

генного пояснично-крестцового радикулита. Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1987. 272 с.

2. Мусалатов Х.А. и др. // Тез. докл. I съезда нейрохирургов России. Екатеринбург, 1995. С.304.

3. Хвисюк Н.И. Нестабильность поясничного отдела позвоночника: Дисс. ... докт. мед. наук. Харьков, 1977. 472 с.

4. Хелимский А.М. Нейрохирургическое лечение хронических диско-

генных болевых синдромов шейного и поясничного остеохондроза: Дисс. д-ра мед. наук. Хабаровск, 1996. 378 с.

5. Шульман Х.М. // Вопр. нейрохирургии. 1977. №2. С.17-23.

6. Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. М.: Медицина, 1984. 384 с.

7. Caspar W. // Adv. neurosurg. 1977. Vol.4. P.74-77.

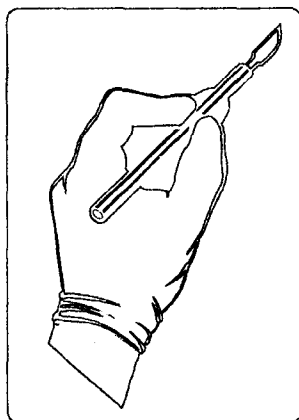
8. Devis R.A. // J. Neurosurg. 1994. Vol.80, No.3. P.415-421.

9. Franklin J.M. et al. // Spine. 1994. Vol.19. No.17. P.1897-1904.

10. Hoffman R.M., Wheeler K.J., Deyo R.A. // J. Gen. Intern. Med. 1993. Vol.8, No.9. P.487-496.

11. Suezawa Y., Jacob H.A.P. // Arch. Orthop. Traum. Surg. 1986. Vol.105, No.5. P.287-295.

12. Wadell J. et al. // J. Bone Jt. Surg. 1988. Vol.70-B, No.5. P.623-627.



И.В. Галанин, В.А. Шустин, В.В. Пушков

## ЛЕЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ МЕТОДОМ ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ

Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева, г. Санкт-Петербург

В последние годы в качестве метода лечения поражений ЦНС различной этиологии получила признание нейротрансплантация [7]. В российской медицине накоплен уникальный опыт использования интрацеребральной нейротрансплантации эмбриональной нервной ткани для лечения резистентных форм эпилепсии и различных неврологических расстройств центрального генеза [1], последствий черепно-мозговых травм [4], болезни Паркинсона [2], при вегетативных состояниях [6] и выраженных формах олигофрении различного генеза и других психических расстройств у детей [8].

В западной медицине интрацеребральная нейротрансплантация традиционно применяется при болезни Паркинсона [5], так как адекватные научные обоснования для этой операции были корректно сформулированы раньше, чем для какой-либо другой патологии ЦНС. Только в последние годы во Франции успешно проведены несколько операций при хорее Гентингтона [9], а в Америке несколько десятков операций при лечении последствий геморрагических инсультов [11]. В связи с этическими, техническими и правовыми проблемами, возникающими при использовании свежей аллогенной абортированной нервной ткани для нейротрансплантации, ведется активный поиск альтернативных донорских материалов. Одним из наи-

более перспективных направлений является клонирование эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), обладающих потенциалом к неограниченной пролиферации и вторичной дифференцировке в культуре. Применительно к нейротрансплантации это культура клонированных нейробластов или олигодендроцитов (так называемые прогениторные популяции ЭСК, в отличие от специализированных нейронов), которые при нейротрансплантации в мозг реципиента специализируются, приобретая при этом свойства окружающей ткани, а в ряде случаев мигрируют к очагу поражения [12]. К сожалению, основные правовые, этические и научные аспекты, связанные с нейротрансплантацией в нашей стране остаются непроработанными [3].

При обследовании больных детей, которым была сделана операция нейротрансплантации для лечения резистентных к терапии пароксизмальных и неврологических расстройств центрального генеза, мы обратили внимание на то, что у большей части этих больных улучшался интеллект и значительно повышалось качество жизни [1]. В связи с этим наше внимание привлекла проблема больных с детства, страдающих олигофренией различной степени выраженности. Мы провели клинико-социальное эпидемиологическое исследование таких больных методом сплошной выборки на базе одного из городских психоневрологических диспансеров. Было выявлено и обследовано более 300 чел. Больных

с самой легкой степенью олигофрении (легкая степень дебильности) и самой тяжелой (идиотия) исключали из исследования. Лишь несколько человек были старше 50 лет.

