

Применение аллогенной клеточной трансплантации в лечении последствий травмы спинного мозга: отдаленные результаты

В.И. Селедцов¹, С.Н. Белгородцев², О.В. Парлюк³, Г.В. Селедцова², С.С. Рабинович³

¹ Российский государственный университет им. И. Канта, Калининград

² НИИ Клинической Иммунологии СО РАМН, Новосибирск

³ Городская клинической больницы № 34, Новосибирск

Allogeneic cell transplantation for spinal cord injury: distant outcomes

V.I. Seledtsov¹, S.N. Belogorodtsev², O.V. Parlyuk³, G.V. Seledtsova², S.S. Rabinovich³

¹ Immanuel Kant State University of Russia, Kaliningrad

² Laboratory of Cellular Biotechnologies of the Research Institute of Clinical Immunology, RAMS Siberian Branch, Novosibirsk

³ Department of Neurosurgery, Municipal Health Care Institution «State Clinical Hospital № 34», Novosibirsk

Представлены отдаленный результаты лечения последствий спинальной травмы с использованием трансплантации фетальных клеток головного мозга и печени. В клиническое исследование было включено 43 пациента (11 мужчин, 32 женщины в возрасте от 17 до 55 лет). Давность травмы к моменту начала лечения варьировала в пределах от 9 мес. до 6 лет. Клетки трансплантировали либо интраоперационно в виде плазматического сгустка, либо субарахноидально в виде суспензии посредством люмбальной пункции. Согласно шкале FIM (Functional Independence Measure), ощутимые неврологические улучшения были отмечены у 21 пациента (49%): у 13 (30%) на 1–10 и у 8 (19%) на 10–50% баллов. Улучшение функции тазовых органов, улучшение чувствительности и уменьшение спастичности отметили 18 (42%), 10 (27%) и 5 (14%) пациентов, соответственно. Из 20 пациентов с давностью травмы к моменту начала лечения до 2 лет значимые улучшения были отмечены у 14 (70%) человек. Из 23 пациентов с давностью травмы, превышающей 2 года, улучшения были достигнуты только у 7 (30%) человек. Таким образом, клеточные технологии могут быть эффективно использованы в лечении значительной части спинальных пациентов, лечение которых с позиций общепринятой медицины представляется малоэффективным.

Ключевые слова: лечение травмы спинного мозга, аллогенная клеточная трансплантация.

Тяжелая травма спинного мозга является причиной развития комплекса необратимых структурно-функциональных нарушений в области повреждения — утраты нейронов и проводящих путей, демиелинизации сохранившихся аксонов, разрастанию глиальной ткани, нарушению кровоснабжения и цитокинового баланса в зоне поражения [1, 2, 3]. Ограниченная способность нервной ткани взрослого человека к самостоятельной регенерации, а также развитие в зоне повреждения вторичных патологических процессов, приводят к стойким функциональным нарушениям и тяжелой инвалидизации пациентов [4, 5]. Своевременные лечебные мероприятия в какой-то степени могут улучшить качество жизни таких больных. Так, хирургическое лечение может быть эффективным в острый период травмы, однако, оно обычно не приво-

The distant outcomes of transplanting fetal-derived, brain and liver cells into spinal cord injury (SCI) patients are presented in this paper. Total of 43 patients (11 males and 33 females at the age from 17 to 55 years) have been enrolled in a clinical investigation. At the beginning of cell-based treatment the posttraumatic time was from 9 month to 6 years. The cells were transplanted primarily either intraoperatively in the form of a plasmic clot or subarachnoidally (via a lumbar puncture) in the form of a suspension. According to the FIM (Functional Independence Measure) scale, the appreciable neurological improvements were noted in 21 patients (49%): in 13 (30%) by 1-to-10%, in 8 (19%) by 10-to-50%. Improvements in the function of pelvic organs, improvements in the sensitivity, and a decrease in muscular spasticity were found in 18 (42%), 10 (27%) and 5 (14%) patients, respectively. Of 20 patients with the postinjury time of not longer than 2 years to the moment of treatment initiation, 14 (70%) demonstrated significant neurological improvements. Of 23 patients with the postinjury time of longer than 2 years, only in 7 (30%) significant improvements were noted. Thus, cell-based treatment can be effectively applied in the the substantial portion of SCI patients, who are considered by conventional medicine as incurable.

