

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ СПАСТИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК

УДК 616.8-00

Карташов А.В., Даминов В.Д.

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

INTEGRATED APPROACH TO CORRECTION SPASTICITY IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS AFTER HIGH IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

Kartashov AV., Daminov VD.

Pirogov National Medical & Surgical Center, Moscow, Russia

Введение

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее социально значимых проблем современной неврологии. Повышенное внимание к проблемам РС связано с тем, что это заболевание поражает, в основном, лиц молодого возраста и почти с неизбежностью приводит к инвалидизации [1].

Существующие в настоящее время методы лечения РС обладают рядом побочных эффектов и при длительном применении не позволяют достичь устойчивых терапевтических результатов.

Выключение в связи с инвалидизацией большого числа трудоспособных людей из активной жизни, высокая стоимость диагностики, лечения, реабилитации и социальной помощи делают проблему РС социально и экономически значимой и определяют необходимость поиска новых методов лечения заболевания [6].

Важным достижением в лечении РС явилось внедрение в практику высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеточных (ВДИТ + ТСКК) – одной из многообещающих стратегий лечения данного заболевания, отражающей современные тенденции подхода к решению данной проблемы в области неврологии и гематологии. ВДИТ+ТСКК – патогенетический метод лечения РС, при котором пациенту после индукции глубокой депрессии иммунной системы вводят предварительно заготовленные аутологичные стволовые клеточные (СКК) периферической крови [5]. Положительные изменения неврологического статуса, картины магнитно-резонансной томографии головного мозга и показателей иммунологического статуса могут свидетельствовать об эффективности данного метода лечения и открывают большие перспективы в лечении различных форм и стадий РС [5].

Большинство больных с исходно выраженным неврологическим дефицитом отмечают стабилизацию

состояния после проведенной программы ВДИТ+ТСКК и нуждаются в дальнейшем восстановительном лечении, в ходе которого происходит физическая и психологическая адаптация пациента [2–4, 5].

Восстановительное лечение направлено на профилактику осложнений неврологических нарушений: пролежней и контрактур, нарушений периферического кровообращения, инфекций дыхательной и мочевыводящей систем, а также коррекцию спастичности, существенно снижающих качество жизни больных РС [2–4, 7–14].

Ряд пациентов имеет выраженные нарушения ходьбы, ограничивающие функциональные возможности данной группы. Одной из причин развития локомоторной дисфункции является эквиноварусная деформация стопы. Данная патология встречается у пациентов РС при нижнем спастическом моно- и парапарезе за счет спастичности камбаловидной, икроножной и задней большеберцовой мышц. Вышеуказанные изменения мышечного тонуса приводят к ухудшению функциональных характеристик ходьбы: снижается скорость, уменьшается ширина шага и длительность необходимого расстояния [2, 7–14].

В последние годы уделяется особое внимание применению ботулинотерапии при лечении спастичности в рамках курсов восстановительного лечения больных с данным заболеванием [12–14].

Введение ботулотоксина типа А в мышцы-мишени повышает функциональные возможности реабилитации и способствует ускоренному восстановлению нарушенных функций [13, 14].

Данный вид терапии показал свою эффективность в лечении ряда заболеваний центральной нервной системы и может быть применен в комплексном подходе к коррекции спастичности у больных РС после ВДИТ + ТСКК.

Настоящее исследование состоит в оценке эффективности ботулинотерапии в комплексном лечении больных

РС с нарушением функции ходьбы на фоне спастичности мышц нижних конечностей вследствие формирования эквиноварусной деформации стопы.

Материалы и методы

В исследование было включено 13 больных с прогрессирующей формой РС, находившихся в отделении медицинской реабилитации ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, которым предварительно проведено лечение в условиях отделения гематологии с применением (ВДИТ+ТСКК) [5].

Средний возраст больных составил $31,1 \pm 3,85$ года, а средняя продолжительность заболевания $8,5 \pm 4,76$ лет. Исходный уровень неврологического дефицита составил $5,5 \pm 1,0$ балла по EDSS scale. Исходный уровень спастичности в мышцах нижних конечностей составил $3 \pm 1,0$ балла по Ashworth scale (Таблица 1).

Таблица 1. Характеристика больных.