Большая часть пациентов имела инвалидность с детства. Больные с дебильностью средней степени выраженности получали профессиональное образование лишь в 11% случаев и занимались малоквалифицированным трудом (разнорабочие, подсобники, дворники и т.п.). Больным с выраженной дебильностью по достижении 17—20 летнего возраста в 88% случаев ставился диагноз "имбецильность" и определялась нерабочая группа инвалидности.

Мы применили метод нейротрансплантации у 18 больных с выраженными формами олигофрении. Все больные неоднократно госпитализировались в различные стационары, где получали активную терапию современными медикаментозными средствами, а в промежутках между госпитализациями постоянно принимали лекарства. Возраст больных был от 4 до 16 лет.

Помимо оценки неврологического и психического статуса проводилось нейроофтальмологическое, отоневрологическое и психологическое обследование. При подготовке к операции и после нее с определенными интервалами проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ) и в некоторых случаях

позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и при необходимости — УЗИ, доплерография и другие методы обследования.

Все больные перед операцией осматривались комиссией, состоявшей из ведущих нейрохирургов, неврологов и психиатров, с обязательным привлечением специалистов детского отделения. Необходимым было и положительное решение этической комиссии. Родственники всех больных были ознакомлены с целью и возможными последствиями операции и дали на нее письменное согласие.

### Материалы и методы

Операции нейротрансплантации производились с помощью специалистов и по методике, разработанной в РНКИ им. А.Л. Поленова под общим эндотрахеальным наркозом. После местного обезболивания раствором новокаина и гидропрепаровки над выбранным участком проводился дугообразный разрез кожи. В дальнейшем кожа и надкостница последовательно отсепакировалась и с помощью корончатой фрезы формировалось тrefинационное отверстие диаметром от 15 до 25 мм (в зависимости от целей). Убедившись, что сформированное тrefинационное окно обеспечивает доступ к намеченным участкам коры, в месте введения донорской ткани коагулировались поверхностные капилляры на площадке 1 мм<sup>2</sup> и с помощью специального инструмента создавался канал, куда с помощью другого специального инструмента трансплантировалась эмбриональная ткань в виде столбика диаметром 1 мм и длиной от 15 до 25 мм.

Таким образом, используя одно тrefинационное окно, мы могли при необходимости делать несколько трансплантаций в разных направлениях, а форма самой донорской ткани обеспечивала максимальное соприкосновение с тканью реципиента по всей ее поверхности, повышая таким образом ее приживляемость и, в конечном итоге, эффективность нейротрансплантации.

После удаления инструмента трансплантационный канал пломбировался гемостатической губкой, ТМО ушивалась наглухо лигатурными швами, костный лоскут укладывался в тrefинационное окно и фиксировался лигатурными швами на кость. В дальнейшем послонно ушивалась надкостница и кожа, под кожный лоскут подводился резиновый выпускник и после обработки раствором йода накладывалась асептическая повязка.

В тех случаях, когда прямой доступ к избранному участку коры был затруднен (например, передние отделы поясной извилины), нами использовался стереотаксический аппарат Фермана, и в искомую структуру

попадали по предварительно рассчитанным (по данным МРТ) координатам. В этих случаях, дополнительно применялась специальная направляющая канюля.

Осложнений после операций не отмечалось, во всех случаях наложенные швы зажили первичным натяжением и были сняты на 7—9 день после операции. Максимальная длительность после операционного наблюдения составила 4,5 года, минимальная — 10 мес.

### Результаты

Клиническая и социальная оценка больных до и после операции. Клинический эффект начинал появляться уже в первые дни после операции. В тех случаях, когда у больных был выражен синдром двигательной гиперактивности (ДГА), включающий моторную и идеаторную ретартоженность, снижение внимания и рабочей памяти (в исследуемой группе он был в 73% случаев) уже на 3—4 день после операции больные становились спокойнее, их способность к сосредоточению увеличивалась в несколько раз. Через 10—15 дней больные могли часами слушать сказки или рассматривать картинки в книжках. У них исчезала агрессивность и разрушительные тенденции, появлялись первые признаки осмысленного пользования игрушками.

Через 2—4 мес. начинали появляться изменения интеллекта и когнитивных функций, нарастал словарный запас, больные начинали правильно употреблять слоги и короткие слова и предложения, появлялись элементы частичного самообслуживания, они начинали пользоваться ложкой, туалетом, самостоятельно одеваться и раздеваться.

У 6 больных с первоначальным диагнозом “идиотия” до операции были лишь элементарные психические процессы на уровне инстинктов. Они неадекватно реагировали на простые сигналы (интонацию речи, звуки и жесты), нуждались в постоянном уходе и наблюдении.

