

На правах рукописи

Котова Ольга Сергеевна

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ  
СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ  
СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Новосибирск – 2012

Диссертация выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
Демин Александр Аристархович

доктор медицинских наук, профессор  
Лисуков Игорь Андреевич

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
Шпагина Любовь Анатольевна

доктор медицинских наук  
Колесникова Ольга Петровна

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (Новосибирск)

Защита состоится «\_\_\_» февраля 2012 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 206.062.02 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «\_\_\_» января 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

В. П. Дробышева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Системная красная волчанка (СКВ) является тяжелым жизнеопасным заболеванием с общей 10-летней выживаемостью 85 % и 15-летней – 75 % [Ippolito A., Petri M., 2008]. Большие органые вовлечения и стойкая общая активность являются предикторами неблагоприятного исхода [Nossent J. et al., 2007]. Длительное иммуносупрессивное лечение сдерживает активность болезни у большинства больных, но оно связано со значительными лекарственными осложнениями [Iliei G.G. et al., 2001]. Итоговая долгосрочная цель – ремиссия без лечения или излечение до настоящего времени не достигнута. У части больных СКВ стандартная терапия, включающая глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты [Рекомендации Ассоциации ревматологов России, 2010], неэффективна, и эти больные имеют наибольший риск смерти от прогрессии заболевания, его осложнений и от нежелательных лекарственных реакций, а у 30 % больных, у которых первоначально достигается ремиссия, в дальнейшем развивается рецидив [EULAR, 2008]. Поэтому, для больных с наиболее тяжелой СКВ существует необходимость разработки более эффективного лечения с меньшими побочными эффектами. С этой целью изучается синхронизирующая терапия плазмаферезом и ЦФА [Демин А. А. и соавт., 1996], внедряются в практику биологические агенты [Dorner T., Goldenberg D. M., 2007], создаются новые, более эффективные и менее токсичные цитостатики, в частности, мофетила микофенолат [Moore R. A., Derre S., 2006]. Трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток была предложена как метод лечения, который может остановить аутоиммунный процесс и привести к устойчивой ремиссии [Marmont A. M., 1993]. После первого утверждения консенсуса в 1997 г. около 200 трансплантаций были проведены и зарегистрированы при СКВ [Лисуков И. А., Демин А. А., Козлов В. А., 2002; Lisukov I. A. et al., 2004; Tyndall A., 2009; Iliei G. G. et al., 2011]. Патогенетическая основа метода – «перепрограммирование» иммунной системы – уничтожение аутореактивной иммунологической памяти и восстановление толерантности к аутоантигенам

[Alexander T. et al., 2009]. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток (ВДИСТ с АТСКК) может стать методом выбора при неэффективности стандартной терапии СКВ. Однако отдаленные результаты лечения и его место в лечении СКВ еще не изучены, что и определило цель данного исследования.

**Цель исследования.** Оценить отдаленные результаты высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при резистентной системной красной волчанке.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить результаты лечения по влиянию на выживаемость и общую активность системной красной волчанки.
2. Определить динамику клинических проявлений болезни.
3. Определить динамику биологических маркеров болезни.
4. Оценить безопасность лечения.

**Научная новизна.** Впервые при исследовании отдаленных результатов выявлено преимущество высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток над стандартной иммуносупрессией у больных, резистентных к лечению СКВ. Определено уменьшение общей активности СКВ, оцениваемой по SLEDAI, в основной группе и отсутствие значимой динамики при продолжении стандартного лечения. Отмечена тенденция к увеличению выживаемости после аутотрансплантации стволовых кроветворных клеток по сравнению с продолжением стандартной иммуносупрессии. Выявлено, что трансплантация стволовых кроветворных клеток эффективнее стандартной терапии купирует клинические проявления СКВ. В отдаленном периоде после аутотрансплантации стволовых кроветворных клеток, в отличие от стандартной терапии, отмечена положительная динамика биомаркеров болезни (уменьшение частоты выявления антител к dsDNA, уменьшение СОЭ, стабилизация СКФ, нормализация мочевого осадка). В отличие от длительной стандартной иммуносупрессивной терапии трансплантация стволовых кроветворных клеток

в отдаленном периоде вызывала меньше нежелательных лекарственных реакций.