Key words: treatment for spinal cord injury, allogeneic cell transplantation.

дит к значимому улучшению неврологического статуса при давности травмы более 12 мес. [6, 7]. В целом, проблема реабилитации спинальных больных остается острой, поскольку их стандартное лечение в большинстве случаев является малоэффективным.

Трансплантация живых нейрогенных донорских клеток открывает новые возможности в лечении тяжелых неврологических расстройств. Экспериментально показано, что имплантированные в место травмы клетки фетальной мозговой ткани способны выживать и дифференцироваться в глиальные и нейрональные элементы с образованием афферентных и эфферентных синаптических связей. Кроме того, посредством секреции широкого спектра нейротрофических факторов трансплантированные клетки способны создавать благоприятные условия для ре-

миелинизации нервных волокон, а также стимулировать прорастание аксонов в зону повреждения спинного мозга [2, 8–12].

Ранее в нашем институте были выполнены клинические исследования (I–II фазы) применения трансплантационной клеточной технологии в лечении тяжелых неврологических расстройств, рефрактерных к стандартному реабилитационному лечению. Обнадёживающие результаты были получены при лечении тяжелых форм детского церебрального паралича [13], а также последствий черепно-мозговой травмы [14–16] или мозгового инсульта [17]. Была разработана специальная трансплантационная клеточная технология для лечения последствий травмы спинного мозга [18]. Ранее были описаны первые 15 клинических случаев ее применения [19]. В настоящей статье представлены данные, характеризующие отдаленные результаты применения разработанной технологии у 43 пациентов со сроком наблюдения не менее 4 лет.

Материалы и методы

Клетки, предназначенные для трансплантации, получали из головного мозга и печени плодов 16–22 нед. гестации, полученных вследствие спонтанного выкидыша или легального искусственного прерывания беременности [13, 19]. Полученные клетки криоконсервировали в растворе с 10% диметилсульфоксида, и хранили до использования в условиях глубокого замораживания. После размораживания клетки ($2–2,5 \times 10^8$) центрифугировали и затем ресуспендировали их в 5 мл среды, состоящей из 4 мл аутологичной плазмы и 1 мл плазмы пуповинной крови. Формирование плазматического фибринового сгустка достигалось добавлением 2% раствора кальция хлорида, как описано ранее [18]. При наличии арахноидальной и/или интрамедуллярной кисты выполнялась ламинэктомия с менингоорадикулолизом, вскрытием и опорожнением полости кисты. Эта операция была направлена на уменьшение компрессии спинного мозга и реканализацию пространства, необходимого для роста аксонов [19]. В сформированную полость кисты укладывался плазматический сгусток с фетальными нейрогенными и гемопоэтическими клетками. Через 10–14 сут. больным выполняли повторную

трансплантацию суспензии фетальных клеток путем люмбальной пункции. В случаях, когда по данным компьютерной томографии в области травмы исходно преобладали рубцовые изменения без кистозного преобразования, использовали только интралюмбальный путь клеточной трансплантации на уровне L4-L5.

Результаты лечения оценивали с использованием шкалы FIM (Functional Independence Measure), общепринятой для анализа неврологического статуса спинальных больных [20, 21]. Данная шкала позволяет определить уровень функциональной независимости больных при их повседневной деятельности (способность к самообслуживанию, самостоятельному передвижению) а также уровень контроля функций тазовых органов, от которого в значительной степени зависит качество их жизни. Всего в шкалу включено 13 вопросов, каждый из которых оценивается по 7-бальной шкале. Максимальное количество баллов – полная функциональная независимость – составляет 91 балл.

Вопросы больным направляли по почте или задавали в телефонном разговоре. В процессе общения больные также отвечали на ряд дополнительных вопросов, касающихся их чувствительности, двигательной сферы и вегетативных функций.

