



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81838

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61B 17/00

A61K 35/28

A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТРАВМАТИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ СПИННОГО МОЗКУ

1

2

(21) а200603468

(22) 30.03.2006

(24) 11.02.2008

(72) СІПІТИЙ ВІТАЛІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ЧМУТ
ВІКТОР ОЛЕКСІЙОВИЧ, UA, БАБАЛЯН ЮРІЙ
ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, UA

(56) UA 14851 A, 18.02.1997

RU 2 195 941 C2, 10.01.2003

RU 2 185 833 C2, 27.07.2002

EP 0 696 205 B1, 23.01.2002

US 2002/0127716 A1, 12.09.2002

US 5 750 103 A, 12.05.1998

(57) Спосіб лікування травматичного пошкодження
спинного мозку, який включає передопераційне
планування на підставі даних неврологічного

огляду, магнітно-резонансної томографії об'єму трансплантації з подальшою трансплантацією нервових клітин, який **відрізняється** тим, що попередньо забирають клітини строми кісткового мозку шляхом біопсії губчастої речовини крила клубової кістки, потім їх культивують в живильному середовищі і індукують ретиноевою кислотою в нервові клітини, після чого виконують селективну аутонейротрансплантацію власного клітинного матеріалу пацієнта після культивування in vitro, залежно від домінування в клінічній картині рухового, сенсорного, вегетативного компонентів, сегментарного та/або провідникового їх характеру, наявності при магнітно-резонансній томографії зон "мінус-тканина (інтрамедулярні кісти, зони гліоза)" клітинний матеріал вводять або в передні, або в задні, або в бічні роги та/або канатики.

Винахід відноситься до медицини, а саме до нейрохірургії та може бути використаний для лікування травматичних пошкоджень спинного мозку.

В теперішній час питома вага переломів хребта в загальній структурі травми скелета складає від 2 до 17,7%, при цьому пошкодження спинного мозку та його корінців в цій групі хворих складають близько 20% [Берестнев В.П., Давидов Є.О., Кондаков Є.М. Хирургия позвоночника, спинного мозга и периферических нервов. - СПб: "Специальная литература", 1998. - 368с.]. Існуючі методики хірургічного та консервативного лікування хворих з хребетно-спинномозковою травмою направлені на усунення компресії спинного мозку та його корінців, профілактику вторинних ускладнень, стабілізацію хребцевого сегменту. Проте виразність первинного ушкодження спинного мозку обумовлює незадовільні результати хірургічного лікування, з високою летальністю та інвалідністю, які складають 34,4% і 89,8%. Це обумовлює актуальність пошуку нових методів відновного лікування хворих з хребетно-спинномозковою

травмою [Нікітін Г.Д., Салдун Г.П., Корнілов М.В., Рак О.В., Коваленко К.М., Тіходєєв С.А., Михайлов С.О. Костная и металлическая фиксация позвоночника при заболеваниях, травмах и их последствиях. - СПб: "Русская графика", 1998. - 448с.].

Відомий спосіб трансплантації кріоконсервованої тканини спинного мозку від людських плодів 16-22 тижневої гестації після спонтанних або простагландіноіндукованих абортів при важкій спинномозковій травмі [Рабінович С.С., Селедцов В.І., Тарабан В.Я. Клинические аспекты клеточной и тканевой терапии. - В кн.. "Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции". - Омск, 2000. - С.151-153.].

Ступінь та об'єм пошкодження спинного мозку визначали з використанням магнітно-резонансної томографії. Хірургічна техніка нейротрансплантації включала ламінектомію, менінгомієлоліз, розкриття та аспірацію інтрамедулярних кіст, з видаленням їх стінок та укладанням клітинного трансплантату в сформовану порожнину. Повторне введення клітинної суспензії

(13) C2

(11) 81838

(19) UA

здійснювалося через 14-18діб та 30діб в субарахноїдальний простір шляхом спинномозкової пункції.

Недоліком методу, є використання абортівного матеріалу, що вимагає в передопераційному періоді стерилізації, вірусно-бактерійного контролю, кріоконсервації. Відсутність герметизації ложа для клітинного матеріалу від лікворовмісних просторів (цитолітичні властивості спинномозкової рідини).