**Практическая значимость.** Практически значимым, по данным исследования отдалённых результатов, является выявленная возможность длительного контроля над резистентной СКВ (значительного уменьшения активности и даже полной ремиссии) высокодозной иммуносупрессивной терапией с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток. Тактика интенсификации лечения СКВ, в отличие от продолжения стандартной иммуносупрессивной терапии, снижает цитостатическую нагрузку на больных и более безопасна в отдаленном периоде. Вместе с тем, возможность рецидива болезни в отдалённом периоде определяет необходимость дальнейшего диспансерного наблюдения и поддерживающего лечения таких больных, согласно рекомендациям EULAR и Ассоциации ревматологов России для ведения больных с СКВ (2008 – 2010).

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. По отдаленным результатам высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток при резистентной СКВ эффективнее стандартной иммуносупрессии.

2. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток более существенно влияет на динамику клинических проявлений и биомаркеров СКВ, чем стандартная иммуносупрессия.

3. В отдаленном периоде высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток при резистентной СКВ меньше нежелательных последствий, чем при стандартной иммуносупрессии.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и одобрены на VII съезде научного общества нефрологов России (Москва, 2010), на конференции российского диализного общества (Новосибирск, 2009), на II съезде терапевтов Сибири и Дальнего востока (Новосибирск, 2010), на Конгрессе Европейской Антиревматической Лиги (Лондон, 2011).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в лечебную практику Гороской клинической больницы скорой медицинской помощи № 2 (Новосибирск), Городской клинической больницы № 11 (Новосибирск), клиники Научно-исследовательского института клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН (Новосибирск), в учебный процесс и научную работу кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии Новосибирского государственного медицинского университета.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 8 научных работ, из них 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных для публикаций основных результатов исследования.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 131 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания дизайна, характеристики больных и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников (13 отечественных и 186 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 34 рисунками и содержит 13 таблиц.

**Личный вклад автора.** Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и интерпретирован лично автором, а именно: осуществлено проспективное клинико-амбулаторное ведение 8 больных основной группы, 15 – контрольной, а также оценка отдаленных результатов лечения резистентной СКВ у всех больных.

#### **ДИЗАЙН. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ**

*Дизайн:* открытое многолетнее комбинированное (проспективное с ретроспективным фрагментом) одноцентровое клиническое исследование [по Власову В.В., 2005] (рис. 1.).

Первый этап – ретроспективное исследование данных медицинской документации (1998 – 2003), второй этап (2004 – 2009) – проспективное исследование, третий (2010) – итоговый анализ данных. Исследованы 13 больных СКВ, которым была проведена ВДИСТ с АТСКК (основная

группа). Контрольная группа – 15 больных СКВ (1996 – 2009) с неэффективной стандартной терапией, продолжавших лечение ГКС и цитостатиками.



**Рис. 1.** Дизайн исследования

Исследование проведено на кафедре госпитальной терапии и клинической фармакологии (зав. – проф. А.А. Демин) лечебного факультета, на клинических базах НГМУ: в отделении терапии МБУЗ НГКБСМП № 2, в отделении помощи больным острой почечной недостаточностью МБУЗ ГKB № 34 и в городском центре хронического гемодиализа (рук. – к.м.н. Л.М. Демина) МБУЗ ГKB №11. Морфологическая диагностика люпус-нефрита и почечная заместительная терапия – в МБУЗ ГKB № 34 и МБУЗ ГKB №11. Высокодозную иммуносупрессивную терапию с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток проводили в центре трансплантации костного мозга (рук. – проф. И.А. Лисуков) НИИ клинической иммунологии СО РАМН (директор – акад. РАМН, проф. В.А. Козлов) с 1998 г. по 2008 г.