Результаты исследования

Клинические исследования проводились в соответствии с протоколом, утвержденным Ученым советом и одобренным Комитетом по этическим вопросам Института клинической иммунологии СО РАМН. От каждого больного, включенного в исследование, было получено письменное информированное согласие. Для участия в исследовании отбирались больные с давностью спинальной травмы превышающей 9 месяцев, у которых проводимое до этого комплексное реабилитационное лечение не привело к значимым неврологическим улучшениям. Отдаленные результаты трансплантационного лечения удалось отследить у 43 больных, проходивших лечение на базе нейрохирургического отделения МУЗ ГKB № 34 города Новосибирска в период с 2000 по 2005 гг. Характеристика этих пациентов и результаты их лечения представлены в таблице 1.

Характеристика пациентов и результаты их лечения

ФИО возраст	Давность травмы	Уровень поражения спинного мозга, клинические данные	Морфологические изменения по данным МРТ и операции	Изменения по шкале FIM
АОВ, 34	<2	ГУ (Т 5-6), НСППл, НФТО	Киста 30 мл. СМ на протяжении 2 см истончен до 1/3	58 → 60 (2)
АЮВ, 27	<1	ШУ (С 6), НСППл, ВКППр, НФТО	Киста 10 мл. Непрерывность СМ сохранена, но структура аморфна	19 → 19 (0)
АТЮ, 22	<2	ШУ (С 4-5), НСППл, ВКППр, НФТО	Киста. Непрерывность СМ сохранена, он умеренно истончен, пульсация вялая. В вентрально-латеральной области имеется рубец, вызывающий компрессию	13 → 25 (12)
ААА, 31	<3	ГУ (Т10-11), НСППл, НФТО	Киста СМ в виде тяжа серого цвета	63 → 63 (0)
БА, 43	<1	ГУ (Т5), НСППл, НФТО	Открыть позвоночный канал на достаточном протяжении не удалось	50 → 65 (15)

Продолжение таблицы

ФИО возраст	Давность травмы	Уровень поражения спинного мозга, клинические данные	Морфологические изменения по данным МРТ и операции	Изменения по шкале FIM
БЛВ, 24	<3	ПУ (L1), НВППр, НФО	Киста. Рубцовые изменения СМ	58 → 59 (1)
ВАС, 30	<2	ШУ (С7), НСППл, ВКППр, НФО	Во время операции открылось сильное венозное кровотечение	67 → 71 (4)
ВВВ, 28	<6	ШУ (С6), НСППл, ВКППр, НФО	Киста 20 мл. Непрерывность СМ сохранена, он истончен до 1/2	44 → 44 (0)
ВДС, 29	<4	ГУ (Т7-8), НСППл, НФО	Полный поперечный перерыв СМ длиной 2 см, заполненный кистозной жидкостью и спайками	64 → 72 (8)
ВАВ, 32	<1	ШУ (С7), НСППл, ВКППр, НФО	Рубцовые изменения СМ с С4 до Т1	28 → 28 (0)
ГИВ, 32	<5	ГУ (Т9), НСППл, НФО	Киста 30 мл. Мозгового вещества не видно. По боковой поверхности кисты, слева трудно дифференцируемая ткань	39 → 82 (43)
ДАА, 31	<2	ГУ (Т11-12), НСППл, НФО	Киста 10 мл. Полость кисты пуста, мозгового вещества не видно. По боковой поверхности справа – трудно дифференцируемая ткань	50 → 72(12)
ЕРВ, 28	<3	ШУ (С 4-Т1), ВКППр, НСППр, НФО	Рубцовые изменения СМ	75 → 83 (8)
ЖДЛ, 28	<1	ГУ (Т7-9), НСППл, НФО	Позвоночный канал сужен за счет металлоконструкции до 0,5×1,5 см. Киста 20 мл. СМ на этом уровне отсутствует до 5 см	25 → 74 (49)
ЖАЮ, 35	<2	ГУ (Т12), НВППл, НФО	Киста. СМ раздут, при интрамедуллярной ревизии впечатление структурно измененной ткани с мелкими кистами	50 → 50 (0)
ЗИМ, 24	<2	ШУ (С7), НСППр, ВКППр, НФО	Киста без признаков компрессии. Рубцовые изменения СМ	71 → 78 (7)
ИЕА, 30	<5	ШУ (С5-7), НСППл, ВСППр, НФО	Рубцовые изменения СМ	13 → 37 (24)
КВЮ, 22	<3	ШУ (С5), НСППл, ВКППр, НФО	Киста 30 мл. Рубцовые изменения СМ	22 → 22 (0)
КАА, 32	<3	ШУ (С5-6), НСППл, ВКППр, НФО	Рубцовые изменения СМ	51 → 51 (0)
КНИ, 41	<4	ГУ (Т11-12), НСППл, НФО	Киста 30 мл, занимающая дефект СМ около 6 см	63 → 63 (0)
КОВ, 25	<4	ШУ (С4-6), НСППр, ВКППр, НФО	Киста 4×1×3 см. Дно кисты – позвоночный канал со СМ и утолщенной арахноидальной оболочкой. Непрерывность СМ сохранена, но он резко истончен	66 → 66 (0)
КВВ, 36	<5	ГУ (Т9-10), НСППл, НФО	Киста 15 мл. Анатомического перерыва СМ нет, но он серого цвета, не пульсирует	64 → 64 (0)
КНА, 17	<1	ШУ (С6-7), НСППл, ВКППр, НФО	Киста. СМ умеренно истончен, пульсация вялая	17 → 63 (46)
КРБ, 34	<5	ГУ (Т5-6), НСППл, НФО	Киста 10 мл со спайками и тонкими (до 0,5 см) остатками СМ	59 → 59 (0)
МАЛ, 25	<5	ШУ (С7), НСППл, НФО	Киста 20 мл. СМ истончен, желтоватого цвета, диаметр не более 1/3. При пункции правого бокового столба получено до 0.5 мл жидкости	85 → 85 (0)
МАИ, 26	<4	ШУ (С7), НСППл, НФО	Киста. Непрерывность СМ сохранена, он истончен до 1/3	62 → 62 (0)

