

Ю. В. Московских
**ВЛИЯНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ТЕЧЕНИЕ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

*Научный руководитель канд. мед. наук, доц. А. В. Борисов
Кафедра нервных и нейрохирургических болезней,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Резюме. В данной работе оценивалось влияние аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на клинические и визуализационные характеристики рассеянного склероза в отдаленный период наблюдения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, трансплантация стволовых клеток, EDSS.

Resume. The present paper evaluated the effect of autologous mesenchymal stem cell transplantation on clinical manifestations and visualization of patients with multiple sclerosis, within a long period of observation.

Keywords: multiple sclerosis, stem cell transplantation, EDSS.

Актуальность. Существует полиэтиологическая инфекционно-аллергическая концепция возникновения и развития рассеянного склероза, согласно которой в процессе демиелинизации аксонов ведущая роль отдается аутоиммунным механизмам [1; 3]. По имеющимся данным, мезенхимальные стволовые клетки могут мигрировать в область бляшек РС и способствовать локальному нейрогенезу и восстановлению поврежденного миелина [4]. Показано, что они также обладают иммуномодулирующей активностью, включая системную и локальную супрессию миелин-реактивных аутоиммунных лимфоцитов [2]. Таким образом, перспективным представляется применение аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (АуТМСК).

Цель: оценить отдаленные результаты аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с рассеянным склерозом за 2-летний период.

Задачи:

1. Проанализировать выраженность инвалидизации по шкале EDSS у пациентов после АуТМСК, по сравнению с пациентами, лечение которых проводилось по традиционным протоколам.
2. Сравнить динамику обострений у пациентов с РС после проведения АуТМСК и после стандартной терапии.
3. Оценить влияние проведения АуТМСК у пациентов с РС на некоторые визуализационные паттерны.

Материал и методы. Дизайн – ретропроспективное, когортное, лонгитюдное, открытое исследование на базе УЗ «9 ГКБ» г. Минска. Методы исследования: неврологическое исследование с использованием шкалы оценки выраженности инвалидизации EDSS; МРТ головного мозга с применением гадолиаида (Омнискан). Объектом исследования являлись 22 пациента с РС. Было сформировано 2 группы:

- исследуемая группа (ИГ) – пациенты, которым проводилась АуТМСК;
- контрольная группа (КГ) – пациенты с РС, которым проводилась нейрометаболическая и симптоматическая терапия, при обострениях применялись кортикостероидные препараты; трансплантация СК не использовалась.

Все пациенты сопоставимы по клинико-демографической характеристике (таблица 1).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов ИГ и КГ (n=22)

Оцениваемый параметр		ИГ	КГ
Количество пациентов		10	12
Пол, ж/м		5/5	7/5
Возраст, лет ¹		33,0±5,4	40,9±5,1
Форма РС (n/%)	Рецидивно-ремиттирующая	10 (100%)	10 (83,3%)
	Прогрессиентно-ремиттирующая	-	2 (16,7%)
Длительность заболевания, лет ¹		4,3±3,5	3,1±1,3
EDSS на этапе скрининга, баллы ²		2,75 [2,0; 3,0]	2,75 [2,5; 3,5]
Количество обострений за год до АуТМСК ²		1 [1; 1]	3 [2; 3]
Количество пациентов с активными очагами на МРТ на этапе скрининга ²		0 [0; 2]	2 [1;4]
Количество пассажей МСК костного мозга ²		2 [2; 2]	-
Количество трансплантированных МСК, млн кл/кг ¹		1,64±0,71	-
Продолжительность периода наблюдения, месяцы ¹		26,8±5,8	21,8±4,0

Примечание: ¹ $M \pm tm_M$; ² Me [межквартильный интервал].

В ходе работы для оценки выраженности инвалидизации пациентов с РС использовалась шкала EDSS, которая позволяет оценить степень инвалидизации по 7 функциональным системам (ФС), при этом изучалось состояние зрительной функции, ствола мозга, пирамидной системы, мозжечка, чувствительности, функции органов малого таза, когнитивных функций.

Для оценки влияния проведения АуТМСК на некоторые визуализационные паттерны РС была использована МРТ с применением парамагнетика (препарат «Омнискан») для выявления острых очагов демиелинизации.

При статистической обработке полученных данных применялись пакет статистических методик «Статистика 8.0» и «Stats Calculator». В процессе работы для оценки нормальности распределения признаков использовался критерий Шапиро-Уилка, а также применялись некоторые непараметрические методы для нахождения достоверных различий между сравниваемыми группами:

- а) критерий Манна-Уитни (две независимые группы);
- б) критерий Уилкоксона (одна группа до и после лечения);
- в) точный критерий Фишера (для анализа таблиц сопряженности при небольшом количестве наблюдений).