*Первичные конечные точки* – показатели общей смертности, вторичные – показатели, отражающие облегчение клинических проявлений болезни, третичные – показатели, связанные с возможностью профилактики заболевания, биомаркеры: анти-dsDNA, сывороточный креатинин, СКФ, мочевого осадок, СОЭ. Диагноз СКВ считали достоверным на основании критериев ACR 1997 г. [Hochberg M. C., 1997]. Динамику активности СКВ определяли по индексу SLEDAI [Bombardier C., Gladman D., 1992], неэффективность стандартной иммуносупрессии – SLEDAI более 6 баллов при лечении ЦФА и ГКС люпус-нефрита более 6 мес., экстраренальных проявлений – более 3 мес., ремиссию – как SLEDAI менее 3 баллов, уменьшение активности – снижение SLEDAI более 3 баллов, без динамики (стабильное состояние) – изменение SLEDAI менее 3 баллов, прогрессирование (рецидив)– увеличение SLEDAI более 3 баллов. Краткосрочные результаты лечения оценивали через 1 мес., отдаленные – каждые 6 мес.

Критерии включения для ВДИСТ с АТСКК: достоверная СКВ, III и IV морфологический класс люпус нефрита (критерии International Society of Nephrology and Renal Pathology Society, 2003) [Weening J. J., 2004], вовлечение лёгких, ЦНС, васкулит и миозит, подтвержденные биопсией, аутоиммунные цитопении, тяжелый серозит, изъязвление кожи и слизистых,



антифосфолипидный синдром (критерии Саппоро, 2007) [Bobba R. S. et al., 2007], поддерживающая доза преднизолона более 20 мг/сут, резистентность к терапии, несмотря на ЦФА пульсы: люпус-нефрит в течение 6 мес. и более, внепочечное вовлечение в течение 3 мес. и более, консенсус ревматологов, нефрологов, гематологов, информированное согласие больных, одобрение локального этического комитета. Критерии исключения для ВДИСТ с АТСКК: застойная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, СКФ менее 50 мл/мин, активные инфекции на момент трансплантации, критическая стадия болезни, возраст более 60 лет.

*Характеристика больных* представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика больных с ВДИСТ + АТСКК и продолжавших стандартную терапию**

| Признак                                         | Основная группа<br>(n = 13) | Контрольная группа<br>(n = 15) | p    |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------|
| Исходная активность СКВ, медиана SLEDAI         | 17                          | 19                             | 0,7  |
| Нефрит, число больных                           | 13                          | 15                             | 1,0  |
| Нейролюпус, число больных                       | 1                           | 1                              | 1,0  |
| Продолжительность болезни до исследования, мес. | 56,5 ± 9,76                 | 60,2 ± 10,33                   | 0,9  |
| пол                                             | женщины                     | женщины                        | 1,0  |
| Возраст, медиана, лет                           | 26                          | 38                             | 0,06 |

Клинические проявления СКВ в основной группе: дерматит, фотодерматоз – 85 %, неэрозивный артрит – 92 %, полисерозит – 31 %, кардит, эндокардит – 23 %, пневмонит – 23 %, нейролюпус – 8 %, нефрит – 100 %, в контрольной группе: дерматит, фотодерматоз – 100 %, неэрозивный артрит – 87 %, полисерозит – 53 %, кардит, эндокардит – 50 %, пневмонит – 33 %, нейролюпус – 6 %, нефрит – 100 %. Длительность наблюдения после АТСКК 40,8 мес. ± 9,14 мес., длительность наблюдения за больными группы контроля 29,7 мес. ± 5,24 мес.

Режим мобилизации CD34+ клеток: ЦФА и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Источники CD34+ клеток: костный мозг – у 2,

периферическая кровь – у 11 больных. Режимы кондиционирования: ЦФА 120-130 мг/кг – у 11, BEAM – у 1, мелфалан + этопозид – у 1 больной. Доза CD 34+ клеток от 2,6 до 20,8 млн/кг.

На 2 этапе исследования лечение и обследование больных проводили по рекомендациям Ассоциации ревматологов России и EULAR (2008).

