

ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

НЕОБХОДИМОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК

УДК 616.78

Ткаченко П.В., Даминов В.Д.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

NECESSITY OF REHABILITATION OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS AFTER A STEM CELL TRANSPLANTATION

Tkachenko PV., Daminov VD.

Pirogov National Medical & Surgical Center, Moscow, Russia

Введение

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее социально значимых проблем современной неврологии в связи с тем, что данное заболевание поражает, в основном, лиц молодого возраста и почти с неизбежностью приводит к инвалидизации [6].

Одно из первых упоминаний об изучении данного заболевания принадлежит ученым Р. Карсуэллу (1793–1857), британскому профессору патологии, и Ж. Крювелье (1791–1873), французскому профессору патологической анатомии, которые описали и проиллюстрировали многие клинические подробности данной болезни, но не идентифицировали РС как отдельное заболевание. Ими были описаны патологоанатомические изменения в виде островков серой дегенерации, разбросанные по спинному мозгу, стволу мозга, в мозжечке и иногда по большим полушариям [12].

Однако, более подробное описание морфологических изменений, клинических симптомов, а также способов лечения РС принадлежит Жану Мартену Шарко (1856). В работе «Sclerose en plaques» представлено детальное описание изменений в структурах головного и спинного мозга, в котором автор указывает на структуру ткани бляшек, изменяющуюся от периферии к центру, что позволило «признать существование нескольких концентрических слоев, соответствующих периодам изменения» [12].

Основываясь на данных патологической гистологии, Ж.М. Шарко проводит разделение РС на три формы: спинно-мозговая, цефалическая и цереброспинальная, описывает наиболее характерные для данного заболевания симптомы: нистагм, интенционное дрожание и скандированная речь, в настоящее

время известные как триада Шарко. В то же время Ж.М. Шарко указывает на устойчивость данного заболевания к различным методам лечения того времени: стрихнину, инъекциям из золота и серебра [14].

В последующем, Юджин Девик (1858–1930), Йозеф Бало (1895–1979), Поль Фердинанд Шильдер (1886–1940) и Отто Марбург (1874–1948) описали особые варианты РС [14].

Как самостоятельное заболевание РС был выделен в последние десятилетия XIX века Д. Моксоном (1873) и Э. Сегуином (1878).

Детальное микроскопическое описание поражений мозга при РС составил Д. Доусон (1916), описывая морфологические изменения как специфический воспалительный процесс вокруг кровеносных сосудов головного мозга, сопровождающийся разрушением миелиновых волокон (демиелинизацией).

Т. Риверс (1935) впервые экспериментально воспроизвел демиелинизирующее заболевание на животных (экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ), и высказал предположение об аутоиммунном характере патогенеза РС, что впоследствии стало важной моделью для изучения иммунологии и лечения данного заболевания [14].

Д. Куртцке (1955) ввел классификацию данного заболевания, основанную на выраженности неврологического дефицита, степени инвалидизации пациента (EDSS – expanded disability status scale) [16, 20].

Новым этапом изучения патогенеза и диагностики РС явилось развитие изучения генетики и иммунологических аспектов болезни, а также внедрение метода МРТ [20].

Особенность течения РС такова, что временная нетрудоспособность, связанная на ранних стадиях с обострениями заболевания, у большинства больных в последующем сопровождается нарастанием необратимых нарушений и развитием стойкой инвалидности, что является социально и экономически значимой проблемой современности и определяет необходимость поиска новых методов лечения [13].

В лечении РС в настоящее время выделено направление, состоящее, в основном, в назначении иммуносупрессантов и ПИТРС (препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза).

Однако, существующие методы лечения РС не позволяют достичь длительного и устойчивого терапевтического эффекта.

