



ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКИХ БИОТЕХНОЛОГИЙ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**VII СЪЕЗД
ГЕМАТОЛОГОВ И
ТРАНСФУЗИОЛОГОВ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ГЕМАТОЛОГИИ И
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»**



**80 лет
1932-2012**

**24-25 МАЯ 2012
МИНСК**

Федулов А.С., Усс А.Л., Миланович Н.Ф., Мотузова Я.М.,
Змачинский В.А., Борисов А.В., Байда А.Г., Мицкевич П.Б., Смольникова В.В.,
Дражина Л.С., Минзер М.Ф., Черныш Е.Е., Булаев И.В.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМОВ
КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СРЕДНЕЙ И НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ПО ДАННЫМ
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОГО, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И
ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

ГУО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность исследования. Рассеянный склероз (РС) развивается преимущественно в возрасте от 18 до 50 лет и при отсутствии адекватного лечения приводит к значимым нарушениям неврологических функций вплоть до невозможности самообслуживания. Патогенетически обоснованным методом лечения РС является высокодозная полихимиотерапия (ВПХТ) с поддержкой аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК). Несмотря на то, что в настоящее время в мире выполнено более 2000 подобных трансплантаций при РС, в этом направлении исследований существует ряд вопросов и проблем.

Цель исследования – изучить динамику нейровизуализационных, нейрофизиологических и иммунологических показателей у пациентов с РС после ВПХТ+АТГСК.

Материал и методы. Проведено проспективное, лонгитюдное, когортное, открытое, сравнительное исследование эффективности применения режимов кондиционирования средней и

низкой интенсивности по данным нейровизуализационного, нейрофизиологического и иммунологического обследования. Исследование проведено на базе УЗ «9-я ГКБ» г. Минска и Республиканского центра трансплантологии и клеточных биотехнологий.

Сформирована исследуемая группа, в которую был включен 21 пациент с РС, прошедший ВПХТ+АТГСК. Диагноз верифицировался на основании критериев McDonald (2005). Период наблюдения – 2004-2010 гг.

Пациенты исследуемой группы были разделены на 2 подгруппы: у 10 пациентов режим кондиционирования (режим ВПХТ) состоял из назначения циклофосфида, антитимоцитарного иммуноглобулина и метилпреднизолона (ЦФ+АТГ+МП) – режим кондиционирования низкой интенсивности. 11 пациентов исследуемой группы прошли лечение по протоколу BEAM-CS (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан, циклоспорин), представляющим собой режим кондиционирования средней интенсивности.

Пациентам в динамике выполнены следующие обследования:

1. Нейровизуализационное исследование с использованием МРТ головного мозга (Philips Intera, Голландия; напряженность магнитного поля – 1 Тс, с толщиной срезов 5 мм) с внутривенным усилением введением парамагнитного препарата омнискан (Амершам Хелс, Корк, Ирландия) в дозе от 20 до 40 мл.

2. Нейрофизиологическое исследование с использованием метода вызванных потенциалов (ВП) различных модальностей («Нейро-МВП», «Нейро-МС», «Нейрософт», Россия). Исследование включало акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП), транскраниальную магнитную стимуляцию (ТКМС).

3. Исследование иммунологического статуса (проточный цитофлюориметр FSC): Т-лимфоциты (CD3+), включая их субпопуляции (CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты), В-лимфоциты (CD19+), естественные киллерные клетки (CD16+56+).

Исследования проводились до начала терапии, через 6, 12 месяцев и затем каждый год после ее завершения.

Для статистического анализа использовалась программа STATISTICA 6.0. Результаты принимали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Медиана срока наблюдения в посттрансплантационном периоде в исследуемой группе составила 41,76 (29,00÷67,20) месяцев: в группе ЦФ+АТГ+МП – 63,63 (52,63÷66,00) месяца и 29,06 (20,03÷33,23) месяцев в группе BEAM-CS.

Динамика нейровизуализационных изменений у пациентов с РС. Анализ нейровизуализационных параметров по данным МРТ головного мозга у больных исследуемой группы после ВПХТ+АТГСК выявил стабилизацию процесса и отсутствие новых очагов демиелинизации после введения парамагнитного препарата омнискан, который обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и избирательно накапливаться в «активных» очагах.

В течение 1 года до начала лечения у пациентов исследуемой группы выявлено 4 очага, накапливающих контрастный препарат, что свидетельствовало об активности патологического процесса. Спустя 6 месяцев после терапии у пациентов после ВПХТ+АТГСК «активных» очагов по данным МРТ не обнаруживали. Ухудшение патоморфологических параметров по результатам МРТ с контрастированием отмечалось только у 1 пациента через 4 года после ВПХТ+АТГСК по протоколу ЦФ+АТГ+МП (при повторных исследованиях оно сменилось стабилизацией процесса).