Признаки	Количество больных (n=13)
Уровень неврологического дефицита (EDSS scale), балл	$5,5 \pm 1,0$
Уровень спастичности (Ashworth scale), балл	$3 \pm 1,0$
Пациентов без последующего курса ботулинотерапии	7 (53,8%)
Пациентов с последующим курсом ботулинотерапии	6 (46,2%)

6 (46,2%) пациентов включены в группу, которым после проведения программы ВДИТ+ТСКК проводились курсы по двигательной реабилитации и повторные курсы ботулинотерапии (100 ЕД препарата ботулотоксина типа А), направленной на коррекцию эквиноварусной деформации стоп.

7 (53,8%) пациентов включены в группу, которым после проведения программы ВДИТ+ТСКК проводились курсы по двигательной реабилитации без применения ботулинотерапии.

Оценка неврологического статуса пациентов проводилась с применением шкалы инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale – EDSS), при помощи которой степень неврологического дефицита ранжируется от 0 до 10 баллов. Чем выше индекс EDSS, тем более выражен неврологический дефицит.

Оценка спастичности в группах пациентов проводилась с применением модифицированной шкалы оценки спастичности (Modified Ashworth scale of muscle spasticity), при помощи которой степень выраженности спастичности ранжируется от 0 до 5 баллов. Чем выше балл по Ashworth scale, тем более выражена спастичность.

У всех пациентов, включенных в исследование и страдающих прогрессирующей формой РС, выявлена эквиноварусная деформация стопы в результате выраженной спастичности, существенно ограничивающей функциональные способности ходьбы.

На фоне ВДИТ+ТСКК в течение всего периода наблюдения у всех пациентов указанных групп отмечена стабилизация состояния и отсутствие прогрессирования заболевания в течение всего периода наблюдения. Осложнений при проведении данной программы лечения не отмечено [5].

В дальнейшем всем пациентам проведены 3 повторных курса восстановительного лечения (через 3, 6 и 9 месяцев) длительностью 14 дней. Курс лечения включал в себя: занятия на тренажерах для верхних и нижних конечностей, роботизированную кинезотерапию для восстановления функции ходьбы (Lokomat). Занятия проводились ежедневно, длительностью 30 минут.

Протокол процедуры:

- Введение препарата ботулотоксина типа А при исходной спастичности 2–4 балла (Ashworth scale).
- Цель: уменьшение спастичности при эквиноварусной деформации стопы в наиболее пораженной нижней конечности.
- Кратность введения: 1 раз в 3 месяца.
- Доза препарата 100 ЕД ботулотоксина типа А.
- Схема введения в одну точку мышцу-мишени: m. tibialis posterior (20 ЕД); m. soleus (40 ЕД); m. gastrocnemius (40 ЕД) непосредственно перед началом курса восстановительного лечения.

Результаты и их обсуждение

Оценка состояния больных РС после проведения ВДИТ+ТСКК проводилась непосредственно перед началом курса восстановительного лечения и включала оценку показателей с применением шкал EDSS scale и Ashworth scale.

Анализ результатов показал достоверные различия ($p < 0,05$) в уменьшении неврологического дефицита (при сравнении с исходными значениями снижение по шкале EDSS на 1,5 балла) у пациентов в группе, которым в ходе проведения повторных курсов восстановительного лечения внедрена схема лечения эквиноварусной деформации стопы с применением препарата ботулотоксина типа А (рисунок 1). Положительные изменения в данной группе больных наступали вследствие улучшения функциональных характеристик ходьбы (увеличения скорости ходьбы, ширины шага и длительности проходимого расстояния).

В группе пациентов, которым в ходе проведения повторных курсов восстановительного лечения коррекция спастичности эквиноварусной деформации стопы препаратом ботулотоксина типа А не проводилась, также имело место уменьшение неврологического дефицита, в основном, за счет увеличения объема активных и пассивных движений в паретичных конечностях на фоне роботизированной кинезотерапии и механотерапии (при сравнении с исходными значениями снижение по шкале EDSS на 1,0 балла) (рисунок 1).