Окончание таблицы

ФИО возраст	Давность травмы	Уровень поражения спинного мозга, клинические данные	Морфологические изменения по данным МРТ и операции	Изменения по шкале FIM
МЮВ, 33	<5	ГУ (Т10-12), СППр, НФТО	Киста. СМ желто-серого цвета, не пульсирует. При интрамедуллярной ревизии – впечатление измененной ткани с мелкими кистами	76 → 76 (0)
МИА, 21	<3	ПУ (Л4), НВППр, НФТО	Корешки СМ соединены в один конгломерат рубцовыми тканями, между ними мелкие кисты.	78 → 78 (0)
МАС, 26	<2	ШУ (С7), НСППл, ВКППр, НФТО	Рубцовые изменения СМ	23 → 23 (0)
МАН, 33	<3	ГУ (Т6-8), НСППл, НФТО	Киста 20 мл. СМ на протяжении 3 см резко истончен до диаметра 2 мм	80 → 85 (5)
НВВ, 25	<2	ШУ (С5), НСППл, ВКППр, НФТО	Киста. Непрерывность СМ сохранена, он истончен до 1/2 диаметра, серого цвета, пульсация вялая	38 → 38 (0)
ПАВ, 29	<2	ГУ (Т9), НСППл, НФТО	Киста 19 мл. СМ серого цвета, не пульсирует. Анатомического перерыва нет	62 → 65 (3)
РАС, 17	<1	ШУ (С7), НСППл, НФТО	Киста 30 мл. Непрерывность СМ сохранена, он истончен до 1/2, зона компрессии кистой –1,5 см. После удаления кисты появилась вялая пульсация	76 → 82 (6)
РСН, 22	<2	ГУ (Т10), НСППл, НФТО	Киста, вызывающая компрессию СМ. После ее удаления обнаружена интрамедуллярная киста в области бокового столба справа (2 мл при пункции). СМ истончен на 1/3	68 → 71 (3)
СВВ, 55	<6	ГУ (Т5-6), НСППр, НФТО	Рубцовые изменения СМ	87 → 87 (0)
СЮМ, 22	<2	ГУ (Т12), НВППл, НФТО	СМ серого цвета, структура не дифференцируется, содержит мелкие кисты. На уровне Т12 СМ замещен рубцом	60 → 60 (0)
СМЛ, 27	<3	ШУ (С7), НСППл, ВКППр, НФТО	Киста. Непрерывность СМ сохранена, он истончен, структура смазана, пульсация вялая	63 → 63 (0)
СЛЮ, 41	<6	ШУ (С4), НСППл, ВКППр, НФТО	Рубцовые изменения СМ	14 → 14 (0)
ТРВ, 29	<2	ШУ (С6), НСППл, ВКППр, НФТО	Киста. Непрерывность СМ сохранена, он истончен до 1/4, пульсация вялая	35 → 37 (2)
ЧЮВ, 17	<4	ГУ (Т3-4), НСППл, НФТО	Непрерывность СМ сохранена, на протяжении 2 см он истончен до 1/4, компрессирован кистами и рубцовой тканью	62 → 62 (0)
ЧОБ, 22	<1	ШУ (С6-7), НСППр, ВКППр, НФТО	Рубцовые изменения СМ	13 → 45 (32)
ШСА, 22	<3	ГУ (Т12-Л1), НВППр, НФТО	3 кистозные полости общим объемом 12 мл. СМ серого цвета, напряженный	76 → 81 (5)
ЯДС, 20	<1	ШУ (С6-7), НСППл, ВКППр, НФТО	Киста. Непрерывность СМ сохранена, истончен, пульсация вялая	51 → 55 (4)