Во всех случаях результаты принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ИГ неврологический дефицит остался

прежним у 4 человек (40,0%), у 5 (50,0%) увеличился на 0,5 баллов и у 1 (10,0%) уменьшился на 0,5 баллов; в КГ не изменился у 1 (8,3%), увеличился на 0,5 и более баллов у 11 человек (91,7%) (рисунок 1).

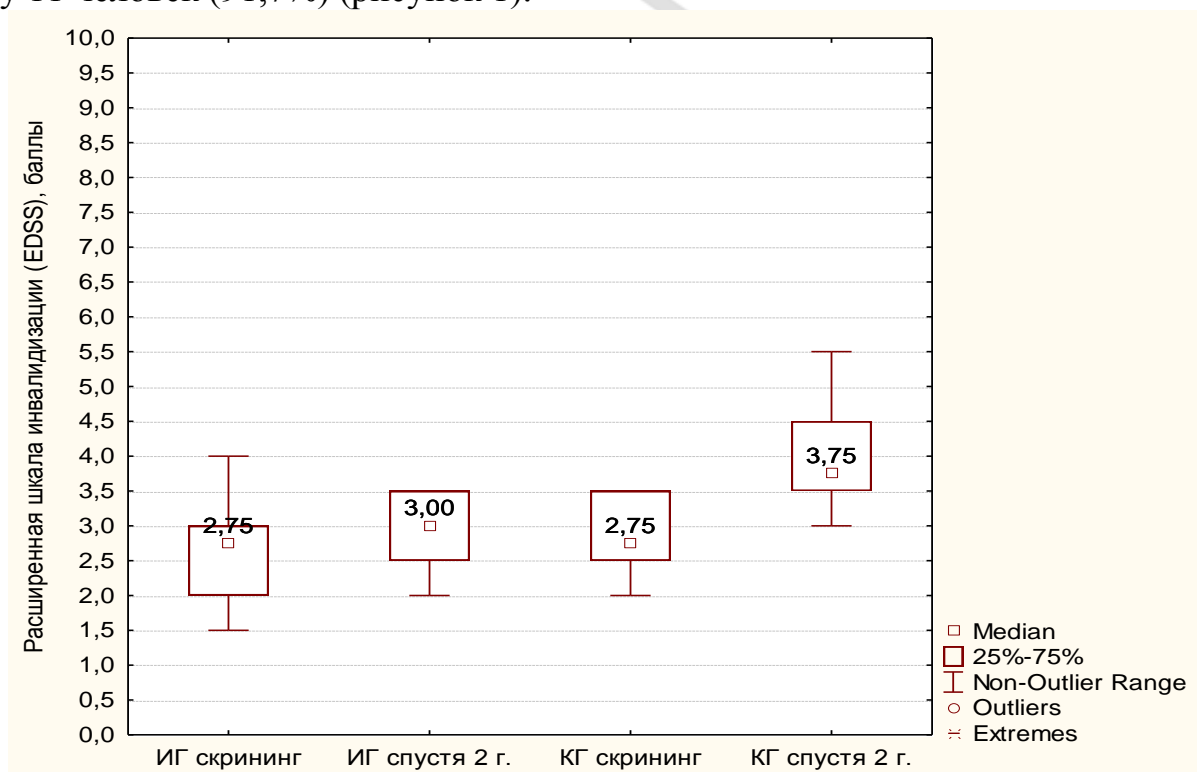


Рисунок 1 – Изменение неврологического статуса пациентов с РС в ИГ (n=10) и КГ (n=12)

При исследовании неврологического статуса пациентов ИГ по шкале EDSS до АуТМСК и через $26,8 \pm 5,8$ месяцев статистически значимое различие не определялось (Wilcoxon=1,47, $p=0,14$), в то время как у пациентов КГ через $21,8 \pm 4,0$ наблюдалось нарастание неврологического дефицита (Wilcoxon=2,67, $p=0,008$).

Анализ результатов исследования показал, что у пациентов с РС, которым проводилась АуТМСК, через 2 года наблюдения выраженность инвалидизации по шкале EDSS статистически достоверно меньше, чем среди пациентов КГ, проходивших терапию по традиционным протоколам (Fisher exact $p=0,043$, one-tailed) (таблица 2).

Таблица 2. Динамика оценки неврологического статуса по шкале EDSS пациентов с РС, включенных в исследование, за 2-хлетний период наблюдения (n=22)

Группы	Увеличение неврологического дефицита		Всего
	$\leq 0,5$ балла	$> 0,5$ балла	
ИГ	5 (50,0%)	5 (50,0%)	10 (100,0%)
КГ	1 (8,3%)	11 (91,7%)	12 (100,0%)
Всего	6 (27,3%)	16 (72,7%)	22 (100,0%)

Относительный риск увеличения неврологического дефицита более чем на 0,5 баллов после проведения АуТМСК по сравнению с использованием нейрометаболической терапии, равен 0,545 (95% ДИ 0,275-1,080). Таким образом, относительный риск нарастания неврологического дефицита более чем на 0,5 баллов по шкале EDSS в 1,83 раза (95% ДИ 0,92-3,82) выше у пациентов, лечение которых проводилось по стандартным протоколам, чем у пациентов после трансплантации СК.