В связи с этим, новое направление лечения данного заболевания – высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеточных клонов (ВДИТ + ТСКК) является одной из многообещающих стратегий. Метод основан на применении интенсивной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией клеточных клонов аутологичных стволовых клеток, позволяющих ремоделировать иммунную систему. При ВДИТ+ТСКК пациенту после глубокой депрессии иммунной системы большими дозами цитостатиков вводят предварительно заготовленные стволовые клеточные клоны периферической крови [19, 10]. В основе процедуры лежит удаление аутоиммунных эффекторных клеток, что менее токсично, чем при воздействии методами обычной иммуносупрессивной терапии. При этом увеличивается эффективность лечения за счет пополнения иммунной системы «здоровыми» стволовыми клетками [15]. Международный и отечественный опыт исследований больных с данной патологией свидетельствует о значительных перспективах метода [2, 3, 4, 5]. Первая ВДИТ+ТСКК при РС в России в соответствии с протоколами Европейской ассоциации трансплантации костного мозга (ЕВМТ) и стандартами Международного общества клеточной терапии (ISCT) проведена в Военно-медицинской Академии, (Санкт-Петербург) в 1999 году. Учитывая нарастающий интерес к данной проблеме, в исследованиях различных авторов проводилась оценка изменений неврологического статуса, показателей иммунитета и картины МРТ у больных РС после проведения ВДИТ+ТСКК. Проведенный анализ переносимости и побочных эффектов ВИСТ + ТСКК показал, что процедура трансплантации хорошо переносилась больными. Не было отмечено летальных исходов и тяжелых осложнений в посттрансплантационном периоде. Суммарно положительный эффект ВИСТ + ТСКК (стабилизация и улучшение) в отдаленные сроки после трансплантации достигнут у 95% больных с ремиттирующим РС (ПРС) и у 77,5% – с прогрессирующим РС (ПРС) [11].

Стремление остановить рост инвалидизации молодых и трудоспособных пациентов с рассеянным склерозом вызывает в научном сообществе интерес к их реабилитации. Реабилитация – это комплекс мероприятий (медицинских, педагогических, психологических, социальных, правовых и др.), направленных на восстановление нарушенных в результате болезни или травмы функций и социальную реадaptацию больного [9]. В основе, как восстановления, так и компенсации нарушенных функций нервной системы лежат механизмы нейропластичности – способности нервной ткани к структурно-функциональной перестройке, наступающей после ее повреждения (в результате болезни или травмы). Нейропластичность лежит в основе не только восстановления нарушенных функций, но и памяти, обучения, приобретения новых навыков.

Многообразие клинических проявлений заболевания делает реабилитацию пациентов с рассеянным склерозом очень сложным и затратным процессом. Восстанов-

ление таких больных зависит от множества факторов: качественного и своевременного начатого лечения, ухода среднего медицинского персонала, от специально созданных условий пребывания в стационаре, от психоэмоциональной обстановки для пациентов.

Целью реабилитации пациентов с поражением структур ЦНС является уменьшение выраженности функциональных ограничений, восстановление нарушенных функций нервной системы, социальная реадaptация больных, профилактика осложнений, возникающих в остром и восстановительном периодах заболевания. Как известно, у значительной части пациентов полное восстановление утраченных функций невозможно. Однако эффективные реабилитационные мероприятия, проводимые в ранние сроки заболевания, способствуют минимизации функциональных ограничений. Для достижения наилучших результатов процесс реабилитации следует начинать как можно раньше, используя междисциплинарный подход, с применением двигательных, когнитивных, фармакологических, активизирующих и нейрорегенеративных методик.