Список сокращений: ГУ – грудной уровень; ПУ – поясничный уровень; СМ – спинной мозг; ШУ – шейный уровень; МРТ – магнитно-резонансная томография; ВВППл – верхняя вялая параплегия; ВВППр – верхний вялый парапарез; ВСППл – верхняя нижний вялый парапарез; НСППл – нижняя спастическая параплегия; НСППр – нижний спастический парапарез; НФТО – нарушение функции тазовых органов, спастическая параплегия; ВСППр – верхний спастический парапарез; НВППл – нижняя вялая параплегия; НВППр – нижний вялый парапарез; НСППл – нижняя спастическая параплегия; НСППр – нижний спастический парапарез; НФТО – нарушение функции тазовых органов.

Клетки, помещенные в плазматический сгусток, были имплантированы интраоперационно 34 пациентам, у которых по данным МРТ в области спинальной травмы преобладали кистозные образования. Клеточная суспензия была трансплантирована эндолюмбально 9 пациентам, у которых в области травмы были выявлены выраженные рубцовые изменения. Вторая эндолюмбальная клеточная трансплантация проводилась всем пациентам через 10–14 сут. после первой. Часть пациентов (13 случаев) получили третью эндолюмбальную клеточную трансплантацию через 5–6 мес. после начала лечения.

Результаты влияния лечения на степень восстановления функционального дефицита пациентов представлены на рисунке 1. Как следует из представленных данных, ощутимый положительный эффект лечения был отмечен у 49% (21 больной). Важно заметить, что субъективные ощущения, касающиеся моторной функции («появились качательные движения в пальце стопы», «появилось ощущение сокращения мышц голени без видимой моторной деятельности»), а также сенсорной чувствительности, не влияющие на степень функциональной независимости и качество жизни больных, рассматривались нами как незначительные и, поэтому, не принимались в расчет.

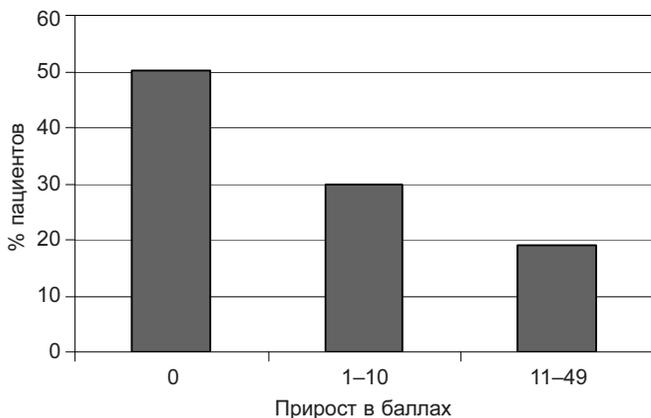


Рис. 1. Результаты трансплантационного лечения пациентов ($n=43$), согласно шкалы FIM травмы

Как показано на рисунке 1, у 13 пациентов неврологические улучшения не превысили 10 баллов. Эти улучшения в основном затрагивали функции тазовых органов и некоторые виды чувствительности. Изменения на 10–49 баллов были отмечены у 8 пациентов. Эти улучшения помимо всего прочего напрямую затрагивали двигательные функции пациента и расширяли возможности его передвижения.

