

Н. П. Дражина

ИЗМЕНЕНИЕ КОГНИТИВНО-МНЕСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ НА ФОНЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены результаты когнитивно-мнестических изменений (КМИ) и качества жизни (КЖ) у пациентов с рассеянным склерозом (РС) на фоне аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (АуГМСК) и ко – трансплантации гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток (АуГГСК/АуГМСК). Установлено, что при трансплантации стволовых клеток (СК) уже в течение первого полугодия уменьшается выраженность когнитивно-мнестических и эмоциональных

нарушений (КМН). Полученные результаты свидетельствуют, что АуТМСК и АуТМСК/АуТГСК модифицирует течение РС и способствует улучшению качества жизни пациентов с РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, мезенхимальные стволовые клетки, аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (АуТМСК), ко-трансплантация МСК и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (АуТГСК/АуТМСК), когнитивно-мнестические изменения, качество жизни

N. P. Drazhina

DYNAMICS OF COGNITIVE INDICATORS AND QUALITY OF LIFE IN MULTIPLE SCLEROSIS AFTER AUTOLOGOUS STEM CELLS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

In article are presented the results of cognitive indicators and quality of life variations in patients with multiple sclerosis after autologous mesenchymal stem cells transplantation (AMSC) and autologous hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells transplantation (AHSCT/MSCT). It was established that the observed changes in cognitive indicators may be modified after (AMSC), (AHSCT/MSCT) and it can improve the quality of life of patients with MS.

Key words: multiple sclerosis (MS), mesenchymal stem cells (MSCs), autologous mesenchymal stem cells transplantation (AMSC), autologous hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells transplantation (AHSCT/MSCT), cognitive disorders, quality of life.

Когнитивно-мнестические изменения (КМИ) находятся в сфере постоянного внимания и часто наблюдаются в структуре повреждения при рассеянном склерозе (РС), являясь одной из важных составляющих в формировании клинической картины заболевания [11]. Однако, вклад когнитивно-мнестических нарушений (КМН) в клиническую картину РС до конца не изучен.

Существует мнение, что КМИ при РС развиваются на далеко зашедших стадиях, при значительной инвалидизации пациентов [3]. Однако в последнее время выяснилось, что нарушения в психической сфере при РС появляются уже на ранних стадиях заболевания. [7,12], в некоторых случаях при клинически изолированном синдроме [8] и достигают 40-60% случаев у больных с длительностью заболевания до 2 лет [1].

Отмечено, что половина пациентов, страдающих РС, не имеют интеллектуальных проблем, у 40% имеет место легкая и у 10% – умеренная дисфункция, однако при использовании тестов формальной оценки интеллекта, памяти, мышления и самооценки нарушения выявились более чем у 80-93% больных РС [5].

В недавнем прошлом диагноз РС ассоциировался с быстро наступающей инвалидностью и скорым летальным исходом. Однако с внедрением новых технологий диагностики и лечения РС перешел из заболевания некурабельных в модифицируемое заболевание. В этой связи чрезвычайно актуальным становится вопрос о качестве жизни (КЖ) данной категории пациентов. При этом исследование КЖ у пациентов с РС, все

больше привлекает внимание специалистов. Оценка КЖ у пациентов с РС становится важным элементом клинических исследований, поскольку с нарастанием степени инвалидизации и снижением КЖ возрастают затраты на медицинскую и социальную помощь больным [6, 7]. Терапия когнитивных нарушений при РС предусматривает в первую очередь патогенетическое лечение основного заболевания. Однако, как и другие симптомы РС, когнитивный дефицит изменяется во времени и ухудшается на фоне обострений [2, 4], поэтому терапия обострений очень важна и при коррекции когнитивных нарушений. В связи с этим большой интерес представляет влияние АуТМСК и АуТГСК/АуТМСК на КМИ, а также на КЖ, что имеет важное значение для оценки выраженности неврологического дефицита у больных с РС.

Цель: Анализ характера и выраженности КМИ и КЖ у больных РС до и после аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток АуТМСК и при технологии ко-трансплантации гемопоэтических и мезенхимальных клеток (АТГСК/АТМСК).