У 4 из них уже через несколько недель после операции отмечалась стойкая прогрессирующая положительная динамика. Появились адекватные эмоции, они стали узнавать родителей и близких. У всех детей не только появилась “лепетная” речь, они правильно употребляли отдельные слоги и 4—5 коротких слов. У всех больных редуцировался сосательный рефлекс. У них появились навыки самообслуживания, больные правильно пользовались туалетом, самостоятельно ели (в том числе и твердую пищу), частично одевались и раздевались, убирали за собой постель и т.п. Двое больных помогали в домашней работе, вытирали пыль, подме-

тали, пытались мыть посуду и т.п. Все больные могли часами смотреть телевизор, рассматривать картинки в книжках или слушать читаемые им вслух сказки. У всех больных исчезла агрессивность, направленная как вовне, так и на себя.

У 2 больных из этой группы вся вышеперечисленная положительная динамика через 6—8 мес. после операции приостановилась, а через 12—16 мес. их статус практически ничем не отличался от того, каким он был до операции. Это было вызвано, вероятно, тем, что трансплантированная ткань не прижилась и постепенно подверглась лизису в силу неясных для нас причин. При этом был выражен первичный эффект пересаженной ткани, связанный с активным продуцированием нейротрофических факторов и выделением в мозг реципиента разнообразных нейропептидов и нейромодуляторов.

Восемь больных в исследуемой группе страдали олигофренией в степени имбецильности. До операции их состояние характеризовалось маленьким словарным запасом (15—40 слов), тотальной алалией, которая сочеталась с бульбарной и псевдобульбарной дизартрией. Эти больные частично себя обслуживали, количество правильно выполняемых команд колебалось от 15 до 40—50. Эмоциональное состояние отличалось монотонностью и бедностью, все психические процессы были инертны, отсутствовала способность к обучению. У 7 больных был выражен синдром ДГА различной степени выраженности. У двух больных олигофрения сочеталась с пароксизмальными расстройствами в форме полиморфных судорожных припадков. У этих пациентов уже в ранний послеоперационный период отмечалось значительное урежение частоты пароксизмальных состояний, а в дальнейшем судороги полностью купировались на сравнительно небольших дозах антиконвульсантов.

Изменение когнитивных и интеллектуальных способностей у этой группы больных были более выражены. Через год после операции у 6 больных запас слов и правильно выполняемых команд увеличилась в несколько раз. Они начали полностью себя обслуживать, перестали нуждаться в уходе и наблюдении, активно помогали в домашних работах. Значительно увеличились богатство и разнообразие эмоциональных переживаний, игры стали осмысленными и разнообразными. Больные знали буквы алфавита, некоторые читали по слогам, правильно совершали арифметические действия в пределах 10. Интересно, что у больных отличавшихся до операции раздражительностью и агрессивностью, значительным образом изменились личностные осо-

бенности — это стали ласковые, добрые дети. Они подолгу общались с обоюдным удовольствием, правда, более продуктивно с детьми младше их на 2-3 года.

У двух больных изменения были столь выражены, что через год после нейротрансплантации уровень их интеллектуального развития (по данным психологического тестирования) достигал нижней границы возрастной нормы.

Основным положительным эффектом нейротрансплантации мы считаем появление у больных способности к обучению. Этот эффект сохранялся у них в течение всего времени наблюдения.

У четверых больных с олигофренией в степени дебильности имелись и другие психические расстройства. У трех был выражен синдром ДГА, а у одного больного имелись частые пароксизмы (несколько раз в день). После операции все болезненные симптомы в значительной степени редуцировались и больные смогли продолжить обучение в обычной школе.

Двое больных страдали процессуальным заболеванием в его наиболее злокачественной, ядерной форме. Ведущим синдромом у них были эпизодические зрительные и постоянные слуховые галлюцинации императивного характера. Больные не разговаривали, не обслуживали себя, их поведение определялось содержанием галлюцинаторных переживаний, у одного из них нарастала кататоническая симптоматика, у обоих эпизодически проявлялось разрушительное поведение, как по отношению к себе, так и к окружающим.

После проведения операции нейротрансплантации уже к концу первого месяца в состоянии больных отмечалась положительная динамика. Галлюцинаторные переживания утратили императивный и приобрели дискретный характер. К концу первого года галлюцинации полностью исчезли, а терапию удалось снизить до минимальных "поддерживающих" доз. Через год после операции у больных не отмечалось ни одного случая рецидива галлюцинаторных переживаний.