Как показано на рисунке 2, улучшение функции тазовых органов отметили 18 пациентов (42%), у 10 из них улучшение касалось не только функции мочевого пузыря, но и прямой кишки. Стабильное улучшение в сфере чувствительности отметили 10 больных (27%). Эти изменения проявлялись в снижении уровня анестезии или гипостезии на 2–4 сегмента. У 1 больной с парезом нижних конечностей появились ранее отсутствовавшие коленные рефлекссы. Еще 1 больная с поражением на уровне D9 отметила, что после лечения стала испытывать оргазм при половом акте. Отчетливое уменьшение патологически повышенного тонуса мышц в парализованных конеч-

ностях и в туловище отметили 5 больных (14%), 2 из них полностью отказались от приема спазмолитиков. Уменьшение спастичности не включено в шкалу FIM. Тем не менее, оно несомненно улучшает качество жизни больных, поскольку обычно сопровождается уменьшением болевого синдрома и улучшениями в двигательной сфере.

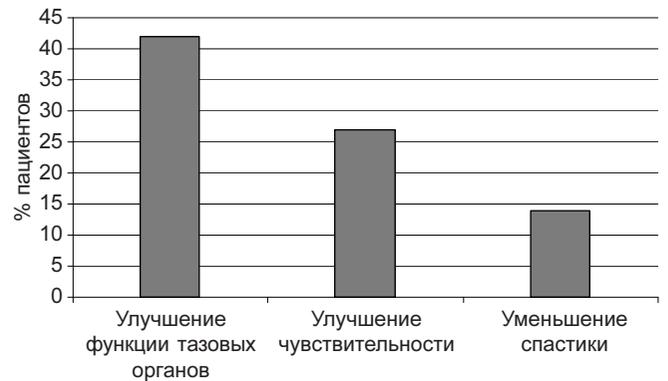


Рис. 2. Влияние трансплантационного лечения пациентов ($n=43$) на функции тазовых органов, чувствительность и мышечную спастичность

У 3 больных с травмой на шейном и верхне-грудном уровне до лечения имела место выраженная ортостатическая гипотензия — они не могли находиться в положении сидя более 2–5 мин. После лечения явления ортостатической гипотензии у них полностью исчезли, что на фоне уменьшения неврологического дефицита, позволило им активнее заниматься лечебной физкультурой.

При анализе полученных результатов была отмечена зависимость вероятности получения положительного результата лечения от времени, прошедшего с момента травмы. Из 20 пациентов с давностью травмы к моменту начала лечения до 2 лет значимые неврологические улучшения были отмечены у 14 (70%) человек. Из 23 пациентов с давностью травмы, превышающей 2 года, такие улучшения были достигнуты только у 7 (30%) человек.

Мы не отметили четкой зависимости результативности лечения от уровня травмы. Вместе с тем, уменьшение спастичности парализованных мышц и улучшение чувствительности были несколько более выраженными у больных с травмой грудного отдела позвоночника.

Интересно, что уменьшение патологического тонуса мышц было отмечено только у больных с кистозными изменениями. Этот эффект был, по-видимому, связан с декомпрессией спинного мозга и менинго-радикулוליозом.

Обсуждение

В последнее время в области нейротрансплантологии ведутся активные экспериментальные и клинические исследования [2, 6, 7, 22] с использованием различных типов клеток. Клеточный трансплантат, приготовленный из фетального головного мозга, содержит низкокодифференцированные унипотентные и стволовые нейрогенные клетки [4]. Нейроны с уже сформированными аксоном и дендритами, а также другие высококодифференцированные клетки нервной ткани гибнут в процессе их выделения, криоконсервации и размораживания [8]. После размораживания

содержание жизнеспособных клеток в суспензии, как правило, не превышает 20%. Показано, что трансплантированные клетки фетальной нервной ткани обладают высоким регенеративным потенциалом. Они способны дифференцироваться и интегрироваться в нейронную сеть спинного мозга реципиента, образуя новые синаптические контакты. Предшественники глиальных элементов способны вырабатывать нейрогенные факторы роста, вызывая прорастание аксонов через зону повреждения, и содействовать ремиелинизации сохранившихся аксонов [2, 6, 8, 9, 12, 22]. Важным является то, что центральная нервная система является для иммунной системы заборьерным органом. Это предохраняет аллогенные клетки, трансплантированные в ЦНС, от их быстрого разрушения [8].