Для каждого этапа реабилитации существуют свои основные задачи кинезотерапии. Так, на первом этапе основными задачами являются: ранняя активизация больных; предупреждение развития патологических состояний (спастических контрактур, артропатий) и осложнений (тромбофлебитов, пролежней, застойных явлений в легких), связанных с гипокинезией; выработка активных движений. Основные задачи двигательной реабилитации второго этапа заключаются в дальнейшем развитии активных движений, нормализации мышечного тонуса, восстановлении функциональных нарушений верхних и нижних конечностей, вестибулярных и координационных функций, повышении толерантности к физическим нагрузкам, тренировки устойчивости вертикальной позы, обучения навыкам самообслуживания. Для их достижения используется комплекс лечебно-восстановительных средств, среди которых наибольшим реабилитирующим эффектом обладают физические упражнения, физиолечение, различные виды массажа, занятия на тренажерах, а также ортопедические приспособления, трудотерапия, психотерапия. Основная цель лечебной гимнастики у больных с рассеянным склерозом – обучение их приемам расслабления (при спастичности), поддержанию (сохранению) имеющегося объема движений и его увеличению (если это возможно), увеличению мышечной силы, поддержание постуальной устойчивости и предотвращение контрактур.

Мышечный гипертонус препятствует реализации движений, отрицательно влияет на восстановление объема движений и мышечной силы, ходьбы, самообслуживания. Патологическое повышение мышечного тонуса часто является серьезным препятствием к проведению реабилитации. Многие комплексы мероприятий по борьбе со спастичностью включают в себя прием миорелаксантов, ботулинотерапию, физиотерапию (теплотерапию и криотерапию, лечение положением (специальные укладки парализованных конечностей), избирательный массаж (снижение тонуса спастических мышц и некоторое его повышение у мышц антагонистов), тормозные методики точечного массажа, термотерапию (парафино-, озокеритотерапия или криотерапия), гидротерапию (вихревые ванны) [9].

Продолжают совершенствоваться методики, основанные на использовании биологической обратной связи. В настоящее время существует множество реабилитационных методик с применением биологической обратной связи, эффективность которых подтверждена в работах российских [8] и зарубежных исследователей [17].

Появившиеся за последние годы множество терапевтических тренажеров значительно расширили возможности механотерапии и привели ее на качественно

новый уровень [9]. Применение активно-пассивной тренировки с биологической обратной связью на циклическом тренажере способствует повышению толерантности к физической нагрузке, мышечной силы в конечностях, улучшению координации, уменьшение или нормализация патологического мышечного тонуса [1]. В целом ряде работ показана эффективность роботизированных реабилитационных комплексов, работающих в режиме биологической обратной связи [18]. Применение «антигравитационной ходьбы» у больных с поражением ЦНС приводит к достоверному увеличению скорости ходьбы, выносливости и улучшению выполнения функциональных задач [7]. Внедрение роботизированных ортезов для нижних конечностей позволяет осуществлять более физиологичную ходьбу, сохранять и поддерживать правильное весораспределение. Занятия на стабилметрической платформе, включающей стабилизирующие упражнения, на изменение положения центра давления, на тренировку координаторных функций, способствуют восстановлению поструральной устойчивости. Метод тренировки в условиях виртуальной реальности позволяет совершенствовать тренировать амплитудные движения, тонкие координаторные навыки, а также зрительную, проприорецептивную системы.

Использование нового метода лечения ВИСТ + ТКСК дает определенные положительные результаты в лечении пациентов с рассеянным склерозом и зачастую приводит к формированию стойкой ремиссии. В связи с этим применение ранней и последующей реабилитации является необходимым этапом в возвращении пациентов к повседневной жизни.

В период с 2010 по 2015 годы в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России объектом исследования стали 134 больных РС, которым проводилось лечение с использованием высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологических стволовых кроветворных клеток (ВИСТ+ТСКК). Среди них мужчин – 65 (49%), женщин – 69 (51%). Средний возраст больных составил $30,1 \pm 3,65$ года, а средняя продолжительность заболевания $8 \pm 4,5$ лет. В исследование были включены пациенты, соответствовавшие следующим требованиям протокола трансплантации: возраст пациентов от 18–55 лет; значение по шкале EDSS от 1.5 до 8.0 баллов; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний; отсутствие ВИЧ-инфекции; письменное согласие на участие в исследовании. В зависимости от типа течения заболевания, больные были разделены на группы пациентов с ремиттирующим типом течения РС (РРС), первично – прогрессирующим типом течения РС, вторично-прогрессирующим

