



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40336 (13) A

(51) 7 A61B17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЕКСТРАПІРАМІДНИХ ГІПЕРКІНЕЗІВ У ХВОРИХ ІЗ ЦЕРЕБРОСУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

(21) 2000127175

(22) 13.12.2000

(24) 16.07.2001

(33) UA

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Сіпітий Віталій Іванович, П'ятикоп Володимир
Олександрович, Кутовий Ігор Олександрович, Гри-
горова Ірина Анатоліївна(73) Харківський державний медичний університет,
UA(57) Спосіб хірургічного лікування екстрапірамід-
них гіперкінезів у хворих із церебросудинною пато-
логією, що включає стереотаксичну транспланта-
цію кріоконсервованої ембріональної нервової тка-
нини, який **відрізняється** тим, що стереотаксичну
трансплантацію здійснюють у голівку хвостатого
ядра або шкаралупу на боці, протилежному лока-
лізації гіперкінезів.

Винахід відноситься до медицини, а власне -
нейрохірургії, та може бути використаний у ліку-
ванні таких захворювань як екстрапірамідні гіпер-
кінези на тлі церебросудинної патології.

Відомий метод лікування паркінсонізму та спа-
стичної кривошиї, що містить кріодеструкцію вен-
тролатерального ядра зорового горба та субтала-
мічної ділянки (Э.И. Кандель. Функциональная и
стереотаксическая нейрохирургия. - М.: Медицина,
1981). Метод дозволяє інтраопераційно досягти
виразного позитивного ефекту у вигляді нормалі-
зації м'язового тону та різкого зниження тремору
у хворих на паркінсонізм та спастичну кривошию.

Однак отриманий післяопераційний ефект у
цих хворих виявляється недостатньо стійким, тому
що хірургічне втручання у них носить не етіопато-
генетичний характер, а є симптоматичним, оскіль-
ки операція кріоталамектомії спрямована на коре-
кцію складних кірково-підкіркових взаємовідносин
із перериванням патологічних імпульсів від підкір-
кових структур до моторної та премоторної ділянок
кори головного мозку, а причинний фактор зали-
шається інтактним.

Відомий метод лікування торсійної дистонії
шляхом однобічної або двобічної стереотаксичної
кріоталамектомії за допомогою стереотаксичного
апарату Е.І. Канделя та приладу для локального
заморожування конструкції акад. Шальникова та
проф. Канделя (Е.Б. Сунгуров, В.В. Переседов,
Е.Д. Маркова. Результаты хирургического лечения
больных с различными формами торсионной дис-
тонии // Вопросы нейрохирургии. - 1998. - № 4. -
С. 21-24). Метод також дозволяє досягти позитив-
них результатів у вигляді зниження м'язового то-
нуса у хворих у післяопераційному періоді, але

суттєвими недоліками цього методу є симптома-
тичний характер оперативного втручання та не-
тривалий післяопераційний ефект.

Також відомий метод лікування екстрапіра-
мідних розладів шляхом субокципітальної транс-
плантації суспензії кріоконсервованих ембріо-
нальних нервових клітин (П.В. Волошин, В.С. Мер-
цалов, В.Г. Черненко, В.В. Задорожный. Новые
способы трансплантации суспензии эмбрио-
нальных нервных клеток // Бюлетень Української
Асоціації Нейрохірургів. - 1998. - № 6. - С. 5-6).
Однак суттєвим недоліком способу є симптома-
тичний характер оперативного втручання, пози-
тивний ефект є нетривалим та маловиразним, та
обумовлений не етіопатогенетичною дією ембріо-
нальної тканини, а є наслідком загальної стиму-
ляції організму біологічно активними речовинами.

Відомий спосіб лікування паркінсонізму, що
складається з трансплантації вентральної частини
середнього мозку і базальних гангліїв переднього
мозку плодів людини, отриманих в результаті абор-
тів між 14 і 18 тижнями. Нейротрансплантацію
суміші фетальної людської і ксеногенної тканини в
співвідношенні 1000:2 проводили в зону кріотомії
вентролатерального ядра зорового горба. В ре-
зультаті проведеної операції відбувається підви-
щення вмісту дофаміну в головному мозку, що клі-
нічно виявляється через 2 місяці у вигляді знижен-
ня ступеню виразності екстрапірамідних розладів,
різкого підвищення емоційного фону, пожвавлення
міміки (С.В. Савельев с соавт. Трансплантация
фатальной и ксеногенной нервной ткани при бо-
лезни Паркинсона // Бюллетень эксперименталь-
ной биологии и медицины. - 1994. - № 4. - С. 369-
372).