Материалы и методы

На базе 9-й городской клинической больницы было исследовано 56 пациентов с верифицированным по

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемой группы и группы сравнения с диагнозом РС по возрастному, половому составу и варианту течения заболевания

Оцениваемый параметр	ОГ 1	ОГ 2	КГ
Количество пациентов	12	14	36
Пол, м/ж	9/5	7/5	19/17
Возраст, лет	34,07(21,0±49,0)	33,69(21,0±49,0)	33,02(23,0±49,5)
Течение заболевания (n/%)			
Вторично-прогрессирующее	6/43%	8/67%	10/28%
Рецидивно-ремиттирующее	3/22%	-	8/22%
Прогрессирующе-ремиттирующее	5/36%	4/33%	18/50%
Продолжительность заболевания, лет	6,50 (5,0±10,0)	7,0 (5,0±8,5)	5,0 (4,0±9,5)
EDSS на этапе скрининга, баллы	3,75 (3,00±5,50)	4,00 (2,75±4,50)	3,25 (2,50±4,00)

Примечание – результаты представлены в виде Ме (25-й ± 75 процентиля)

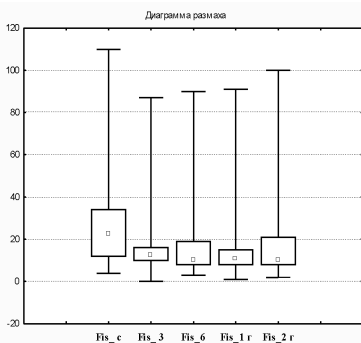


Рисунок 1. Динамика показателей усталости у пациентов 1 группы (n=14)

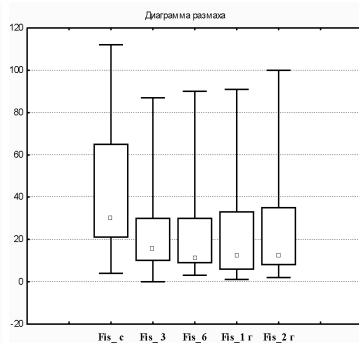


Рисунок 2. Динамика показателей усталости у пациентов 2 группы (n=12)/

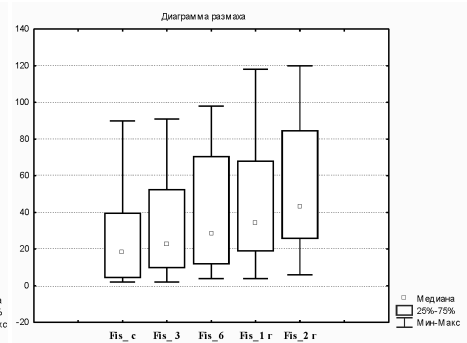


Рисунок 3. Динамика показателей усталости у пациентов 3 группы (n=36)

критериям McDonald и соавт. (2010 г.) диагнозом РС, с разными вариантами клинического течения РС. Для оценки результатов исследования пациентов разделили на 3 группы: 1-я основная группа (ОГ1) – пациенты до и после АуТМСК, 2-я основная группа (ОГ2) – пациенты до и после АуТГСК/АуТМСК и 3-я контрольная группа (КГ) – пациенты с РС, получающие нейропротекторную, сосудистую и в период обострений – гормональную терапию. Кроме того, в качестве клинических характеристик рассматривались следующие показатели: оценка по функциональной шкале Kurtzke и шкале инвалидизации EDSS [10]. Все группы были сопоставимы по уровню образования, социальному статусу и по клинко-демографической характеристике (табл. 1).

В исследовании были использованы наиболее широко распространенные и наиболее чувствительные в последние годы методы оценки нарушений психической деятельности при рассеянном склерозе для оценки состояния и эффективности лечения. [13, 14]. Когнитивно-мнестические функции изучались с помощью батареи тестов, которая состояла из короткого синдромального теста (SKT) и темпового слухового серийного теста сложения (PASSAT). Показатель качества жизни (КЖ) определяли по опроснику SF–36. Проводили оценку влияния утомляемости на жизнь пациента с РС по шкале FIS. Оценка динамики показателей в

группах проводилась на фоне АуТМСК, АТГСК/АТМСК и КГ в течение 2 лет после терапии.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета статистических методик «Статистика 6». Оценку результатов представляли в виде Me (25-й ± 75-й процентиля). Во всех случаях результаты принимали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ результатов неврологического обследования и уровня инвалидизации по шкале EDSS до начала терапии и спустя 2 года (табл.2).

Уменьшение степени неврологического дефицита оказалось статистически достоверным спустя 1 год после АуТМСК ($p < 0,05$) и 2 года после АуТГСК/АуТМСК и наблюдалось статистически достоверное увеличение балла по EDSS до 4,50 (4,00÷5,50) у пациентов КГ ($p < 0,05$).

Психологическое тестирование пациентов до лечения выявило у всех обследованных групп отклонение результатов от нормы, свидетельствующее об уже имеющихся КМИ. Количество баллов по всем тестам было ниже установленных нормативов.

