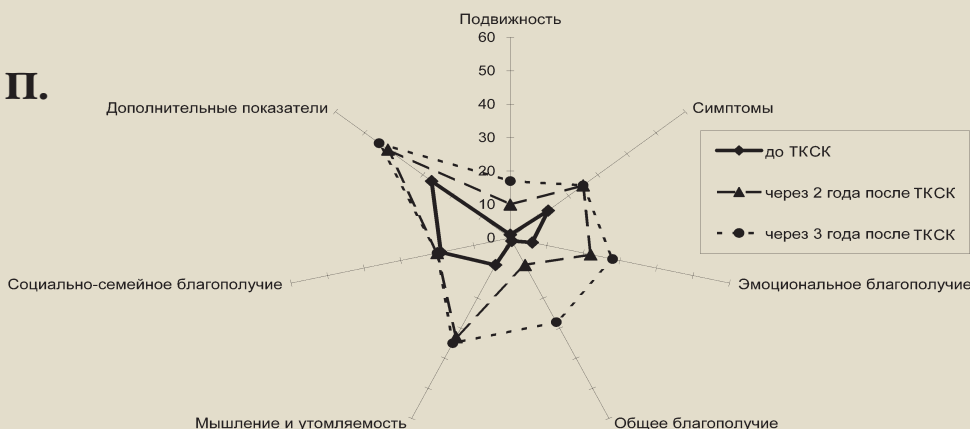
Первой пациентке (Ш., 20-летней женщине с прогрессирующе-рецидивирующим РС), была проведена этапная трансплантация. У второй пациентки (П., 49-летней женщины с первично-прогрессирующим РС) была предпринята трансплантация спасения. Параметры качества жизни обеих пациенток значительно улучшились после трансплантации. Особый интерес представляют результаты 6.5-летнего наблюдения за пациенткой Ш., которой была проведена этапная трансплантация. Ее профиль качества жизни претерпел значительную положительную динамику в течение 6 месяцев после трансплантации, и впоследствии наблюдалось его дальнейшее улучшение. Наиболее впечатляющим было улучшение параметров качества жизни пациентки П. До трансплантации ее профиль качества жизни был сильно сжат и деформирован, отражая глубокую степень инвалидизации. После трансплантации эти патологические изменения подверглись обратному развитию. Уже через 1 год после трансплантации КСК параметры качества жизни у этой больной были значительно лучше, чем до операции.

Ш.



Рис. 7. Профили качества жизни больных в различные сроки после трансплантации КСК (опросник FAMS).

П.



В целом, исследования показывают, что трансплантация КСК более эффективна у молодых пациентов с быстро прогрессирующим течением РС в ранних его стадиях, когда основным патогенетическим механизмом заболевания является аутоиммунное воспаление. Иммуноаблативная терапия ведет к уничтожению аутоиммунных клонов Т-лимфоцитов, являющихся ключевым звеном патогенеза АИЗ. Транспланта-

ция КСК позволяет в кратчайшие сроки восстановить иммунную систему, которая приобретает толерантность к аутоантигенам. При длительном течении РС в патогенезе преобладают нейродегенеративные процессы, при которых иммуноаблативная терапия с трансплантацией КСК оказывает менее выраженный эффект.

Перспективы развития концепции иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при аутоиммунных заболеваниях

Метод иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК при АИЗ проходит в настоящее время клинические исследования в ряде стран Европы и Северной Америки. Изучается эффективность данного подхода при рассеянном склерозе, системной склеродермии, ревматоидном артрите, болезни Крона и других аутоиммунных заболеваниях. Большинство исследований, посвященных оценке эффективности трансплантации КСК при АИЗ, еще не завершены. Тем не менее, предварительные данные и результаты экспериментальных исследований позволяют наметить дизайн ряда будущих проектов. Наиболее перспективные варианты трансплантации КСК при АИЗ представлены на рисунке 8.

ПЕРСПЕКТИВЫ

1.	Ранняя трансплантация КСК
2.	Немиелоаблативная аутологичная трансплантация КСК
3.	Тандемная немиелоаблативная аутологичная трансплантация КСК
4.	Немиелоаблативная аллогенная трансплантация КСК
5.	Тандемная немиелоаблативная Ау ТКСК + АлТКСК
6.	Иммуноаблативная терапия + КСФ
7.	Отсроченная аутологичная трансплантация КСК

Рис. 8. Перспективы развития метода иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК.

Для группы аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся неизбежной тяжелой инвалидизацией больных (рассеянный склероз, системная склеродермия и др.), одной из многообещающих стратегий является проведение ранней иммуноаблативной терапии с трансплантацией КСК с целью обеспечения контроля над иммунопатологическим процессом на этапе отсутствия необратимых изменений в органах и тканях. На сегодняшний день - это единственный подход, дающий шанс на остановку прогрессирования заболевания и, соответственно, на увеличение продолжительности и качества жизни больного.

Большой интерес представляют программы трансплантации с применением немиелоаблативных режимов кондиционирования. Они снижают вероятность посттрансплантационных осложнений и расширяют перечень показаний за счет включения в список кандидатов на трансплантацию больных с плохим общесоматическим статусом. Перспективными могут оказаться тандемные трансплантации, включающие применение аутологичных и аллогенных стволовых кроветворных клеток.

Различные модификации аллогенной трансплантации, несомненно, являются наиболее радикальным методом терапии аутоиммунных заболеваний, потенциально способным привести больного к полному излечению, хотя реализация больших терапевтических возможностей аллогенной трансплантации КСК сдерживается высоким уровнем летальности, связанной с трансплантацией.