Відомий спосіб пластики спинного мозку шляхом аутонейротрансплантації поперечного нерву шиї ліворуч та праворуч [А.С. СССР №1047466, кл. А61В 17/00, 1982]. Пластику спинного мозку виконують шляхом мобілізації поперечного нерву шиї зліва та справа. Відсікають його дистальні кінцеві гілки і проводять через м'язовий тунель, розширений міжхребцевий проміжок та отвір до твердої мозкової оболонки, створюючи мікроанастомоз.

Недоліком цієї методики є анатомічна обмеженість використання способу (тільки при лікуванні шийної мієлопатії), "Компенсуючи" дисфункцію провідних шляхів білої речовини спинного мозку, пластика спинного мозку поперечним нервом не впливає на посттравматичний нейрональний клітинний дефіцит сірої речовини. Відсутність основної умови репарації периферійних нервів (бюнгнеровські стрічки з шванівських клітин) обумовлює не направленість аксонального росту нервових волокон поперечного нерву шиї при даній методиці, та веде до збільшення гліо-мезодермального рубця.

Найближчим по технічній суті і результату, що досягається, до запропонованого способу є спосіб нейротрансплантації при захворюваннях спинного мозку і його корінців, який вибраний за прототип.

Трансплантацію кріоконсервованих ембріональних нервових клітин людини, одержаних з абортівного матеріалу 8-12 тижнів гестації, здійснюють залежно від об'єму пошкодження спинного мозку ін'єкційно, фрагментарно, комбіновано. Клітинний матеріал вводять одномоментно, з обов'язковою герметизацією ложа трансплантації [Україна, UA №14851A].

Недоліком цього способу є відсутність передопераційного клініко-інструментального прогнозування об'єму (у мл клітинного матеріалу) трансплантації, з недооцінкою клінічних даних у виборі зони введення кріоконсервованих ембріональних нервових клітин людини, що може призвести до наступних ускладнень: внутрішнього ятрогенного синдрому стиснення спинного мозку, гідродеструкції здорових ділянок мозку, з недостатньою компенсацією клітинної недостатності зони патології, ігнорування морально-етичних аспектів використання абортівного матеріалу.

У зв'язку з вищевикладеним в основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності лікування травматичного пошкодження спинного мозку шляхом профілактики ускладнень.

Задачу, покладену в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі лікування травматичного пошкодження спинного мозку, який включає передопераційне планування на підставі даних неврологічного огляду, магнітно-резонансної томографії, об'єму трансплантації, з подальшою трансплантацією нервових клітин, згідно з винаходом, попередньо забирають шляхом біопсії губчастої речовини крила клубової кістки, клітини строми кісткового мозку, з тим їх культивують в живильному середовищі і індукують ретиноєвою кислотою в нервові, потім виконують селективну аутонейротрансплантацію, власного клітинного матеріалу пацієнта, після культивування *in vitro*, залежно від домінування в клінічній картині рухового, сенсорного, вегетативного компонентів, сегментарного та/або провідникового характеру, наявності при проведенні магнітно-резонансної томографії зон "мінус-тканина (інтрамедулярні кісти, зони гліоза)", вводять клітинний матеріал або в передні, або в задні, або в бічні роги та/або канатики.

Патогенетичною основою ефективності методу є вирішення проблеми нейронального дефіциту в зоні пошкодження спинного мозку шляхом нейротрансплантації.

Позитивний ефект способу, що заявляється обумовлений тим, що виконують трансплантацію аутоклітин, що дозволяє уникнути гіперергічних реакцій відторгнення трансплантату, інфікування реципієнта гематогенними інфекціями, розв'язати морально-етичні перепони та проводити передопераційне планування на підставі даних неврологічного огляду, магнітно-резонансної томографії, об'єму трансплантації, що дозволяє уникнути наступних ускладнень: внутрішній ятрогенний синдром стиснення спинного мозку, гідродеструкція здорових ділянок мозку, з недостатньою компенсацією клітинної недостатності зони патології.

Спосіб виконують наступним чином: на першому етапі проводять комплексне клінічне, рентгенологічне, електрофізіологічне обстеження, магнітно-резонансну томографію з визначенням зони найбільшого ураження та її об'єму. На другому етапі виконують відкриту біопсію губчастої речовини крила клубової кістки із забором кістково-губчастого трансплантату з кістковим мозком розміром 1см³. Клітинна популяція кісткового мозку клубової кістки, яку отримують при біопсії містить 0,01% стовбурових клітин строми кісткового мозку. Клітини строми кісткового мозку культивують в живильному середовищі збагаченому простим хімічним індуктором - ретиноєвою кислотою [Україна, UA №67602A]. Ця речовина обумовлює трансформацію плюріпотентних стовбурових клітин строми кісткового мозку в нервові клітини [Щегельська Є.А., Мікулінський Ю.Є., Ревішін О.В., Омельченко Є.А., Кульшин В.С., Грінченко В.В., Корочкин Л.І. Плюріпотентність клеток строми костного мозга и перспективы их применения в клеточной терапии // Онтогенез. - 2003. - Т.34. - №3. - С.228-235]. Під тотальною внутрішньовенною анестезією з штучною вентиляцією легень, у положенні

