

**Проект:
создание отделения трансплантации костного мозга
при аутоиммунных заболеваниях**

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) развиваются на основе генетически обусловленного нарушения регуляции иммунной системы, приводящего к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению хронического иммунокомплексного воспаления с вовлечением многих органов и систем. По современным представлениям в основе аутоиммунных заболеваний лежат сложные процессы, связанные с нарушением селекции Т- и В-клеток, приводящие к «патологическому» иммунному ответу против собственных тканей (аутоантигенов), который развивается задолго до клинической манифестации заболеваний и может ассоциироваться с увеличением риска лимфопролиферативных заболеваний. На сегодняшний день описано более 100 синдромов и болезней аутоиммунной природы, что определяет нынешнее состояние данного вопроса в мире как эпидемию аутоиммунных заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются рассеянный склероз, склеродермия, лимфома, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и т.д. Ими страдают около 10% населения земного шара. С этиопатогенетической точки зрения механизм этих заболеваний един, что предполагает использование иммуносупрессивных средств в рамках стандартизированных протоколов терапии. Лишь стаж заболевания и тяжесть течения определяют выбор таргетной (целенаправленной) терапии. Однако, несмотря на достигнутые успехи, лечение больных аутоиммунными заболеваниями сопровождается определенными сложностями. Течение заболеваний носит часто непредсказуемый характер. Кроме того, у некоторой части больных при наличии высокой активности заболевания отмечаются неэффективность стандартной терапии или ее осложнения, что существенно лимитирует ее дальнейшее применение. В этих случаях прогрессия аутоиммунного заболевания неуклонно ведет к неблагоприятному исходу. Таким образом смертность больных с АИЗ по-прежнему в 3-5 раз выше, чем в общей популяции, что и определяет необходимость поиска новых терапевтических подходов при аутоиммунных заболеваниях. В последние годы все шире внедряются новые методы лечения, среди которых наиболее сложный – высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК). Для этого используют стволовые клетки периферической крови с целью «репрограммирования» иммунной системы. За последние годы этот метод все шире используется для лечения АИЗ.

На сегодняшний день в Европейском регистре трансплантаций зарегистрировано более 4000 трансплантаций при аутоиммунных заболеваниях. При этом более половины из них выполнено пациентам с рассеянным склерозом.

Мировой опыт свидетельствует о более высокой эффективности ВИСТ-АТГСК по сравнению со стандартной терапией при ревматологических (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, системный васкулит), неврологических (рассеянный склероз, миастения и др.) и других заболеваниях.

Кроме того, ВИСТ-АТГСК является эффективным методом лечения пациентов с множественной миеломой и различных вариантов лимфом. Ниже представлен список заболеваний, которые подвергаются лечению методом ВИСТ-АТГСК:

- Неврологические заболевания: рассеянный склероз, оптиконейромиелит (болезнь Девика), хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), миастения
- Гематологические заболевания: лимфомы (ходжкинские и неходжкинские), множественная миелома, AL-амилоидоз
- Системные заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка (СКВ), воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит), системная склеродермия (СС), болезнь Шегрена

- Системные васкулиты: ревматоидный артрит, ревматоидный васкулит, болезнь Бехчета, системные АНЦА-ассоциированные васкулиты: гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, височный артериит. Антифосфолипидный синдром

- Аутоиммунные заболевания ЖКТ: болезнь Крона легкой и среднетяжелой активности,

- Перекрестные синдромы (например, системная красная волчанка с системной склеродермией или склеродермия с рассеянным склерозом) и другие.

В 2020 году в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова на базе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой и НИИ нефрологии создано отделение химиотерапии и трансплантации костного мозга (гемопозитических клеток) для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний. Несмотря на то, что Университет имеет 20-летний опыт проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией, а первая ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе выполнена в 2000 году, с учетом противоречий и нежелания неврологического и ревматологического сообщества внедрять методы «однократного применения» («one-off disease control therapy»), создание отделения, посвященного аутоиммунным заболеваниям, было отложено на 20 лет. Фактически создание отделения инициировано ректором ПСПбГМУ им. И.П. Павлова академиком РАН Багненко С.Ф. и директором НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой профессором Афанасьевым Б.В. в 2016 году. Путем преодоления финансовых сложностей, препятствий со стороны прежде всего неврологического сообщества, длительной социальной и научной работы, в том числе в сотрудничестве с зарубежными центрами (Charité (Берлин, Германия), Imperial College (Лондон, Англия), Hospital Clinic (Барселона, Испания), Uppsala University (Уппсала, Швеция), Careggi University Hospital (Флоренция, Италия) и другими) в сентябре 2020 года отделение начало функционировать. Днем рождения Отделения личный состав блока химиотерапии считает 20.10.2020, когда были выполнены 2 реинфузии аутооттрансплантата первым двум пациентам Отделения. До этого трансплантации проходили не системно на разных площадках Университета.