Анализ результатов показал достоверные различия ($p < 0,05$) в уменьшении спастичности (при сравнении с исходными значениями снижение по шкале Ashworth на 2 балла) у пациентов в группе, которым в ходе проведения повторных курсов восстановительного лечения внедрена схема лечения эквиноварусной деформации стопы с применением препарата ботулотоксина типа А (рисунок 2). Положительные изменения, отмеченные у пациентов в данной группе, выражались в улучшении функциональных характеристик ходьбы (увеличения скорости ходьбы, ширины шага и длительности проходимого расстояния).

В группе пациентов, которым в ходе проведения повторных курсов восстановительного лечения коррекция спастичности эквиноварусной деформации стопы препаратом ботулотоксина типа А не проводилась, также имело место изменения спастичности, в основном, за счет увеличения объема активных и пассивных движений в паретичных конечностях на фоне вышеуказанных методов реабилитационного воздействия (при сравнении

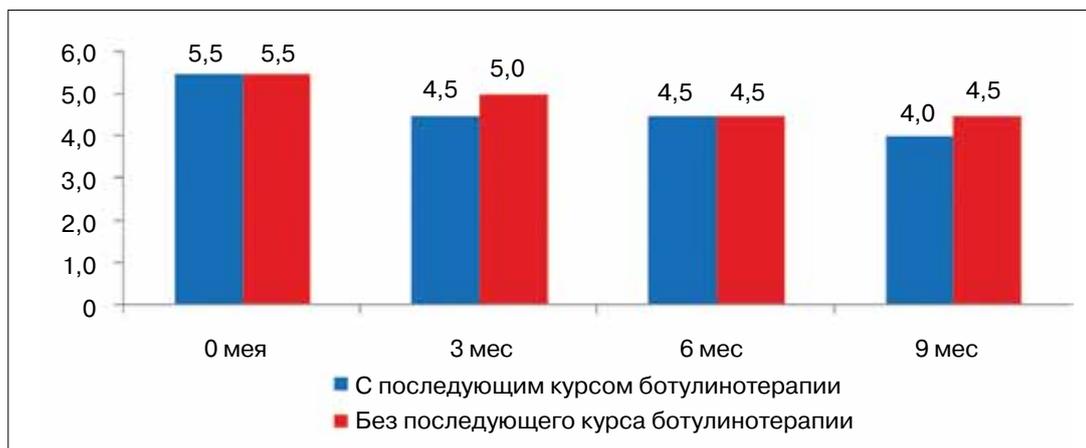


Рис. 1. Изменения неврологического дефицита по шкале EDSS в зависимости от включения курса ботулинотерапии.

с исходными значениями снижение по шкале Ashworth на 1 балл) (рисунок 2).

Заключение

В обеих группах, включенных в исследование пациентов РС после ВДИТ+ТСКК отмечена стабилизация состояния в течение всего периода наблюдения и отсутствие прогрессирования признаков заболевания, улучшение функциональных характеристик ходьбы (скорость, ширина шага, длительность про-

ходимого расстояния) и уменьшение выраженности неврологического дефицита на фоне повторных курсов комплексного реабилитационного лечения с применением роботизированных технологий. Лучшие результаты коррекции спастичности при эквиноварусной деформации стоп достигаются у пациентов за счет комплексного лечения в сочетании курсов роботизированной кинезотерапии, механотерапии и ботулинотерапии.