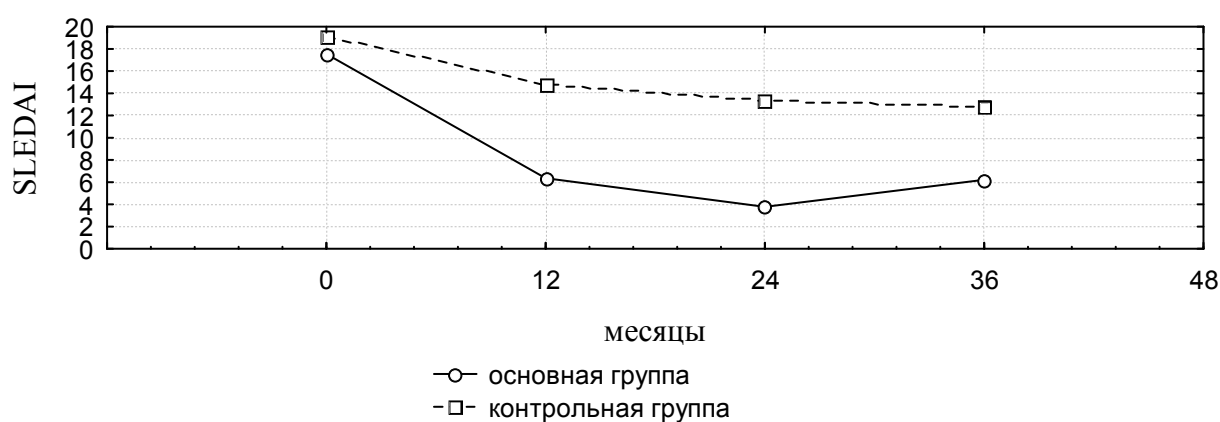
**Статистический анализ.** Общая и безрецидивная выживаемость определены методом Catler-Ederer и Kaplan-Meier. Для сравнения вероятности выживания двух групп использован логранговый критерий, для оценки количественных показателей двух связанных выборок – критерий Wilkockson, двух независимых выборок – U критерий Mann-Whitney и медианный критерий. При анализе качественных признаков определены их доли, для сравнения двух групп использован двусторонний точный критерий Fisher. Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде  $M \pm m$ , медиана, максимальное и минимальное значение (при несоответствии данных нормальному распределению). Статистическая обработка данных проведена с использованием программ «Statistica 6», «SPSS 12». Критический уровень значимости  $p = 0,05$ .

**Биоэтика.** Тема и текст информированного согласия прошли утверждение центрального (МЗСР РФ) и локальных этических комитетов Новосибирского государственного медицинского университета и НИИ Клинической иммунологии СО РАМН.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**Динамика общей активности СКВ.** Через 1 мес. после трансплантации SLEDAI снизился у 12 (92 %) больных до  $13,8 \pm 1,85$  ( $p = 0,002$ ). У 6 (46 %) больных наблюдали полную ремиссию, у 6 (46 %) – снижение активности болезни, у 1 больной (8 %) динамики не было. В группе больных, которые продолжали стандартное лечение, через 1 месяц наблюдения полная ремиссия наступила у 1 (7 %) больной, снижение активности у 1 (7 %), динамики не было у 12 (80 %), умерла 1 (7 %). Снижение SLEDAI в группе контроля  $1,0 \pm 0,71$ ,

$p = 0,5$ . Различия двух групп  $p = 0,00009$ . Отдаленные результаты ВДИСТ с АТСКК исследованы у 12 больных. За время наблюдения рецидив (обострение) зарегистрирован у 7 больных (54 %). У 3 больных (23 %) сохранялась ремиссия. Трое больных (23 %) умерли. Из умерших больных у 1 (8 %) эффекта от лечения не было, у 1 (8 %) после длительной ремиссии развился легкий рецидив, у 1 (8 %) сохранялась ремиссия. Через 3 года (рис. 2.) в основной группе больных SLEDAI снизился на  $11,3 \pm 2,17$  балла,  $p = 0,01$ , в группе контроля на  $0,9 \pm 2,62$  балла,  $p = 0,7$ . Достоверность различий SLEDAI сравниваемых групп через 3 года  $p = 0,008$ .



**Ри**

## с. 2. Динамика активности СКВ в течение 3 лет

В итоге SLEDAI в основной группе к концу исследования оказался меньше, чем до лечения на  $9,3 \pm 2,02$  балла,  $p = 0,008$ . В контрольной группе в итоге наблюдения SLEDAI снизился на  $3,8 \pm 6,71$ ,  $p = 0,08$ . Различия результатов в основной и контрольной группах  $p = 0,02$ .