хворого на правому боці виконують серединний розріз м'яких тканин між остистими відростками хребців вище та нижче зони патології, субперіостально скелетують остистий відросток та пластинчасті частини дуги хребця, виконують ламінектомію. Розрізають тверду мозкову оболонку, виконують менінгомієлоліз, вскривають пері-, інтрамедулярні кісти. В залежності від інтраопераційних даних, неврологічного дефіциту, розрахункових даних об'єму зони мінус-тканина згідно даних магнітно-резонансної томографії, виконують ін'єкційну, фрагментарну або комбіновану нейротрансплантацію суспензії клітин строми кісткового мозку, індукованих в нервові. При наявності внутрішньоспинномозкової порожнини, без магнітно-резонансних критеріїв внутрішнього стиснення спинного мозку, шприцом об'ємом 2мл виконують пункцію кісти, з повільною аспірацією її змісту, з наступним заміщенням вмісту порожнини на клітини строми кісткового мозку, індуковані в нервові. При наявності внутрішньоспинномозкової порожнини, з магнітно-резонансними критеріями внутрішнього стиснення спинного мозку, виконують мієлотомію над зоною порожнини з розтином оболонки кісти та наступним її видаленням, потім згідно з передопераційними розрахунками об'єму нейротрансплантації шприцом об'ємом 2мл виконують введення клітини строми кісткового мозку в інтрамедулярну порожнину. При наявності діастазу між краніальним та каудальним кінцями спинного мозку проводиться фрагментарна нейротрансплантація з вкладанням блоків клітин строми кісткового мозку з виповненням простору між кусками спинного мозку. При наявності складного спінального патологічного вогнища (повний анатомічний перерив з кістозною трансформацією кінців спинного мозку) виконують комбіновану аутонейротрансплантацію з затосуванням обох (фрагментарна, ін'єкційна) методик одночасно. Ложе трансплантації герметизують біоклеєм від лікворовмісних просторів. Тверду мозкову оболонку зашивають наглухо. Пошарове накладають шви на м'які тканини.

Конкретний приклад здійснення способу. Хворий Ш, 38 років, госпіталізований в нейрохірургічне відділення з наслідками важкої хребетно-спинномозкової травми, вибухового зламу четвертого та п'ятого шийних хребців, забію спинного мозку важкого ступеня на рівні четвертого та п'ятого шийних хребців, верхній глибокий млявий парепарез, нижня спастична параплегія. Прогресуюча посттравматична кістозна цервікальна мієлопатія. У неврологічному статусі: верхній парепарез, нижня параплегія; гіпестезія з шостого шийного дерматому, анестезія з восьмого шийного дерматому за провідниковим типом, гіперрефлекторний нейрогенний сечовий міхур. За шкалою Frankel: категорія А.

Зроблена відкрита біопсія губчастої речовини крила клубової кістки із забором кістково-губчастого трансплантата з кістковим мозком розміром 1см³, культивування клітин строми кісткового мозку і індукцією їх в живильному

середовищі, збагаченому ретіноєвою кислотою, в нервові клітині.

В положенні хворого на правому боці, зроблена ламінектомія шостого шийного хребця, менінгомієлоліз, розкрита інтрамедулярна кіста, яка займала ділянку заднього, бічного рогу, бічного канатика зліва. У порожнину інтрамедулярної кісти, відповідно до її об'єму визначеному при магнітно-резонансній томографії, інтраопераційно введено 1,2мл клітинної суспензії клітин строми кісткового мозку, індукованих в нервові. Ложе трансплантації герметизували біоклеєм від лікворовмісних просторів. Тверда мозкова оболонка зашита наглухо. Пошарове шви на м'які тканини.

Таким чином, спосіб лікування травматичного пошкодження спинного мозку є практично здійсненним в клінічній практиці, і дозволяє підвищити ефективність хірургічного лікування важкої хребетно-спинномозкової травми.