На ранних стадиях онтогенеза печень является кроветворным органом. Включение клеток фетальной печени в клеточный трансплантат обосновано их способностью стимулировать неоангиогенез и поддерживать жизнеспособность и рост различных типов клеток [23]. Кроме того, клетки фетальной печени обладают естественной иммуносупрессорной активностью [24], которая может препятствовать развитию индуцированных аллоантигенами иммунных реакций.

У больных со сформированной кистой спинного мозга мы трансплантировали клетки в составе фибринового сгустка. Эта технология позволяет сконцентрировать трансплантированные клетки в месте тканевого повреждения. Важно, что эти клетки оказываются в трехмерной фибриновой сети, которая способствует аксональному росту. Фибриновый сгусток не препятствует диффузии кислорода, проникновению питательных веществ, а также обратному транспорту продуктов обмена и, тем самым, создает микроокружение, благоприятное для выживания трансплантированных клеток [25].

Относительно высокая эффективность лечения пациентов с давностью травмы 1–2 года вполне объяснима. В это время ситуация в области повреждения характеризуется незрелостью глиально-соединительнотканного рубца, изменчивым локальным цитокиновым микроокружением, наличием пространства для клеточного и аксонального роста, а также высокой чувствительностью нервных клеток реципиента к действию нейротрофических факторов [1, 3, 5]. Эти условия способствуют реализации регенеративного потенциала трансплантированных клеток.

Эффективность трансплантационного лечения может, по-видимому, зависеть от возраста. В эксперименте было показано, что у старых животных рост трансплантированных нейронов и пенетрация аксонов могут тормозиться микроокружением [26].

Возможность относительно быстрого получения ощутимого клинического эффекта у части реципиентов указывает, по нашему мнению, на важность гумо-

ральных продуктов в механизме регенеративного действия трансплантированных клеток. Увеличение содержания в спинномозговой жидкости ростовых и нейротрофических факторов может способствовать усилению функциональной и регенеративной активности нейронов, сохранившихся в очаге повреждения, а также стимулировать активность нервных центров, находящихся вследствие травмы в заторможенном состоянии. С другой стороны, нельзя исключить то, что хоминг донорских клеток в очаг повреждения и их вовлечение в формирование новых нервных коммуникаций играет также значимую роль в восстановлении неврологических функций в отдаленном периоде. В этой связи следует заметить, что неврологические улучшения у наших пациентов развивались не одномоментно, а последовательно, обычно в течение первых 2 лет после начала трансплантационного лечения.

Разработанный нами протокол трансплантационного лечения является безопасным. За весь период наблюдения ни одного осложнения, которое можно было бы связать с клеточной трансплантацией, отмечено не было.

Согласно представленным данным, ощутимый клинический эффект трансплантационного лечения был отмечен примерно у половины пациентов. Чрезвычайно важное значение имеет тот факт, что все пациенты были включены в группу исследования после завершения периода спонтанного восстановления их неврологических функций. С позиций стандартной медицины дальнейшее лечение таких пациентов является малоперспективным. Однако, своевременное и грамотное применение клеточных технологий уже сейчас позволяет существенно улучшить результативность лечения последствий спинальной травмы. Очевидно, что наилучшие результаты лечения повреждения спинного мозга следует ожидать при применении трансплантационных технологий в течение 1 года после получения травмы, тогда, когда процессы спонтанного восстановления еще не завершены и в очаге повреждения сохраняются благоприятные условия для аксонального роста.

Естественно, используемые в неврологии и нейрохирургии методы клеточных биотехнологий не ограничиваются использованием фетальных клеток. Единой, общепринятой концепции применения в неврологии клеточных технологий не существует. Мы надеемся, что наше исследование будет способствовать появлению такой концепции уже не в столь отдаленном будущем.