Катамнез длительностью от двух до пяти лет позволяет говорить о стойком положительном эффекте после операции. В течение последних лет больные обучаются по школьной программе на дому, полностью себя обслуживают, а их состояние характеризуется нерезко выраженным эмоционально-волевым дефектом.

Данные параклинических обследований. Наибольший интерес, по нашему мнению, представляют данные полученные с помощью ПЭТ. Исследование проводилось на позитронно-эмиссионном томографе РС2048-15В, позволяющим одновременно получать 15 аксиальных изображений объекта с пространственным разрешением 5-6 мм во всех трех плоскостях. При контрольном ПЭТ-исследовании четверым больным, через 0,5—1 год после операции выявлены изменения метаболизма глюкозы, которые колебались от 20% до 60% в различных участках мозга. Максимальными они были в тех областях мозга (полях Бродмана) куда проводилась нейротрансплантация. При этом если до операции метаболизм глюкозы в каком-то участке мозга был понижен, то через год после операции он приближался или достигал уровня нормы. Если в каких-то участках он был повышен, то контрольные ПЭТ демонстрировали тот же эффект нормализации метаболизма глюкозы. Положительные изменения на ПЭТ коррелировали с результатами психологического тестирования, клиническими и социальными изменениями.

В единственном исследовании [10], посвященном эффективности лечения методом нейротрансплантации последствий геморрагических инсультов, изменения на ПЭТ у отдельных пациентов, достигали 35—40%, (при среднем приросте поглощения 2-дезоксиглюкозы 18%). При этом как и в нашем случае эти изменения коррелировали с положительными клиническими и социальными изменениями в состоянии больных.

Таким образом, впервые можно аргументированно утверждать, что интрацеребральная нейротрансплантация оказывает нормализующий эффект как на регионы мозга с повышенным метаболизмом глюкозы, так и на участки с пониженным метаболизмом, приводя функциональное состояние мозга в состояние нормы независимо от характера предшествующих повреждений. Это принципиально отличается от устоявшегося мнения об исключительно активирующем действии нейротрансплантации. Правда, это мнение сложилось за счет опыта лечения нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона и т.п.).

Накопленный теоретический и практический опыт позволяет рекомендовать нейротрансплантацию как высокоэффективный метод лечения

при различных поражениях ЦНС в тех случаях, когда традиционные методы не оказывают ожидаемого действия. Нам кажется, что перечень заболеваний, при которых этот метод может дать положительный эффект, должен быть расширен. Помимо нейродегенеративных заболеваний это могут быть последствия черепно-мозговых травм, геморрагических и ишемических инсультов (со всей гаммой неврологических и психических нарушений). В этот список также могут войти: болезнь Туретта (обсессивно-компульсивный синдром), затяжные, терапевтически резистентные, депрессивные состояния, возможно, некоторые формы шизофрении и другие патологические состояния ЦНС, которые не поддаются традиционной терапии.

#### Л и т е р а т у р а

1. Берснев В.П., Галанин И.В., Овечко В.Н. // Актуальные вопросы клинической социальной и судебной психиатрии. СПб., 2001. С.165-172.
2. Бехтерева Н.П., Гилерович Е.Г., Гурчи Е.Г. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1990. Т.90, №11. С.10-13.
3. Галанин И.В. // II российско-американский симп. по клиническому и социальным аспектам эпилепсии. СПб., 1998. С.31.
4. Гайдар Б.В., Брюховецкий А.С., Шумаков В.И. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1998. Т.126, Приложение №1. С.133.
5. Грегори Р. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. Т.101, № 11. С.54-56.
6. Рабинович С.С., Селедцов В.И., Парлюк О.В., и др. // Мат-лы III съезда нейрохирургов России. СПб., 2002. С.56-57.
7. Сипитый В.И., Пятикоп В.А., Кутовой И.А. // Мат-лы III съезда нейрохирургов России. СПб., 2002. С.480.
8. Шустин В.А., Галанин И.В., Ромицина Е.Е. // Мат-лы III съезда нейрохирургов России. СПб., 2002. С.492-493.
9. Bachoud-Levi A.C., Remy A.C., Nguyen J.-P. et al. // Lancet. 2000. Vol.356. P.1975-1979.
10. Krebsbach P.H., Kuznetsov S.A., Bianco P. et al. // Crit. Rev. Oral Biol. Med. 1999. Vol.10. P.165-181.
11. Kondziolka D., Wechsler L., Goldstein S. et al. // Neurology. 2000. Vol.55. P.565-569.
12. Vandava B.D., Billingham L.I., Snyder E. // Proc. Ntl. Acad. Sci. 1999. Vol.4. P.7029-7034.