Весьма перспективной является технология иммуноаблативной терапии в комбинации с назначением КСФ. Позволяя добиться иммуноаблативного эффекта, вполне сравнимого с эффектом аутологичной трансплантации КСК, этот подход лишен известных сложностей и недостатков, связанных с трансплантацией.

В ближайшем будущем в терапии АИЗ возможны комбинации трансплантации КСК с использованием моноклональных антител и антицитокиновых препаратов. В экспериментах изучается возможность использования регуляторных Т-лимфоцитов для подавления иммунопатологического процесса. Кроме того, возможно применение методов генотерапии для лечения АИЗ. Примерами таких подходов являются введение в очаг аутоиммунного воспаления Т-лимфоцитов, дендритных клеток или мезенхимальных стволовых клеток, которые экспрессируют противовоспалительные цитокины. Использование генетически модифицированных клеточных препаратов позволяет длительно поддерживать высокую локальную концентрацию этих молекул и в то же время избежать побочных эффектов их системного назначения.

Концепция иммуноаблативной терапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток открывает большие возможности для интеграции специалистов, занимающихся разработкой новых методов лечения аутоиммунных заболеваний, определяет основные направления исследований в данной области, соединяет преимущества новейших лечебных технологий с прекрасной традицией отечественной клинической школы, сформулированной С.П. Боткиным, - "лечить не болезнь, а больного".

О культивировании in vitro соединительной
ткани взрослых млекопитающих.

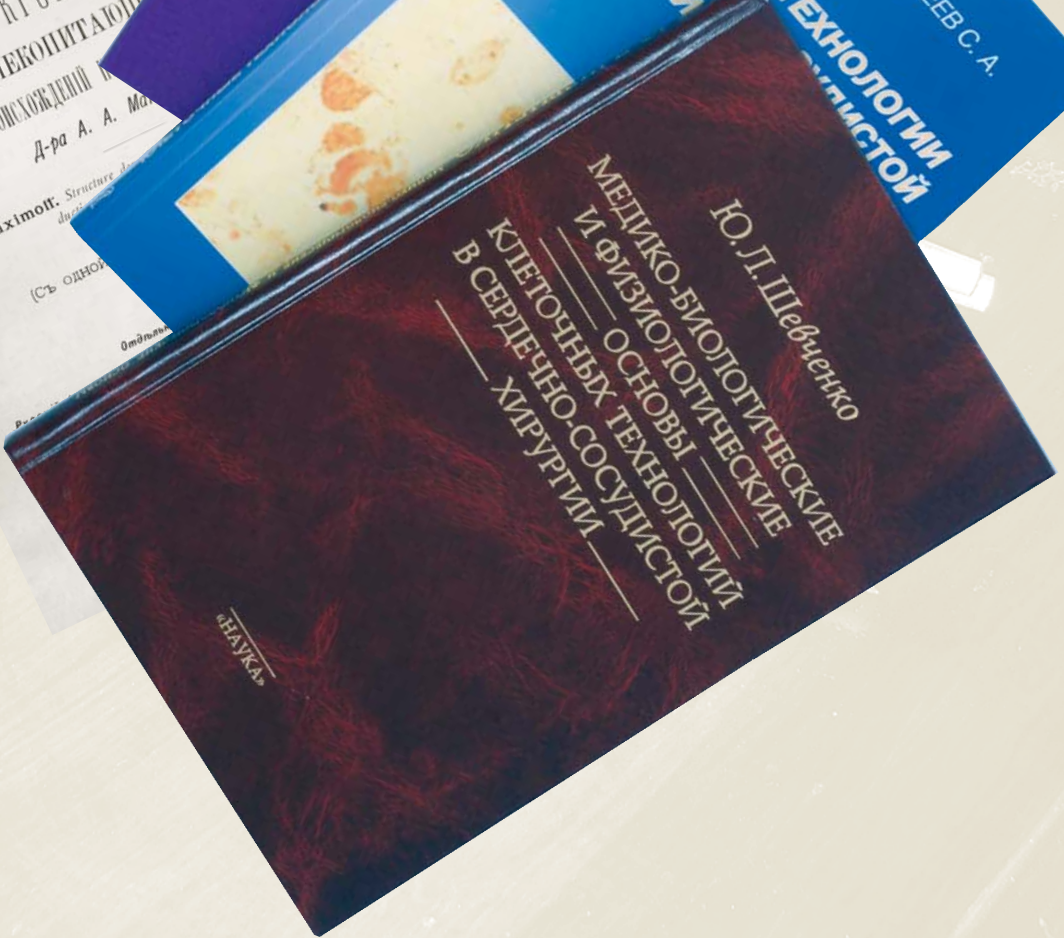
А. Максимов.
Профессор Императорской Военно-Медицинской Академии.

1. Вступление и литература.

Идея о возможности научения живых элементов
многоклеточного организма in vitro поставлена, в
искусственных условиях, как известно, впервые была
успешно применена для экспериментальных биологиче-
ских исследований в 1877 г. Загмь, в те-
чение последних 5 лет, целый ряд исследователей, с
Cargel и Burrows во главе (7-15, 4, 5), усиленно разра-
батывают эту тему. В настоящее время в научной литерату-
ре выпало на долю
клетки гбд
клетки у
ни б
го х

А. Максимов,
Ординарный профессор Императорской Военно-Медицинской Академии.

ОСНОВЫ ГИСТОЛОГИИ





*Я бескорыстно посвятил
всю свою жизнь служению
истине и Отечеству*

Н.И. Пурогов