При диагностике показателей усталости у пациентов группы 1 выявлено, что изменения персистировали в течение 2 лет после АуТМСК со средним баллом по шкале Fis 25,1 (2,0÷100,0), в то время как в КГ средний

Таблица 2. Динамика неврологического статуса по шкале EDSS у пациентов с РС до и после трансплантации

Сроки наблюдения	Степень выраженности функционального дефицита по шкале EDSS у пациентов ОГ1, баллы (n=12)	Степень выраженности функционального дефицита по шкале EDSS у пациентов ОГ 2, баллы (n=14)	Степень выраженности функционального дефицита по шкале EDSS в КГ, баллы (n=36)
На этапе скрининга	3,75 (3,00÷5,50)	4,00 (2,75÷4,50)	3,25 (2,50÷4,00)
Во время трансплантации	3,75 (3,00÷5,50)	4,00 (3,00÷4,50)	3,50 (3,00÷4,50)
3 месяца после АуТМСК	3,50 (3,00÷5,00)	3,50 (2,75÷3,75)	3,75 (3,00÷4,50)
6 месяцев после АуТМСК	3,25 (2,50÷5,00)	3,00 (2,50÷3,50)	4,00 (3,50÷5,00)
1 год после АуТМСК	3,25 (2,50÷5,00)	3,00 (2,25÷3,75)	4,50 (3,50÷5,25)
2 года после АуТМСК	3,00 (2,50÷5,00)	3,00 (2,50÷3,75)	4,50 (4,00÷5,50)

Примечание – результаты представлены в виде Me (25-й ÷ 75 процентиля)

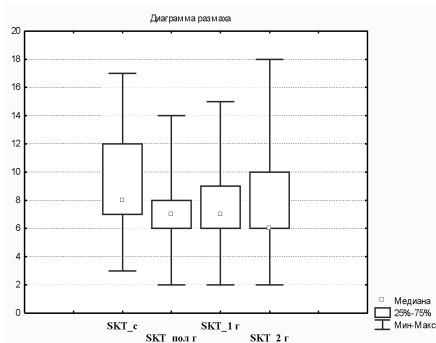


Рисунок 4. Динамика суммарного бала по шкале SKT у пациентов 1 группы (n=12)

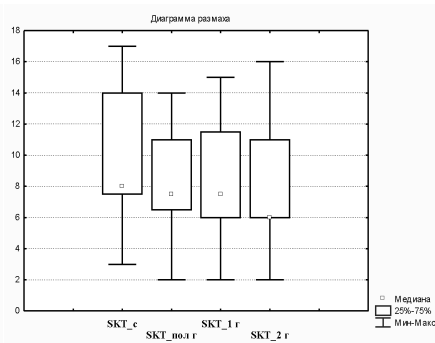


Рисунок 5. Динамика суммарного бала по шкале SKT у пациентов 2 группы (n=14)

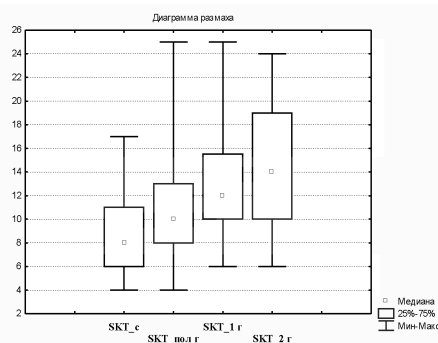


Рисунок 6. Динамика суммарного бала по шкале SKT у пациентов 3 группы (n=36)

балл спустя 2 года возрос до 43,5 (6,0 ÷ 120) (рис.3).

Анализ динамики изменения баллов по шкале утомляемости Fis у пациентов исследуемой группы до и после АутМСК (рис. 1) показал их резкое снижение спустя 6 месяца до 10,0 (8,0÷19,0) баллов ($p<0,001$) и после АутМСК/АуТГСК до 21,0 (10,5÷30,5) ($p<0,001$) (рис. 2).

Когнитивно-мнестические функции изучались с помощью короткого синдромального теста (SKT). Когнитивная функция в SKT тесте определена по возрасту и интеллекту человека. Все пациенты были со средним интеллектом (90-110 баллов).

Анализ динамики изменения баллов у пациентов 1 и 2 группы до и после лечения показал их статистически достоверное снижение спустя 6 месяца после трансплантации до 8,0 баллов до 11,0 баллов (рис 4, 5).

Данные изменения наблюдались в течение 2 лет после АутМСК с постепенным снижением баллов по шкале SKT, а в КГ резкие изменения в баллах сохранялись на протяжении 2 лет с показателем 14,0 (10,0÷19,0) ($p<0,001$), что соответствует средней степени деменции, а у некоторых пациентов достигало и тяжелой степени деменции (19 баллов) (рис. 6).