Исследование выполнено в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (Государственные контракты №П405 и №П709)

ЛИТЕРАТУРА:

1. Maier I.C., Schwab M.E. Sprouting, regeneration and circuit formation in the injured spinal cord: factors and activity. *Phil. Trans. R. Soc.* 2006; 361: 1611–34.
2. Hulsebosch C.E. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. *Adv. Physiol. Educ.* 2002; 26: 238–55.
3. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. *Нейротравматология*. М.; 1994.
4. Abrous D.N., Koehl M., LeMoal M. Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 523–69.
5. Goldberg J.L. How does axon grow? *Genesis Dev.* 2003; 17: 941–58.

6. Станков Д.С., Катунян П.И., Крашенинников М.Е. и др. Нейротрансплантация в лечении травмы спинного мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2003; 1: 44–52.
7. Угрюмов М.В. Экспериментальная и клиническая нейротрансплантология — современное состояние и перспективы. *Наука долголетия* 2001; 1: 9–17.
8. Семченко В.В., Еремиев С.И., Степанов С.С. и др. *Нейротрансплантация*. Омск: Омская областная типография; 2004.
9. Mitsui T., Shumsky J.S., Lepore A.C. et al. Transplantation of neural and glial restricted precursors into contused spinal cord improves bladder and motor function, decreases thermal hypersensitivity, and modifies intraspinal circuitry. *J. Neurosci.* 2005; 25: 9624–36.

10. Diener P.S., Bregman B.S. Fetal spinal cord transplants support growth of supraspinal and segmental projections after cervical spinal cord hemisection in the neonatal rat. *J. Neurosci.* 1998; 18: 779–93.
11. Diener P.S., Bregman B.S. Fetal spinal cord transplants support the development of target reaching and coordinated postural adjustment after neonatal cervical spinal cord injury. *J. Neurosci.* 1998; 18: 763–78.
12. Coumans J.V., Lin T.T., Dai H.N. et al. Axonal regeneration and functional recovery after complete spinal cord transection in rat by delayed treatment with transplants and neurotrophins. *J. Neurosci.* 2001; 21: 9334–44.
13. Селедцов В.И., Кафанова М.Ю., Рабинович С.С. и др. Клеточная терапия детского церебрального паралича. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2005; 2: 84–8.
14. Селедцов В.И., Рабинович С.С., Парлюк О.В. и др. Клеточная терапия коматозных состояний. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2006; 3: 146–9.
15. Seledtsov V.I., Rabinovich S.S., Parlyuk O.V. et al. Cell transplantation therapy in reanimating severely head-injured patients. *Biomed. Pharmacother.* 2005; 59: 415–20.
16. Селедцов В.И., Рабинович С.С., Кащенко Э.А. и др. Иммунологические и клинические аспекты применения клеточной терапии в лечении последствий черепно-мозговой травмы. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2006; 1: 12–4.
17. Рабинович С.С., Селедцов В.И., Банул Н.В. и др. Клеточная терапия мозгового инсульта. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2005; 1: 25–8.
18. Рабинович С.С., Селедцов В.И., Самарин Д.М. и др. Средство для лечения повреждений головного и спинного мозга. Патент на изобретение РФ № 2290939 от 10 января 2007 г.
19. Rabinovich S.S., Seledtsov V.I., Poveschenko O.V. et al. Transplantation treatment of spinal cord injury patients. *Biomed. Pharmacother.* 2003; 57: 428–33.
20. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор; 2002.
21. Ditunno J.F., Burns A.S., Marino R.J. Neurological and functional capacity outcome measures: essential to spinal cord injury clinical trials. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2003; 42: 35–42.
22. Mehler M.F., Kessler J.A. Progenitor cell biology. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 780–4.
23. Cherqui S., Kurian S.M., Schussler J.A. et al. Isolation and angiogenesis by endothelial progenitors in fetal liver. *Stem Cells* 2006; 24: 44–54.
24. Петренко Ю.А. Иммунорегуляторные свойства клеток фетальной печени человека. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2007; 11: 57–61.
25. Jamney P.A., Winer J.P., Weisel J.W. Fibrin gels and their clinical and bioengineering applications. *J. R. Soc. Interface.* 2009; 6: 1–10.
26. Gage F.H., Brundin P., Strecker R. et al. Intracerebral neuronal grafting in experimental models of age-related motor dysfunction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988; 515: 383–94.

Поступила 11.08.2010