(19) UA (11) 40336 (13) A

Даний спосіб є найбільш близьким за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутий, до того, що пропонується, тому його обрано за прототип.

Однак суттєвими недоліками способу є:

- проведення нейротрансплантації в зону кріодеструкції, що заважає пояснити позитивний ефект операції як передбачуваний механізм дії пересадженої тканини, бо він може також бути наслідком кріодеструкції;

- використання як нейротрансплантата нативної диференційованої плодової тканини людини.

В основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності нейрохірургічного лікування хворих з екстрапірамідними гіперкінезами на тлі церебросудинної патології шляхом відновлення основних міжнейрональних зв'язків, що беруть участь у регулюванні рухів людини.

Задача, що лежить в основі винаходу, вирішується тим, що у відомому способі хірургічного лікування хворих з екстрапірамідними гіперкінезами (хореїчний тремор, торсійна м'язова дистонія, атетоз, хореоатетоз та інш.), що включає стереотаксичну трансплантацію ембріональних нервових тканин у головний мозок, згідно з винаходом, стереотаксичну трансплантацію здійснюють у голівку хвостатого ядра або шкаралупу на боці, протилежної локалізації гіперкінезів.

Тим самим відновлюється зв'язок у основному колі "кора → хвостате ядро → шкаралупа → бліда куля → ядра стовбуру → сегментарні апарати спинного мозку" та здійснюється корекція біохімічної асиметрії, а саме - вмісту дофаміну у ядрах неостріатуму. Цей спосіб лікування носить етіопатогенетичний характер тому, що має за мету відновити функцію уражених клітин хвостатого ядра (при хореїчному гіперкінезі) та шкаралупи (при торсійній м'язовій дистонії), а також функцію вентролатерального ядра таламусу при змішаних формах гіперкінезів.

Використання як трансплантату кріоконсервованої малодиференційованої ембріональної нервової тканини (ЕНТ) із терміном гестації 8-11 тижнів значно збільшує вірогідність диференціювання трансплантату у структуру неостріатуму, що призведе до корекції та відновлення втраченої функції.

Більш швидкій та ефективній корекції рухової функції сприяє розташування депо пересаджених клітин безпосередньо у ядрах неостріатуму головного мозку хворого.

Технологія довгострокового зберігання ЕНТ розроблена завдяки використанню певної концентрації кріопротектора та спеціальній програмі заморозування.

Спосіб виконується таким чином:

За одну добу до операції хворі припиняють прийом протипаркінсонічних засобів. Напередодні операції беруть кров на вміст дофаміну, білкові фракції, імуноглобуліни, проводять реєстрацію проліферативної відповіді лімфоцитів на фітогематинін.

Операцію проводять під НЛА та місцевою анестезією під контролем комп'ютерного томографа СТ MAX фірми "General electric" з використанням стереотаксичного апарату конструкції Е.І. Канделя. Розрахунок утворень неостріатуму проводять за

допомогою комп'ютерного томографа та атласу стереотаксичних координат структур головного мозку людини (Shaltenbrand G., Bailey P., 1959). Введення суспензії ЕНТ проводять за допомогою спеціальної канюлі, що обладнана мандреном, довжиною 120 мм, із зовнішнім діаметром 2 мм. Критерієм точності введення трансплантату є проведення контрольної комп'ютерної томографії з вимірюванням щільності тканин у одиницях Хаусфілда зони трансплантації у порівнянні з аналогічною ділянкою протилежної півкулі головного мозку.

При лікуванні хореїчного тремору проводиться КТ-стереотаксична нейротрансплантація кріоконсервованої ембріональної нервової тканини (КЕНТ) у область голівки хвостатого ядра на боці, протилежній локалізації гіперкінезу. В умовах КТ-операційної у положенні на спині, під НЛА та місцевою анестезією розчином новокаїну 2% - 40,0 мл, відступивши 14 см від nasion та 3 см латерально від середньої лінії у бік, протилежний локалізації гіперкінезу, виконується лінійний розріз м'яких тканин довжиною до 5 см. Проводиться трєфінація черепу корончатою фрезою з діаметром 25 мм. Тверда мозкова оболонка розтинається хрестоподібно. Кора мозку коагулюється у центрі вікна. Встановлюється стереотаксичний апарат. За КТ-стереотаксичними орієнтирами канюля вводиться у передбачувану точку-мішень - зону голівки хвостатого ядра на боці операції. КТ-контроль. Кінець канюлі у точці-цілі. Проводиться трансплантація КЕНТ у область голівки хвостатого ядра. Стереотаксичний апарат видаляється. Кістковий фрагмент вкладається на місце. Пошарово - шви на м'які тканини. Йод. Ас. пов'язка.