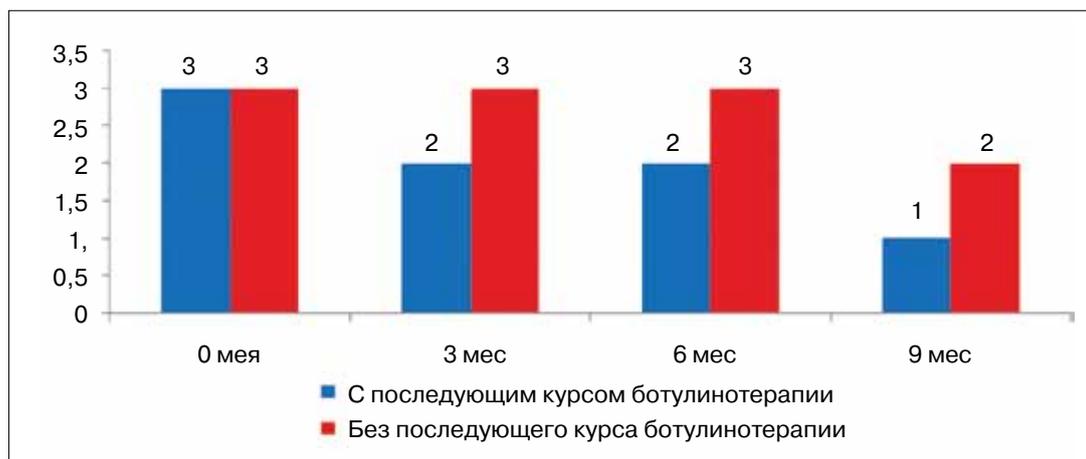


Рис. 2. Изменения спастичности по шкале Ashworth в зависимости от включения курса ботулинотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: «Миклош», 2004.
2. Даминов В.Д. Роботизированная локомоторная терапия в нейрореабилитации// Вестник восстановительной медицины. – 2012. – №1. – С. 57–62.
3. 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.
4. Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 5. – С. 3–8.
5. 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 кровяных клеток. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2010. Т.5., №1 С. 64–70.
6. Яхно Н.Н., Шмидт Т.Е., Гусев Е.И. Болезни нервной системы, М.: Медицина, 2003.
7. Eams N.W.A., Barker R., Gracham K. et al. The effect of botulinum toxin type A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. Dev. Med. and Child Neurol. 1999; 41: 226–232.
8. Grabowski A.: Metabolic and Biomechanical Effects of Velocity and Weight Support Using a Lower Body Positive Pressure Device During Walking. International Journal of Applied Science and Technology Vol. 2 No. 7; August 2012.
9. Gojanovic B, Cutti P, Shultz R, Matheson GO: Maximal physiologic parameters during partial body-weight support treadmill testing. Med Sci Sports Exerc 2012.
10. Kurz MJ, Wilson TW, Corr B, Volkman KG. Body weight supported treadmill training influences the neuromagnetic activity of the somatosensory cortices in children with cerebral palsy. Journal of Neurologic Physical Therapy. 2012.
11. Mercer JA, Applequist B, Masumoto K: Muscle Activity During Running With Different Body Weight Support Mechanisms. Med Sci Sports Exerc 2012 (44:5) S572
12. Shakespeare D.T., Boggild M., Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Journal of Neurologic Physical Therapy 2003.
13. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. the treatment of spasticity in multiple sclerosis. Developmental Neurorehabilitation, 2012.
14. Watanabe Y, Bakheit A.M., McLellan D.L. A study of effectiveness of botulinum toxin type A in the management of muscle spasticity. Disabil. Rehabil. 1998; 20 (2): 62–5.

REFERENCES:

- Gusev EI, Boiko AN, Zavalishin IA. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. M.: "Miklos", 2004.
- Ivanova GE. Medical rehabilitation in Russia. Development prospects. // Bulletin of regenerative medicine. – 2013. – № 5. – S. 3–8.
- Daminov VD. The robotic locomotion therapy in neurorehabilitation // Herald of regenerative medicine. – 2012. – № 1. – S. 57–62.
- Daminov VD, Gorokhova IG, Uvarova OA, Kartashov AV, Tkachenko PV. Antigravity Technology Recovery walk in clinical neurorehabilitation. Moscow, 2014.
- Novik AA, Kruglina RV, Kuznetsov AN, China, VM, Belov IB, Kartashov AV, Fedorenko DA. 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 C. 64–70.
- Yahno NN, Schmidt TE, Gusev EI. Diseases of the nervous system, M.: Medicine, 2003.
- Eams N.W.A., Barker R., Gracham K. et al. The effect of botulinum toxin type A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. Dev. Med. and Child Neurol. 1999; 41: 226–232.
- Grabowski A.: Metabolic and Biomechanical Effects of Velocity and Weight Support Using a Lower Body Positive Pressure Device During Walking. International Journal of Applied Science and Technology Vol. 2 No. 7; August 2012.
- Gojanovic B, Cutti P, Shultz R, Matheson GO: Maximal physiologic parameters during partial body-weight support treadmill testing. Med Sci Sports Exerc 2012.
- Kurz MJ, Wilson TW, Corr B, Volkman KG. Body weight supported treadmill training influences the neuromagnetic activity of the somatosensory cortices in children with cerebral palsy. Journal of Neurologic Physical Therapy, 2012.
- Mercer JA, Applequist B, Masumoto K: Muscle Activity During Running With Different Body Weight Support Mechanisms. Med Sci Sports Exerc 2012 (44:5) S572
- Shakespeare D.T., Boggild M., Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Journal of Neurologic Physical Therapy 2003.
- Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. the treatment of spasticity in multiple sclerosis. Developmental Neurorehabilitation, 2012.
- Watanabe Y., Bakheit A.M., McLellan D.L. A study of effectiveness of botulinum toxin type A in the management of muscle spasticity. Disabil. Rehabil. 1998; 20 (2): 62–5.