Абсолютное снижение риска ухудшения неврологического статуса в условиях применения АуТМСК составляет 41,7% (95% ДИ 4,8-78,6%).

Число пациентов, которых необходимо подвергнуть лечению (ЧПЛП) с использованием АуТМСК для предотвращения одного дополнительного случая увеличения неврологического дефицита более 0,5 баллов, составляет 2 (95% ДИ 1-21).

Шанс ухудшения неврологического статуса более чем на 0,5 баллов при АуТМСК составляет 0,091 (95% ДИ 0,007-1,14) от шансов ухудшения на фоне лечения по стандартным протоколам.

В ИГ частота эксацербаций за 2 года после АуТМСК составляет 0,5 [0,0;1,0], в КГ – 3,0 [2,0;3,0]. Таким образом, у пациентов ИГ обострения заболевания наблюдались реже, чем у больных КГ (Mann-Whitney=-3,73, p=0,0002) (таблица 3).

Таблица 3. Количество эксацербаций у пациентов ИГ и КГ за 2-хлетний период наблюдений (Fisher exact p=0,043)

Группы	Количество эксацербаций		Всего
	нет	≥1	
ИГ	5 (50,0%)	5 (50,0%)	10 (100,0%)
КГ	0 (0,0%)	12 (100,0%)	12 (100,0%)
Всего	5 (22,7%)	17 (77,3%)	22 (100,0%)

При оценке влияния АуТМСК, проведенной 2 года назад, на возникновение активных очагов по данным МРТ с применением препарата «Омнискан» (гадодиамид) находим статистически значимые различия между ИГ и КГ (Fisher exact p=0,0083, two-tailed), что свидетельствует об эффективности АуТМСК (таблица 4).

Таблица 4. Анализ наличия активных очагов по данным МРТ у пациентов ИГ и КГ на данный момент времени (n=22)

Группы	Активные очаги		Всего
	выявлены	не выявлены	
ИГ	2 (20,0%)	8 (80,0%)	10 (100,0%)
КГ	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12 (100,0%)

Всего	12 (54,5%)	10 (45,5%)	22 (100,0%)
--------------	------------	------------	-------------

Относительный риск возникновения активных очагов после проведения АуТМСК по сравнению с применением лечения по традиционным протоколам, равен 0,240 (95% ДИ 0,063-0,920). Следовательно, относительный риск появления активных очагов после проведения АуТМСК в 4,167 раза (95% ДИ 1,087-15,873) ниже, чем при использовании стандартной терапии.

Относительный шанс возникновения активных очагов после АуТМСК составил 0,05 (95% ДИ 0,005-0,501) от шансов появления очагов на фоне применения нейрометаболической терапии.

Абсолютное увеличение пользы применения АуТМСК составляет 63,3% (95% ДИ 28,7-97,9%) по сравнению с лечением по стандартным протоколам.

Число пациентов, которых необходимо подвергнуть лечению (ЧПЛП) с использованием АуТМСК для предотвращения одного дополнительного случая возникновения активных очагов, составляет 2 (95% ДИ 1-4).

Выводы:

1. Анализ динамики неврологического статуса за 2-хлетний период наблюдения у пациентов после применения трансплантации МСК показывает стабилизацию процесса. При этом риск увеличения неврологического дефицита более чем на 0,5 баллов по шкале EDSS в 1,83 раза (95% ДИ 0,92-3,82) выше у пациентов, лечение которых соответствует стандартным протоколам, чем у пациентов после трансплантации СК.

2. Оценка динамики обострений у пациентов с РС показывает сокращение частоты эксацербаций после АуТМСК по сравнению с пациентами, в лечении которых применялась нейрометаболическая терапия (Mann-Whitney=-3,73, p=0,0002).

3. Риск появления активных очагов после проведения АуТМСК в 4,167 раза (95% ДИ 1,087-15,873) ниже, чем при использовании стандартной терапии.

I. V. Moskovskikh

THE EFFECT OF AUTOLOGOUS MESENCHYMAL STEM CELL TRANSPLANTATION ON THE RUN OF MULTIPLE SCLEROSIS

Tutor Assistant Professor A. V. Borisov

Department of Nervous and Neurosurgical Diseases,

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Шмидт, Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно; под ред. Т. Е. Шмидта. – М.: Медицина, 2003. – 168 с.
2. Aggarwal, S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses / S. Aggarwal, M. Pittenger // Blood. – 2005. – Vol. 105, N 4. – P. 1815-1822.
3. O'Connor, P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview / P.

O'Connor // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 1-33.

4. Payne, N. The promise of stem cell and regenerative therapies for multiple sclerosis / N. Payne, C. Siatskas, C.C.A. Bernard // Journal of Autoimmunity. – 2008. – Vol. 31. – P. 288–294.

Репозиторий БГМУ