**Изменение экстраренальных клинических проявлений СКВ.** В основной группе в большем проценте случаев, чем в контрольной, купированы дерматит 91 % *против* 43 % ( $p = 0,03$ ), миозит 75 % *против* 10 % ( $p = 0,005$ ). В результате ВДИСТ с АТСКК, в отличие от стандартной терапии, удалось купировать проявления нейролюпуса. Одинаково в обеих группах контролировались пневмонит ( $p = 0,4$ ), афтозный стоматит ( $p = 0,4$ ), артрит ( $p = 1,0$ ) и серозит ( $p = 1,0$ ).

**Динамика биологических маркеров активности СКВ.** Концентрация

сывороточного креатинина оставалась стабильной в обеих группах, СКФ у больных с ВДИСТ и АТСКК не изменилась: в краткосрочный период снизилась на  $1,4 \text{ мл/мин} \pm 7,50 \text{ мл/мин}$  ( $p = 0,9$ ), а в отдаленный период на  $12,1 \text{ мл/мин} \pm 9,26 \text{ мл/мин}$  ( $p = 0,4$ ). У больных, продолжавших стандартную терапию, СКФ в отдаленный период снизилась на  $22,9 \text{ мл/мин} \pm 5,10 \text{ мл/мин}$  ( $p = 0,003$ ). Мочевой синдром купирован у 60 % больных основной группы, а у 100 % больных контрольной группы сохранялся ( $p = 0,03$ ). В итоге в основной группе было 3 больных (25 %) с 1-й стадией ХБП и 9 больных (75 %) с 2 – 4-й стадиями, в контрольной группе все больные (100 %) имели 2 – 4-ю стадию ХБП,  $p = 0,08$ . Переход ХБП в более тяжелую стадию был у 6 (50 %) больных в основной группе и у 10 (71 %) в контрольной ( $p = 0,2$ ), переход ХБП в более легкую стадию у 3 (25 %) больных в основной группе и не наблюдался в контрольной ( $p = 0,08$ ), не изменилась стадия ХБП у 3 (25 %) больных в основной группе и у 4 (29 %) больных в контрольной ( $p = 0,5$ ). Таким образом, у больных после трансплантации наблюдали тенденцию к улучшению функции почек.

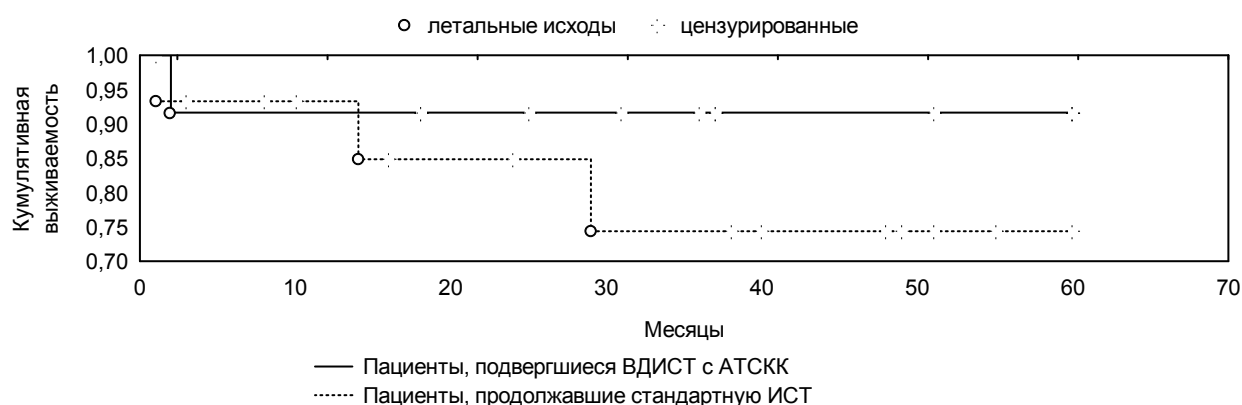
До ВДИСТ с АТСКК антитела к dsDNA в диагностическом титре выявляли у 5 (42 %) больных. Из них у 1 (8 %) больной – летальный исход. У 2 (15 %) сохранялись повышенные титры антител к dsDNA, у 2 (15 %) в краткосрочный период титр антител к dsDNA нормализовался, и из этих двоих у 1 (8 %) больной в дальнейшем вновь повысился. Пограничные значения антител к dsDNA были у 3 (23 %) больных, из них у 1 (8 %) в краткосрочный период титры антител к dsDNA сохранялись на прежнем уровне, в отдаленном периоде – повысились до диагностически значимых, у 1 (8 %) больной в отдаленный период антитела к dsDNA не выявлялись, у 1 (8 %) – значимое повышение антител к dsDNA отмечено в краткосрочный и в отдаленный период. У 5 больных (42 %) к моменту ВДИСТ с АТСКК антитела к dsDNA не выявлялись. Из этих больных длительное время наблюдались четверо. У 1 больной (8 %) в дальнейшем уровень антител к dsDNA повысился до значимого, у 1 (8 %) уровень антител к dsDNA не повышался. У 2 больных