Одним из наиболее эффективных тестов на внима-

ние при РС считается темповый слуховой серийный тест сложения (PASSAT).

Анализ динамики относительного уровня изменения баллов по шкале PASSAT до и после АутМСК; АуТГСК/АутМСК в ОГ и КГ продемонстрировал статистически значимое повышение с 38,0 до 45,0 спустя 1 год после АутМСК. Данное повышение сохранялось в течение 2 лет после лечения (рис. 7, 8), в отличие от КГ (рис. 9).

Анализ динамики баллов опросника SF-36: шкалы – физическое функционирование ФФ (PF – Physical Functioning); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием РФФ (RP – Role – Physical Functioning); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – РЭФ (RE – Role Emotional); социальное функционирование СФ (SF – Social Functioning); интенсивность боли Б (BP – Bodily pain); общее состояние здоровья ОЗ (GH – General Health); жизненная активность Ж (VT – Vitality); психическое здоровье ПЗ (MH – Mental Health) и физический компонент здоровья PH (Physical Health) (ФФ, РЭФ, Б, ОЗ) и психологический компонент здоровья MH (Mental Health) (ПЗ, РЭФ, Ж, СФ) (рис. 10) до лечения показал, что РС значительно ухудшает все

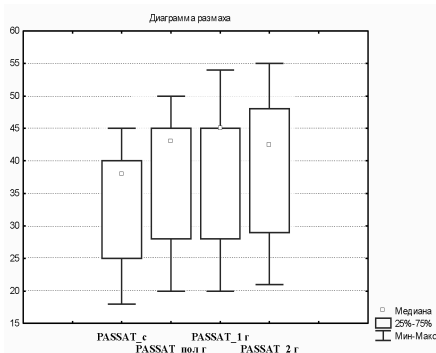


Рисунок 7. Динамика суммарного бала в тесте PASSAT у пациентов 1 группы (n=14)

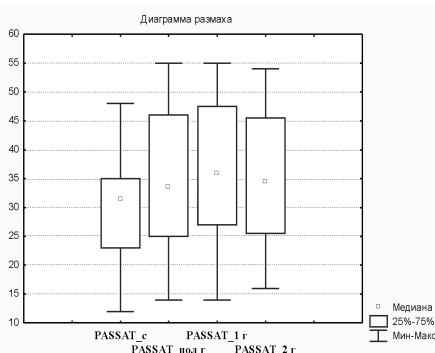


Рисунок 8. Динамика суммарного бала в тесте PASSAT у пациентов группы 2 (n=14)

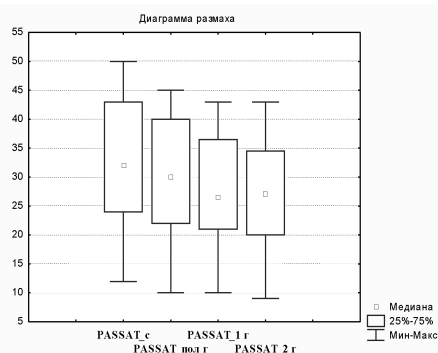


Рисунок 9. Динамика суммарного бала в тесте PASSAT у пациентов группы 3 (n=36)

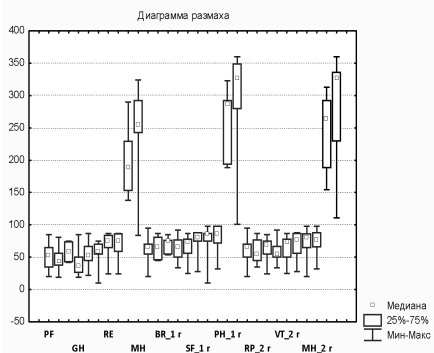


Рисунок 10. Динамика по шкалам опросника SF 36 у пациентов группы 1 (n=12)

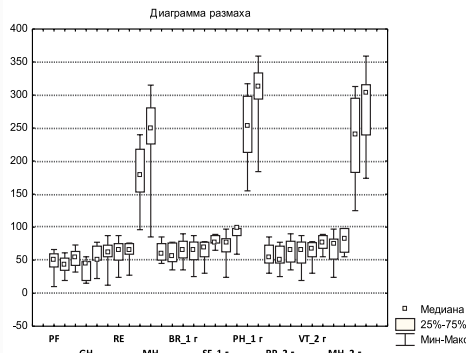


Рисунок 11. Динамика по шкалам опросника SF 36 у пациентов группы 2 (n=14)