При торсійній дистонії проводиться операція за аналогічною схемою, але зоною трансплантації КЕНТ є шкаралупа на боці, протилежній гіперкінезу.

У ранньому післяопераційному періоді підсилення кровотоку у басейні середньої мозкової артерії на стороні проведеної трансплантації підтверджується доплерографією до та після операції.

Метод ілюструють наступні спостереження:

1. Хворий Г., 60 років, і.х. № 5405, поступив до нейрохірургічного відділення ОКЛ м. Харкова 8.06.99 р. з діагнозом "Екстрапірамідні порушення, гіперкінетична форма, на тлі гіпертоніко-атеросклеротичної енцефалопатії". При вступі скарги на періодичне тремтіння у лівих кінцівках, що виникає у стані спокою та посилюється при фізичному навантаженні, невправність рухів у цих кінцівках, вимушені рухи в них, погіршення зору на ліве око. Хворіє з кінця квітня 1999 р., коли вперше з'явилися вищезгадані скарги. Ефект від прийому протипаркінсонічних засобів незначний.

В анамнезі: черепно-мозкова травма у 1961 р., апендектомія, тонзилектомія, резекція 12-палої кишки, туберкульоз легень та вірусний гепатит біля 40 років тому, безсоння.

У неврологічному статусі: свідомість ясна, порушення функції І пари ЧМН, рухи очних яблук у повному обсязі, безболісні, послаблення акту конвергенції, тригемінальні точки безболісні при пальпації, сухожильні рефлекс з рук та ніг S > D, тонус скелетних м'язів кінцівок змінений за пластичним типом, з акцентом у лівій руці, у лівих кінцівках відмічається хореїчний тремор, у позі Ромбе-

рга помірна атаксія, ПНП виконує з інтенцією у лівій руці.

Нейроофтальмолог (12.06.99): гіпертонічна ангіопатія сітківки обох очей, змішаний астиматизм, амбліопія зліва.

ЕЕГ: реєструються виражені дифузні зміни з вогнищем, що проявляється у лобно-скронево-тім'яних відведеннях справа, зареєстрована пароксизмальна активність. Вогнище ірритативних змін реєструється у тім'яно-потиличних відведеннях більше справа, ближче до конвексимальної поверхні.

КТ головного мозку № 10915 (9.06.): слабо розширені сільвієві щілини, бокові шлуночки та субарахноїдальні простори.

Терапевт (13.06.): Гіпертонічна хвороба, II ст. (з переважним ураженням судин сітківки); ІХС: атеросклеротичний кардіосклероз, НК I ст.

Невропатолог (13.06.): Дисциркуляторна гіпертоніко-атеросклеротична енцефалопатія з підкірковим синдромом за гемітипом, гіперкінетична форма.

ЕМГ (13.06.): характерний тип спонтанної активності у вигляді веретеноподібних розрядів, що підтверджує діагноз.

У результаті проведеного обстеження та спостереження за хворим був встановлений діагноз: Екстрапірамідні порушення, гіперкінетична форма, на тлі гіпертоніко-атеросклеротичної енцефалопатії. Рішенням клінічного розбору від 13.06. хворому запропоноване оперативне втручання.

15.06.1999 р.: Операція КТ-стереотаксична нейротрансплантація кріоконсервованої ембріональної нервової тканини (КЕНТ) у область голівки хвостатого ядра праворуч (зразок № 1468, паспорт 452/00, об'єм 1,0 мл, вік 12 тижнів). Оперативне втручання було здійснене згідно з ознаками, які наведені у формулі винаходу.

Післяопераційний період проходив без ускладнень. Шви зняті на 12 добу, рана загоїлася первинним натягненням. Ведення післяопераційного періоду - без особливостей. На 15 добу хворий виписаний додому.

Проведена доплерографія підтвердила підсилення кровообігу в басейні середньої мозкової артерії на стороні нейротрансплантації.

Під час спостереження за хворим у динаміці протягом 12 місяців виявлено, що вже на 3-4 тижні післяопераційного періоду зник хореїчний тремор у лівих кінцівках, відбулися позитивні зміни тону м'язової мускулатури. Протягом першого півріччя тонус нормалізувався повністю. Починаючи з 6 до 12 місяця після оперативного втручання, у хворого спостерігається стабілізація неврологічного статусу у вигляді повної відсутності тремору кінцівок як у стані спокою, так й під час фізичного навантаження, та повної нормалізації тону скелетної мускулатури.