(15 %) в отдаленном периоде фиксировался пограничный уровень антител к dsDNA. В контрольной группе повышение антител к dsDNA в начале наблюдения было у 11 (73 %) больных, из них у 1 (7 %) больной – летальный исход в краткосрочный период, у остальных 10 (67 %) в отдаленном периоде сохранялось повышение антител к dsDNA. Пограничные титры антител к dsDNA были у 1 больной (7 %), в динамике титр повысился до значимого. У 3 больных (20 %) начале наблюдения и в динамике повышения уровня антител к dsDNA не было. Динамика уровня антител к dsDNA была индивидуальной, но в основной группе, в отличие от контрольной, наблюдали нормализацию уровня антител к dsDNA, сохранявшуюся в отдаленный период.

В основной группе больных СОЭ через 1 мес. снизилась на  $12 \text{ мм/ч} \pm 4,7 \text{ мм/ч}$  ( $p = 0,02$ ), а в отдаленном периоде на  $15 \text{ мм/ч} \pm 6,0 \text{ мм/ч}$  ( $p = 0,04$ ). В группе контроля среднее изменение СОЭ в отдаленном периоде  $3 \text{ мм/ч} \pm 3,5 \text{ мм/ч}$ ,  $p = 0,6$ .

**Анализ общей выживаемости.** В краткосрочном периоде наблюдения в основной группе летальных исходов не было, в контрольной группе умерла 1 больная. В отдаленном периоде в основной группе 3 летальных исхода, в контрольной – 2. Пятилетняя выживаемость после ВДИСТ с АТСКК 92 %, при продолжении стандартного лечения 74 %,  $p = 0,3$  – наблюдается тенденция к увеличению выживаемости после трансплантации (рис. 3.).

Причины летальных исходов существенно различаются. В основной группе больных 8 % (1 больная) – посттрансплантационная 100-дневная летальность, непосредственная причина смерти – цитомегаловирусная инфекция, осложненная гемофагоцитарным синдромом, 8 % – спонтанный пневмоторакс, 8 % – тяжелая бактериальная инфекция. Летальных исходов вследствие высокой активности СКВ не было. В контрольной группе в раннем периоде наблюдения умерла 1 (7 %) больная, причина – тяжелая инфекция, гангрена мягких тканей головы, в сочетании с высокой активностью СКВ, в отдаленном периоде умерли 2 больных, у 1 (7 %) больной – тяжелая инфекция и высокая активность СКВ, у 1 (7 %) – волчаночный криз.



**Рис. 3.** Пятилетняя выживаемость больных СКВ, резистентной к стандартной иммуносупрессивной терапии, которым была проведена АТСКК и которым продолжали стандартную терапию, по Kaplan-Meier

**Анализ безрецидивной выживаемости.** Пятилетняя безрецидивная выживаемость по методу Catler-Ederer – 18 %, по методу Каплан-Майер – 16 %.