типом течения РС и прогрессирующим типом течения с обострениями. 68 пациентов, включенные в основную группу, получали двухнедельный курс реабилитационного лечения в раннем периоде после трансплантации, через 6 и 12 месяцев. 66 пациентов группы контроля восстановительного лечения не получали. Реабилитация в раннем периоде была направлена на активизацию больных, предупреждение развития патологических состояний и осложнений, связанных с гипокинезией, восстановление активных движений. Занятия проводил инструктор ЛФК с помощью средств дистанционной реабилитации и механотерапевтических тренажеров, установленных в палате пациента. На последующих этапах (через 6 и 12 месяцев) реабилитация проводилась в условиях отделения медицинской реабилитации курсами по 14 дней и включала все необходимые методы восстановительного лечения, направленные на коррекцию функциональных нарушений. Оценку клинического состояния после ТКСК проводили через 6 месяцев после ТКСК, через 1 год после ТКСК и в сроки более 1 года после ТКСК (отдаленный период). Всем пациентам для оценки клинической эффективности проводимого лечения использовались шкалы оценки неврологического дефицита EDSS и SCRIPPS, данных МРТ, тест на моторную координацию и ходьбу на скорость.

По результатам исследования у всех пациентов были выделены следующие варианты ответа на лечение: улучшение, стабилизация и ухудшение. Использование ранней реабилитации позволило избежать осложнений раннего пост трансплантационного периода у большинства пациентов основной группы. Улучшению (36 пациентов основной группы и 11 пациентов контрольной группы в точке 6 месяцев, 45 пациентов основной и 23 контрольной в точке 12 месяцев) соответствовали показатели клинических и инструментальных данных в виде положительных изменений неврологического статуса, теста на моторную координацию и ходьбу на скорость. Стабилизацию состояния (30 пациентов основной группы и 52 контрольной в точках 6 месяцев, 21 пациент основной и 40 пациентов в точке 12 месяцев) определяли при неизменных показателях неврологического статуса и данных МРТ. Ухудшение (2 пациента основной группы и 3 пациента контрольной группы) диагностировали при отрицательных изменениях неврологического статуса и данных МРТ.

Таким образом, данное исследование показывает, что включение ранней и этапной реабилитации в схему лечения пациентов с рассеянным склерозом после ВИСТ+ТСКК позволяет достичь положительных результатов в коррекции функциональных нарушений и адаптации пациентов к повседневной жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Антюфьев В.Ф., Щепелина И.А., Крицкая С.И.. Восстановление двигательной активности и работоспособности на тренажере «Thera-Vital» у больных с гемипарезами. VIII Международная конференция «Асвомед – 2005 Современные технологии восстановительной медицины».
2. Бисага Г.Н. Рассеянный склероз: диагностика и патогенетическая терапия. Автореферат. СПб. ВМА, 2004.
3. Богданов А.Н., Новик А.А. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. СПб, ВМА, 2001.
4. Буглак А.В., Демина Т.Л. Эффективность препарата бетаферон при рассеянном склерозе. Материалы IV Российского Национального Конгресса Человек и Лекарство, Москва, 1999.
5. Бычкова И.В. Динамика клинико-иммунологических показателей у больных рассеянным склерозом, получающих иммуномодулирующую терапию препаратами Ребиф и Копаксон. Новосибирск, 2003.
6. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: «Миклош», 2004.
7. Даминов В.Д., Горохова И.Г., Уварова О.А., Карташов А.В., Ткаченко П.В.. Антигравитационные технологии восстановления ходьбы в клинической нейрореабилитации. Москва, 2014 года.
8. Иоффе М.Е. и соавт., 2006; Шестакова М.В., Ланская Л.Д., 2005.
9. Кадьков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных 2008.
10. Новик А.А., Круглина Р.В., Кузнецов А.Н., Китаев В.М., Белова И.Б., Карташов А.В., Федоренко Д.А. Мониторинг данных МРТ у больных рассеянным склерозом после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей трансплантацией стволовых кроветворных клеток. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2010. Т.5., №1 С. 64–70.
11. Федоренко Д.А., Мельниченко В.Я., Ионова Т.И., Ярошенко Е. Б. Клиническая эффективность высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе.
12. Шарко Ж.М. Болезни нервной системы. СПб, 1876 г.
13. Яхно Н.Н., Шмидт Т.Е., Гусев Е.И. Болезни нервной системы, М.: Медицина, 2003.
14. A Potted History of Multiple Sclerosis. The National Multiple Sclerosis Society, 1996.