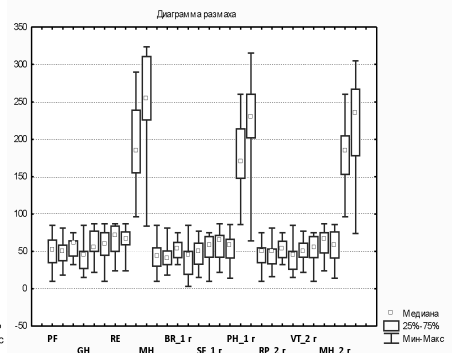


Рисунок 12. Динамика по шкалам опросника SF 36 у пациентов КГ (n=36)

показатели теста у больных. РС. В первую очередь и в большей степени страдает физический компонент здоровья, особенно ФФ и РФФ. В меньшей степени вовлекается психологический компонент – РЭФ и СФ. Такие составляющие, как Б, ОЗ, Ж и ПЗ поражаются относительно меньше.

Выявлено соотношение РН и МН 188,0 (153,0÷229,0) и 254,5 (243,0÷292,0) в 1 группе и 178,0 (153,0÷218,0) и 249,5 (226,0÷280,0) во 2 группе до лечения с резким увеличением до 287,0(194,0÷292,0) и 326,0(280,0÷349,0) показателя соответственно спустя 1 год. Анализ динамики баллов опросника SF-36 в КГ до лечения 178,0 (153,0÷226,0) и 254,5 (226,0÷292,0) с резким снижением показателя спустя 1 год до 170,0 (147,5÷214,0) и 230,0 (202,0÷260,0) соответственно. Данные изменения пересистировали в течение 2 лет с постепенной тенденцией к уменьшению показателей в КГ и сохранением показателей в группы 1 и 2, что свидетельствует об улучшении качества жизни после АутМСК и АуТГСК/АутМСК и ухудшению показателей качества жизни у пациентов в КГ. Выявлена тенденция к значительному улучшению психологического компонента здоровья, прежде всего показателей: ПЗ, СФ ($p < 0,001$) у пациентов которые получили лечение АутМСК и АуТГСК/АутМСК. и среди физического компонента здоровья: показателей РФФ и ОЗ. В то же время показатели шкалы физического компонента (ФФ и Б) оставались относительно стабильным (рис.11,12).

Выводы

1. При динамическом наблюдении больных РС, которым применялась АутМСК и АуТГСК/АутМСК было выявлено достоверное улучшение когнитивно – мнестических функций, которые оставались стабильными в течение 2 лет после лечения.

2. АутМСК и АуТГСК/АутМСК обладают равной эффективностью в отношении стабилизации неврологической симптоматики и когнитивно-мнестических функций и улучшению качества жизни пациентов с РС.

3. Полученные данные подтверждают, что АутМСК и АуТГСК/АутМСК приводят к длительному психическому и физическому восстановлению, что способствует лучшему проведению реабилитационных и психотерапевтических мероприятий у пациентов с РС.

Литература

1. Дамулин, И.В. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях). Методическое пособие для врачей. Москва, 2009. -31.
2. Рассеянный склероз. Под ред. И. Д. Столярова, Б. А. Осетровой. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002.
3. Хонджариан, О. А. Рассеянный склероз / О. А. Хонджариан, И. А. Завалишин, О. М. Невская. — Москва: Медицина, 1987. — 256 с.
4. Шмид, Т.Е. Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе. Журн. Неврол. и психиатр. 2005; 9: 54–6.
5. Bargert, B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. CNS Drugs 2002; 16: 445–55.
6. Chang, C.H., Cella D. et al. Quality of life in multiple sclerosis patients in Spain. Mult Scler 2002;8:6:527-531.
7. Freeman, J.A., Hobart J.C. et al. Does adding MS-specific items to a generic measure (the SF-36) improve measurement Neurology 2001;57:1:68-74.
8. Haase, CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. Behav Neurol 2003; 14: 39-45.
9. Hildebrandt, H., Harm HK, Kraus JA, Schulte-Herbruggen A, Schwarze B and Schwendemann G. Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. Mult Scler. 2006, 12: 428-436.
10. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. — 1983; 33: 1444-1452.
11. Nocentini, U, Pasqualetti P, Bonavita S. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2006; 12: 77–87.
12. Patti, F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2009; 15: 2-8.
13. Rao, S Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction / 13S Rao [et al.] // Neurology. — 1991. — Vol. 41. — P. 685-691.
14. Ware, J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. // Med Care 1992; 30: 473–483.

Поступила 7.09.2012 г.