**Безопасность лечения.** В отдаленном периоде после ВДИСТ с АТСКК наблюдались следующие нежелательные явления: рецидивирующая герпетическая инфекция – у 1 больной (7 %), тяжелая бактериальная инфекция мягких тканей у 1 (7 %), интерстициальный лекарственный нефрит у 2 (13 %). Нежелательные явления в контрольной группе – тяжелый стероидный остеопороз у 1 больной (7 %), стероидный сахарный диабет – у 3 (20 %), язвенное поражение желудка – у 2 (13 %), повышение трансаминаз крови у 1 (7 %), часто рецидивирующие локальные бактериальные инфекции у 7 (47 %), рецидивирующие вирусные инфекции – у 3 (20%), генерализованный инфекционный процесс – у 1 (7 %), цитопения – у 1 (7 %), катаракта – у 1 (7 %) больной. Средняя доза преднизолона в основной группе составила  $7,5 \text{ мг/сут} \pm 1,69 \text{ мг/сут}$ , а в контрольной значительно больше –  $18 \text{ мг/сут} \pm 2,96 \text{ мг/сут}$ ,  $p = 0,03$ . Интенсивная иммуносупрессия, включавшая цитостатики, потребовалась 7 (54 %) больным в основной группе, и почти всем - 14 (93 %) больным в контрольной,  $p = 0,03$ . ВДИСТ с АТСКК позволила уменьшить лекарственную нагрузку на больных и, следовательно, уменьшить частоту и тяжесть нежелательных лекарственных реакций в отдаленном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. По отдаленным результатам высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток при резистентной СКВ эффективнее стандартной иммуносупрессии: снижение индекса активности СКВ SLEDAI на  $9,3 \pm 2,02$  балла *против*  $3,8 \pm 6,71$ ,  $p = 0,02$  при тенденции к увеличению общей 5-летней выживаемости – 92 % *против* 74 %,  $p = 0,3$ .

2. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток более существенно влияет на динамику клинических проявлений, чем стандартная иммуносупрессия: кожные проявления купированы в 91 % случаев в основной группе и 43 % в контрольной ( $p = 0,03$ ), миозит в 75 % случаев в основной группе и в 10 % случаев в контрольной ( $p = 0,005$ ), нейролюпус – успешно купирован у одной больной основной группы при безуспешной длительной стандартной иммуносупрессии у одной больной в контрольной.

3. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток оказывала более выраженное влияние на динамику биомаркеров активности СКВ: уровень анти-dsDNA был нормализован у 16 % больных основной группы и ни у одной в контрольной, СКФ снизилась на  $12,1 \text{ мл/мин} \pm 9,26 \text{ мл/мин}$  в основной группе и на  $22,9 \text{ мл/мин} \pm 5,10 \text{ мл/мин}$  в контрольной, мочевого синдром купирован у 60 % больных основной группы и ни у одной в контрольной, хроническая болезнь почек (2–4 ст.) развилась у 75 % больных основной и у всех больных контрольной группы, СОЭ снизилась на  $15 \text{ мм/ч} \pm 6,0 \text{ мм/ч}$  в основной группе и на  $3,0 \text{ мм/ч} \pm 3,5 \text{ мм/ч}$  в контрольной.

4. В отдаленном периоде высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток при резистентной СКВ была меньше потребность в иммуносупрессии, чем при стандартной терапии: средняя доза преднизолона в основной группе была  $7,5 \text{ мг/сут} \pm 1,69 \text{ мг/сут}$  и в контрольной –  $18,0 \text{ мг/сут} \pm 2,96 \text{ мг/сут}$ , цитостатики получали 54 % больных

основной группы и 93 % контрольной, – было меньше лекарственных осложнений: инфекции наблюдали у 14 % больных основной группы и у 75 % контрольной; тяжелый остеопороз, стероидный сахарный диабет, язвенное поражение желудка и/или двенадцатиперстной кишки, повышение трансаминаз крови, цитопенический синдром и развитие катаракты наблюдали также после длительной стандартной иммуносупрессии в контрольной группе.

5. Для определения места высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток в лечении резистентной СКВ необходимо проведение многоцентрового рандомизированного клинического исследования.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуются диспансерное наблюдение больных СКВ после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток с целью своевременного выявления и лечения рецидивов болезни.