Таким чином, у хворого Г. у ранньому післяопераційному періоді (до 3 місяців) відмічено прогресуюче зменшення, а потім й зникнення хореїчного тремору, починаючи з 6 місяців до 1 року, відмічена стабілізація неврологічних даних та повна нормалізація тону скелетної мускулатури.

2. Хвора Б., 24 роки, і.х. № 4406, поступила до нейрохірургічного відділення ОКЛ м. Харкова 10.05.1999 р. з діагнозом спастична кривошия. При вступі скаржиться на вимушений поворот та нахил

голови вліво та вниз, подвоєння у очах, загальну слабкість. Хворіє з 3 років життя, коли вперше з'явилися вищевказані скарги, за допомогою лікарів не зверталася, поступила для вирішення питання про оперативне лікування.

В анамнезі: часті ГРВЗ, вегето-судинна дистонія.

У неврологічному статусі: свідомість ясна, нюх збережений, збіжна косоокість за рахунок правого ока, рухи очних яблук безболісні, обмежені у бокових відведеннях, більше праворуч. Є вимушений поворот та нахил голови та шиї вліво та вниз, напруження м. stemocleidomastoideus dexter та глибоких м'язів шиї ліворуч. Психоемоційно лабільна.

Нейроофтальмолог (10.05.): аномалія розвитку дисків зорових нервів (ямка ДЗН) обох очей OS>OD, ангіопатія сітківки за гіпотонічним типом, збіжна паралітична косоокість (ураження зовнішніх прямих м'язів).

ЕЕГ (11.05.): дифузні зміни з ознаками ірритативності серединних структур.

ЕхоЕС (11.05.): без ознак патології.

КТ головного мозку № 15869 (17.05.): без ознак патології.

Невропатолог (15.05.): збіжна косоокість, підкорковий синдром у вигляді спастичної кривошиї, м'язово-тонічна патологія. Діагноз: М'язова дистонія, тортиколіс.

ЕМГ (15.05.): спонтанна активність у м'язах антагоністах у вигляді фасцикуляцій та фібриляцій.

Терапевт(18.05.): Вегето-судинна дистонія за гіпотонічним типом.

У результаті проведеного обстеження та спостереження за хворою був встановлений діагноз: Торсійна м'язова дистонія, спастична кривошия на тлі вегето-судинної дистонії за гіпотонічним типом. Рішенням клінічного розбору від 18.05. хворій запропоноване оперативне втручання.

19.05.1999 р.: Операція КТ-стереотаксичної нейротрансплантації кріоконсервованої ембріональної нервової тканини у область Putamen sinistra (сертифікат № 5206, об'єм 1,0 мл). Операція проведена згідно з ознаками, які наведені у формулі винаходу. Післяопераційний період проходив без ускладнень. Шви зняті на 14 добу, рана загоїлася первинним натягненням. Ведення післяопераційного періоду - без особливостей. Хвора у задовільному стані виписана додому на 20 добу.

По результатах доплерографії в перед- та післяопераційному періоді відмічається значне збільшення кровообігу в басейні середньої та задньої мозкових артерій зліва.

Під час спостереження за хворою у динаміці протягом 12 місяців виявлено, що вже на 3 добу після операції відбулося зменшення напруженості мускулатури шиї, протягом перших трьох місяців значно зменшився кут нахилу голови та шиї, починаючи з 6 місяця до 12 після операції, у хворі спостерігається стабілізація неврологічного статусу у вигляді значного зменшення напруженості поверхневих правобічних та глибоких лівобічних м'язів шиї, зменшення кута нахилу голови та шиї.

Таким чином, запропонований спосіб дає можливість:

- здійснити патогенетичний підхід до лікування екстрапірамідних гіперкінетичних, направлений на відновлення нейрональних зв'язків між корою, вент-

ро-латеральним ядром таламусу, неостріатумом та нижчими структурами нервової системи, які відповідають за рухи людини та на корекцію біохімічних асиметрій при враженні ядер неостріатуму шляхом створення депо ембріональних нервових клітин безпосередньо у зоні уражених ядер;

- провести малоінвазивну операцію введення суспензії кріоконсервованих ембріональних клітин за допомогою стереотаксичного методу;
- виконати достатньо точне введення суспензії ЕНТ завдяки інтраопераційному КТ-контролю.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