Таким образом, ВПХТ+АТГСК обладает способностью практически полностью подавлять активность заболевания по данным МРТ, кроме того, данный эффект сохраняется в течение продолжительного времени.

Динамика ВП у пациентов исследуемой группы. Данные, полученные при изучении динамики ВП различных модальностей, указывают на стабилизацию или улучшение нейрофизиологических показателей, что свидетельствует об эффективности ВПХТ+АТГСК в отношении замедления прогрессирования заболевания. Так, до проведения ВПХТ+АТГСК у пациентов отмечалось значительное замедление зрительной афференции: процент отклонения

от нормы по данным ЗВП на вспышечный стимул (ВС) составил 42% справа и 45% слева, процент отклонения от нормы по данным ЗВП на шахматный паттерн (ШП) составил 32% справа и 37% – слева. Спустя 5 лет после ВПХТ+АТГСК процент отклонения от нормы по данным ЗВП на ВС составил 30% справа и 18% слева, а по данным ЗВП на ШП – 30% справа и 32% – слева. Анализ стволового проведения по данным АСВП продемонстрировал умеренное замедление проведения до ВПХТ+АТГСК: процент отклонения от нормы латентности интервала 3–5 составил 19,5% справа и 25% слева. Спустя 5 лет после ВПХТ+АТГСК процент отклонения от нормы латентности интервала 3-5 составил 14,2% справа и 22,6% слева. Статистически значимая положительная динамика ССВП ($\chi^2=10,48$; $p<0,05$) отмечалась уже спустя 6 месяцев после лечения и сохранялась на протяжении всего периода мониторингования. По данным времени центрального моторного проведения (ВЦМП) с правой руки отмечалась статистически значимая положительная динамика спустя 1 год после ВПХТ+АТГСК ($\chi^2=11,67$; $p<0,05$). Так, до ВПХТ+АТГСК процент отклонения от нормы составил 79,1%, 1 год спустя – 55,6%, 5 лет спустя – 78,5%. По данным ВЦМП с правой ноги статистически значимой динамики также не выявлялось, однако наблюдалась тенденция к постепенной положительной динамике ($\chi^2=8,7$; $p=0,06$). До ВПХТ+АТГСК процент отклонения от нормы составил 74,7%, а спустя 4 года и 5 лет после лечения – 29,6%. По данным ВЦПМ с левых конечностей статистически значимой отрицательной динамики не отмечалось.

Динамика иммунологических показателей у пациентов исследуемой группы. При динамическом наблюдении больных РС, которым применялся метод лечения с использованием ВПХТ+АТГСК, были выявлены статистически значимые изменения относительного содержания Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, которые в некоторых случаях персистировали в течение 5 лет после лечения. После ВПХТ+АТГСК происходило резкое и выраженное снижение относительного содержания CD4+ Т-лимфоцитов до 29% ($\chi^2=35,33$; $p<0,0001$) с инверсией соотношения CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов, а также CD16+56+-клеток до 6% ($\chi^2=24,61$; $p<0,001$) с тенденцией к постепенному восстановлению до нормального уровня в течение 5 лет после ВПХТ+АТГСК, что может указывать на функциональную переустановку иммунной системы.

Таким образом, статистически значимых различий по динамике показателей МРТ, ВП различных модальностей, а также иммунологических показателей между пациентами, которые получили лечение по протоколу ЦФ+АТГ+МП и ВЕАМ-СS, выявлено не было, следовательно, оба режима являются в равной степени эффективными.

Выводы:

1. У пациентов с РС после ВПХТ+АТГСК не обнаружено очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастный препарат, в сроки наблюдения до 67 месяцев, что может свидетельствовать о практически полном подавлении активности заболевания под влиянием ВПХТ+АТГСК.
2. Данные, полученные при изучении динамики вызванных потенциалов различных модальностей, указывают на стабилизацию или улучшение ($p<0,05$) нейрофизиологических показателей, что может свидетельствовать об эффективности ВПХТ+АТГСК в отношении замедления прогрессирования РС.
3. При динамическом наблюдении больных РС, которым применялся метод лечения с использованием ВПХТ+АТГСК, были выявлены статистически значимые изменения относительного содержания Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров, которые в некоторых случаях персистировали в течение 5 лет после лечения, что может указывать на функциональную переустановку иммунной системы.
4. Впервые установлено, что режимы кондиционирования средней и низкой интенсивности обладают равной эффективностью в отношении замедления прогрессирования и уменьшения активности заболевания, что подтверждалось данными нейровизуализационного, нейрофизиологического и иммунологического исследований.