15. Blanco Y., Saiz A., Carreras E., *Lancet Neurol*, 2005.
16. Kurtzke J.F. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 382–427.
17. Muller K, Butefisch C.M. 2007; Song R., Tong K.Y., 2008.
18. Ruiz J1, Labas MP, Triche EW, Lo AC. Combination of robot-assisted and conventional body-weight-supported treadmill training improves gait in persons with multiple sclerosis: a pilot study.
19. Wiendl H., Melzer N., Kleinschnitz C., Meuth S.G., *Multiple sclerosis*, 2009.
20. Zajicek J., Freeman J., Porter B., 2007. *Multiple sclerosis care*.

REFERENCES:

1. Antyufey V.F., Schepelina I.A., Kritskaya S.I. Recovery of motor activity and performance on the trainer «Thera-Vital» in patients with hemiparesis. VIII International Conference "ASVOMED – 2005 Modern technologies of regenerative medicine".
2. Bisaga G.N. Multiple sclerosis: diagnosis and pathogenetic therapy. The Abstract. SPb. World Medical Association, 2004.
3. A.N. Bogdanov, A.A. Novik. Principles of bone marrow transplantation and peripheral blood stem cells. St. Petersburg, the World Medical Association, 2001.
4. Buglak AV, Demin TL. The efficacy of Betaferon multiple sclerosis. Proceedings of the IV National Congress of the Russian Man and Medicine, Moscow, 1999.
5. Bychkov I.V. The dynamics of clinical and immunological parameters in multiple sclerosis patients receiving immunomodulatory therapy with Rebif and Copaxone. Novosibirsk, 2003
6. Gusev E.I., Boiko A.N., Zavalishin I.A. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. M.: "Miklos", 2004
7. Daminov V.D., I.G. Gorokhov, Uvarova O.A., A.V. Kartashov, Tkachenko P.V. Recovery walk of antigravity technology in clinical neurorehabilitation. Moscow, 2014.
8. Ioffe M.E. et al., 2006; Shestakova M.V., Lanskaya L.D. 2005
9. Kadykov A.S., Chernikova L.A., N.V. Shahparonova. Rehabilitation of neurological patients. 2008
10. Novik A.A., Kruglina R.V., Kuznetsov A.N., Kitaev V.M., Belov I.B., Kartashov A.V., Fedorenko D.A. Monitoring of MRI in multiple sclerosis patients after high-immunosuppressive therapy followed by stem cell transplantation. *Journal of the National Medical and Surgical Center. NI Pirogov*. 2010 V.5., №1 С. 64–70.
11. Fedorenko D.A., Melnichenko V.Y., Ionova T.I., Yaroshenko E. B. Clinical efficacy of high-dose immunosuppressive therapy with transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis.
12. JM Charcot Diseases of the nervous system. St. Petersburg, 1876.
13. Yahn N.N., Schmidt T.E., Gusev E.I. Diseases of the nervous system, M.: Medicine, 2003.
14. A Potted History of Multiple Sclerosis. The National Multiple Sclerosis Society, 1996
15. Blanco Y., Saiz A., Carreras E., *Lancet Neurol*, 2005.
16. Kurtzke J.F. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 382–427.
17. Muller K, Butefisch C.M. 2007; Song R., Tong K.Y., 2008.
18. Ruiz J1, Labas MP, Triche EW, Lo AC. Combination of robot-assisted and conventional body-weight-supported treadmill training improves gait in persons with multiple sclerosis: a pilot study.
19. Wiendl H., Melzer N., Kleinschnitz C., Meuth S.G., *Multiple sclerosis*, 2009.
20. Zajicek J., Freeman J., Porter B., 2007. *Multiple sclerosis care*.