РЕЗЮМЕ

В данной работе представлен обзор научных публикаций, посвященных опыту применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток у больных с прогрессирующей формой рассеянного склероза. В ряде случаев отмечена положительная динамика в неврологическом статусе и стабилизация состояния после проведенной программы лечения. Большинство пациентов с данной патологией после вышеуказанной программы терапии нуждаются в повторных комплексных курсах реабилитации. Восстановительное лечение направлено на профилактику осложнений неврологических нарушений, и в том числе, коррекцию двигательных расстройств. Ряд пациентов имеет выраженные нарушения ходьбы, ограничивающие функциональные возможности данной группы вследствие повышения мышечного тонуса в нижних конечностях. Одной из причин, приводящих к ухудшению функциональных характеристик ходьбы является эквинорусная деформация стоп. В настоящее время широко применяемые методы роботизированной кинезотерапии и механотерапии у пациентов с явлениями нижнего моно- и парализа зарекомендовали себя как эффективные методы коррекции нарушений функции ходьбы. Однако, в связи с выраженной спастичностью мышц голени на фоне эквинорусной деформации стопы, существенно снижающей качество жизни больных рассеянным склерозом, существует необходимость включения ботулинотерапии в комплексную реабилитацию пациентов. Данный вид терапии показал свою эффективность в лечении ряда заболеваний центральной нервной системы, что способствовало повышению функциональных возможностей реабилитации и ускоренному восстановлению нарушенных функций. На основании проведенного исследования показана эффективность комплексного подхода к коррекции спастичности с применением повторных курсов роботизированной кинезотерапии и ботулинотерапии у пациентов, находившихся на лечении в отделении медицинской реабилитации ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России.

Ключевые слова: рассеянный склероз, спастичность, реабилитация, высокодозная иммуносупрессивная терапия, трансплантация стволовых кроветворных клеток, роботизированная кинезотерапия, механотерапия.

ABSTRACT

This article presents an overview of scientific publications devoted to the experience of the application of high immunosuppressive therapy with autologous stem cell transplantation in patients with a progressive form of multiple sclerosis. In some cases, it noted a positive trend in neurologic status and stabilization of the state of the program after the treatment. Most patients with this pathology after this therapy programs need to be re-integrated rehabilitation. Rehabilitation treatment is aimed at preventing complications of neurological disorders, including, correction of motor disorders. Some patients have expressed disturbances walk restricting the functionality of the group due to increased muscle tone in the lower extremities. One of the reasons that lead to the deterioration of the functional characteristics of the walk is equinovarus. It is now widely used methods of robotic kinesitherapy and mechanotherapy in patients with symptoms of lower mono- or paraparesis have proven to be effective methods for correcting dysfunction of walk. However, due to the severe spasticity of leg muscles in the background equinovarus significantly reduces the quality of life of patients with multiple sclerosis, there is the need to include Botulinum in complex rehabilitation of patients. This type of therapy has shown to be effective in treating a number of diseases of the central nervous system, thereby improving the functionality of the accelerated rehabilitation and restoration of disturbed functions. Based on the study shows the effectiveness of a comprehensive approach to correcting spasticity with repeated courses of robotic kinesitherapy and Botulinum patients who were treated at the medical rehabilitation «National Medical and Surgical Center named NI Pirogov» Russian Ministry of Health.

Keywords: multiple sclerosis, spasticity, rehabilitation, high-dose immunosuppressive therapy, stem cell transplantation, robotic kinesitherapy, mechanotherapy.

Контакты:

Карташов А.В. E-mail: kartashov82@mail.ru