2. После высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток больным рекомендуется поддерживающее лечение согласно рекомендациям EULAR и Ассоциации ревматологов России для ведения больных с СКВ (2010).

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Демин А.А., Козлов В.А., Лисуков И.А., Сентякова Т.Н., Кулагин А.Д., Малых Э.В., Крючкова И.В., Сизиков А.Э., Сизикова С.А., . Коненкова Л.П., Герцог О.А., Сергеевичева В.В., Афонькина М.Н., **Котова О.С.** Высокодозная иммуносупрессивная терапия и трансплантация стволовых кроветворных клеток при рефрактерной системной красной волчанке с поражением почек: отдаленные результаты лечения // **Клиническая нефрология.** 2010. №5. С. 34-40, автора – 0,06 п.л.

2. Демин А.А., Козлов В.А., Лисуков И.А., Сентякова Т.Н., Кулагин А.Д., Крючкова И.В., Сизиков А.Э., Сизикова С.А., Коненкова Л.П.,



Герцог О.А., Сергеевичева В.В., **Котова О.С.** Отдаленные результаты аутотрансплантации стволовых кроветворных клеток при резистентной системной красной волчанке // **Сибирский медицинский журнал.** 2011. Том 26. №1. С. 86-89, автора – 0,03 п.л.

3. Демин А.А., Козлов В.А., Лисуков И.А., Сентякова Т.Н., Кулагин А.Д., Крючкова И.В., Сизиков А.Э., Сизикова С.А., Коненкова Л.П., Герцог О.А., Сергеевичева В.В., **Котова О.С.** Отдаленные результаты высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутотрансплантации стволовых кроветворных клеток при тяжелой рефрактерной системной красной волчанке // **Клиническая медицина.** 2012. № 1. С. 32-34, автора – 0,03 п.л.

4. **Котова О.С.,** Сергеевичева В.В. Эффективность высокодозной иммуносупрессивной терапии в сочетании с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при лечении системной красной волчанки, резистентной к стандартной иммуносупрессивной терапии // Авиценна-2009 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2009. С.319-320, автора – 0,13 п.л.

5. **Котова О.С.** Высокодозная иммуносупрессивная терапия и трансплантация стволовых кроветворных клеток при рефрактерной системной красной волчанке с поражением почек: отдаленные результаты // Авиценна-2010 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2010. С.55 – 56, автора – 0,25 п.л.

6. **Котова О.С.,** Малых Э.В., Ислямов Р.Ю., Подергин А.В., Лисуков И.А., Сентякова Т.Н., Кулагин А.Д., Сизиков А.Э., Сизикова С.А., Коненкова Л.П., Крючкова И.В., Герцог О.А., Козлов В.А., Демин А.А. Аутотрансплантация стволовых кроветворных клеток при тяжелой резистентной системной красной волчанке // Омский научный вестник. 2010. Т. 94 (приложение). С. 62-66, автора – 0,04 п.л.

7. Валентик А.А., Нуждина М. А., Гайнетдинова Я.Р., Гричанова Е.С., **Котова О.С.** Абдоминальный волчаночный криз: трудная пациентка // Авиценна-2011 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и

молодых ученых. Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2011. С. 41 – 42, автора – 0,05 п.л.

8. Demin A.A., Kozlov V.A., Lisukov I.A., **Kotova O.S.**, Kulagin A., Kruchkova I., Sentyakova T., Sizikova S., Sizikov A., Konenkova L., Herzog O. Remote outcomes of high-dose immunosuppressive therapy with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. Suppl. 3. P. 316, автора – 0,01 п.л.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|       |                                                  |
|-------|--------------------------------------------------|
| АТСКК | аутотрансплантация стволовых кроветворных клеток |
| ВДИСТ | высокодозная иммуносупрессивная терапия          |
| ГКС   | глюкокортикостероиды                             |
| СКВ   | системная красная волчанка                       |
| СКФ   | скорость клубочковой фильтрации                  |
| СОЭ   | скорость оседания эритроцитов                    |
| ХБП   | хроническая болезнь почек                        |
| ЦНС   | центральная нервная система                      |
| ЦФА   | циклофосфамид                                    |
| dsDNA | нативная (двуспиральная) ДНК                     |