РЕЗЮМЕ

В данной работе наряду с обзором научно-медицинских публикаций последних лет, посвященных лечению пациентов с рассеянным склерозом, представлен опыт реабилитации больных после высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток, находившихся на лечении в клинике неврологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. В период с 2010 по 2015 годы объектом исследования стали 134 больных рассеянным склерозом, которым проводилось лечение с использованием ВИСТ+ТСКК. 68 пациентов, включенные в основную группу, получали двухнедельный курс реабилитационного лечения в раннем периоде после трансплантации, через 6 и 12 месяцев. 66 пациентов группы контроля восстановительного лечения не получали. Реабилитация в раннем периоде проводилась с помощью средств дистанционной реабилитации и механотерапевтических тренажеров, установленных в палате пациента. На последующих этапах (через 6 и 12 месяцев) реабилитация проводилась в условиях отделения медицинской реабилитации курсами по 14 дней и включала все необходимые методы восстановительного лечения, направленные на коррекцию функциональных нарушений. Оценку клинического состояния после ТСКК проводили через 6 месяцев после ТСКК, через 1 год после ТСКК и в сроки более 1 года после ТСКК (отдаленный период). Всем пациентам для оценки клинической эффективности проводимого лечения использовались шкалы оценки неврологического дефицита EDSS и SCRIPPS, данных MPT, тест на моторную координацию и ходьбу на скорость. В результате мы получили, что включение ранней и этапной реабилитации позволяло достичь положительных результатов в лечении пациентов с рассеянным склерозом после использования клеточных технологий.

Ключевые слова: ранняя реабилитация, этапная реабилитация, рассеянный склероз, высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией стволовых кроветворных клеток, дистанционная реабилитация.

ABSTRACT

Reviewing last scientific and clinical publications about treatment of Multiple Sclerosis patient, we introduce our experience using rehabilitation technologies in these patients after high immunosuppressive therapy with stem cell transplantation, treated at the Clinic of Neurology of the National Medical and Surgical Center named by N.I. Pirogov. 134 multiple sclerosis patients became the object of study, they were treated with HIST + SCT in the period from 2010 to 2015. 68 patients of the basic group received a two-week course of rehabilitation treatment in the early period after transplantation, after 6 and 12 months. 66 patients of the control group did not receive rehabilitation treatment. Rehabilitation in the early period was carried out by means of remote rehabilitation and therapy trainers installed in the patient's ward. In subsequent phases (after 6 and 12 months) the rehabilitation was carried out in the neurorehabilitation department and included all the necessary methods of rehabilitation treatment aimed at correcting functional disorders. The evaluation of clinical status after SCT was performed 6 months after the SCT, 1 year after the SCT and in terms of more than 1 year after the SCT (remote period). The clinical efficacy of the treatment for all patients was evaluated using rating neurological status scale EDSS and SCRIPPS, MRI, test motor coordination and walking speed. In conclusion of the scientific research we could achieve positive results in the treatment of patients with multiple sclerosis after cell transplantation technology using of early and stage rehabilitation.

Keywords: early rehabilitation, stage rehabilitation, Multiple Sclerosis, high immunosuppressive therapy with stem cell transplantation, remote rehabilitation.

Контакты:

Даминов Вадим Дамирович. E-mail: daminov07@mail.ru