Одной из главных причин медленно развивающегося применения метода при неонкологических заболеваниях – отсутствие информации о методе. За последующие 1,5 года от организации Отделения предприняты попытки создания информационных точек для информирования врачей и пациентов о ВИСТ-АТГСК:

- Инстаграм: [ahsct1_spbgmu](#)

- Сайт отделения: <https://www.1spbgmu.ru/klinika/kliniki-ppspbgmu/349-universitet/structura/instituty-nii-tsentri/institut-detskoj-gematologii-i-transplantologii-im-r-m-gorbachevoj/4929-otdelenie-khimioterapii-i-transplantatsii-stvolovykh-kletok-pri-onkologicheskikh-i-autoimmunnykh-zabolevaniyakh>

- Источники в СМИ: <https://doctorpiter.ru/articles/23101/>

Представители Отделения также имели возможность представить результаты метода на отечественном телевидении:

- <https://www.1tv.ru/shows/zdorove/vypuski/zdorove-vypusk-ot-03-10-2021>

- <https://www.1tv.ru/shows/zhit-zdorovo/vypuski/zhit-zdorovo-vypusk-ot-28-09-2021>

Задача, которая стояла перед руководителем Отделения - создание отделения для применения высокотехнологичного метода лечения, не входящего для лиц старше 18 лет в перечень стандартных методов терапии. Конечная цель – улучшение результатов лечения аутоиммунных заболеваний как после неэффективности стандартных линий терапии, так и в качестве первой линии терапии.

На первом этапе была решена задача формирования базового протокола терапии (режим кондиционирования) – проанализирована литература по исследуемой теме, проведены консультации с отечественными и зарубежными специалистами в области гематологии и трансплантологии. На следующих этапах руководителем Отделения (Проекта) выполнялась координация между неврологическими центрами Санкт-Петербурга, других регионов страны и стран СНГ для поиска и отбора пациентов, мотивированных на проведение ВИСТ-АТГСК. При невозможности оплатить лечение пациентом подключались благотворительные фонды по месту жительства или на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (БФ АдВита). Пациенты подготавливались к проведению ВИСТ-АТГСК около 12-15 месяцев – проходили дополнительные обследования, консультировались на предмет любых вопросов, связанных с предтрансплантационной подготовкой. Вручную организовывались высокопольная МРТ в сторонних организациях (по причине отсутствия современного оборудования в Университете) с проведением научных протоколов волюметрии, трактографии; даты госпитализации, забора гемопоэтических клеток, начала ВИСТ, контрольные точки визита для посттрансплантационного наблюдения с оценкой нейропсихологического статуса пациентов.

На сегодняшний день в созданном отделении на основании скрупулезно собранного анамнеза, стажа, типа и характера течения заболевания, при совместном обсуждении каждого пациента мультидисциплинарной бригадой в составе гематолога, невролога, ревматолога, онколога принимается решение о применении персонализированного протокола высокодозной иммуносупрессивной терапии, а также посттрансплантационных протоколах ведения пациентов. Оценка состояния (клинический статус, шкалы, лабораторно-инструментальные исследования) в обязательном порядке проводятся до начала терапии и в отдаленном периоде после проведения лечения. Лечащий врач постоянно находится на связи с пациентами после выписки.

На сегодняшний день в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова выполнено 107 ВИСТ-АТГСК, из которых уже 49 выполнены на специализированном Отделении за прошедшие 1,5 года (остальные 58 – на различных площадках Университета за 20 лет). Для лечения рассеянного склероза и других АИЗ в Отделение приезжают пациенты со всех регионов страны, но в большей степени из Москвы и Краснодарского края, также проходили лечение пациенты из Германии (2) и Казахстана (3). В Отделение есть обращения из США, Германии, Мальты, Ирландии. Успех проекта может быть охарактеризован в виде двухлетней очереди пациентов, желающих пройти терапию в рамках платных услуг (к сожалению, методика ВИСТ-АТГСК при аутоиммунных заболеваниях у лиц старше 18 лет не квотируется и не предоставляется по ОМС).

Благодаря специалистам отделения проведена апробация метода ВИСТ-АТГСК под эгидой МЗ РФ. В данный момент поданы в печать статьи о сути метода и результатах его применения в журналы (3), рецензируемые ВАК. За последние годы результаты работы Отделения представлены на 15 отечественных и зарубежных конференциях на самом высшем уровне. Специалистами Отделения инициированы европейские протоколы по повторным трансплантациям, отдаленным осложнениям, сравнительной стоимости лечения рассеянного склероза (ВИСТ-АТГСК и ПИТРС).

Безусловным успехом Отделения считается анализ клинической эффективности ВИСТ-АТГСК в сравнении со стандартной терапией препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза в рамках отчета по клинической апробации метода под эгидой МЗ РФ. Эффективность ПИТРС 1 линии (интерферон-бета 1a) по критериям NEDA в течение 2 лет от начала приема препарата оценивается в 26%. Эффективность ПИТРС 2 линии оценивается

в 47% при терапии окрелизумабом (2 фаза OPERA), 46% - кладрибином (CLARITY), 36% - натализумабом (AFFIRM), 33% - финголимодом (FREEDOMS), 32% - алемтузумабом (CARE-MS-2). При этом исследования, изучавшие эффективность ВИСТ-АТГСК указывают на эффективность в 77-92% в течение 5-12-летнего периода наблюдения.

Сравнение финансово-экономических аспектов ВИСТ-АТГСК со стандартной терапией препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. В расчетах использовались данные, приведенные в сетевых мета-анализах, опубликованных в кокрейновской базе: для авонекса, ребифа, бетаферона, копаксона, тизабри, гилении, ронбетала. Результаты анализа затрат на препараты 1 и 2 линии в лечении ПИТРС на одного пациента в течение 2 лет терапии составил: ребиф 1 319 684,73 руб., гилениа 2 016 693,63 руб., тизабри 2 369 822,0 руб. Интересным для сравнения является параметр «затраты-эффективность» из расчета на 2 года терапии: авонекс 1 4203 769,38 руб., ребиф 13 413 577,83 руб., ронбетал 9 849 661,6 руб., гилениа 9 149 426,97 руб. Стоит напомнить, что расчетная стоимость ВИСТ-АТГСК в рамках апробации метода составила 2 047 313,06 руб. на 1 пациента при ожидаемом безрецидивном течении после нее минимум 5 лет. Результаты сравнительного анализа по показателю «влияние на бюджет» лечения 1000 пациентов с рассеянным склерозом ПИТРС 1 и 2 линии в течение 2 лет: тизабри 3 319 526 601,52 руб., гилениа 3 216 177 262,52 руб., ребиф 2 583 353 413,07 руб. При этом затраты МЗ РФ на тизабри за 2 года эквивалентны 1621 ВИСТ-АТГСК. С учетом потенциальной эффективности ВИСТ-АТГСК, большей в 2,5 раза, чем у натализумаба (тизабри) по результатам исследования AFFIRM, данные расчеты говорят о финансово-экономической выгоде применения ВИСТ-АТГСК.

Критерии оценки проекта:

Общественная значимость проекта – с учетом роста заболеваемости аутоиммунными синдромами и болезнями, общественная значимость не подлежит сомнению;

Достигнутый результат – создано и «удержано на плаву» Отделение для лечения аутоиммунных заболеваний; за 1,5 года выполнено около 50 ВИСТ-АТГСК (в сравнении с 58 за предыдущие 20 лет опыта Университета);

Масштабируемость проекта – с учетом количества потенциальных больных аутоиммунными заболеваниями (на примере рассеянного склероза – 1:1000 населения) и количества обращений за лечением, требуется расширение Отделения и создания новых Отделений в трансплантационных клиниках страны;

Оригинальные креативные решения – персонализированный подход к аутоиммунному процессу каждого пациента предполагает индивидуальные протоколы высокодозной иммуносупрессивной терапии;

Технологические решения – метод ВИСТ-АТГСК является высокотехнологичным методом лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний;

Экономический результат – экономическая выгода применения метода при аутоиммунных заболеваниях не вызывает сомнения;

Инновационность проекта – отделение химиотерапии и трансплантации костного мозга при аутоиммунных и онкологических заболеваниях ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова не имеет аналогов в РФ по профилю заболеваний;

Новизна и уникальность определяется возможностью применения одного метода (с разными модификациями) при абсолютно разных аутоиммунных заболеваниях. ВИСТ-АТГСК (или ВИСТ без трансплантации) на ранних этапах АИЗ позволяет приостановить дальнейшую прогрессию заболевания, достичь длительного безрецидивного течения аутоиммунного процесса, сохранить качество жизни молодому работоспособному населению нашей страны и независимость от посторонней помощи. При своевременном проведении высокодозной/таргетной терапии в дебюте заболевания существует вероятность возврата утраченных функций или уменьшения выраженности имеющихся проявлений АИЗ.