

D.N.Afonin, V.P.Doru-Tovt

RESTRICTION OF ABILITY TO LIVE AT PATIENTS WITH SPINAL OSTEOMYELITIS AT RECEPTION TO THE SPECIALIZED HOSPITAL*Saint-Petersburg—Tambov, Russia***ABSTRACT:**

The basic criteria and principles of research of ability to live of patients with spine osteomyelitis are considered. Laws of deterioration of the basic parameters of ability to live are investigated{researched} at the given patients.

Keywords:

Spinal steomyelitis, restriction of ability to live, physical inability

© Chernykh E.R., Stupuk V.V., Muradov G.M et al., 2006.

**Е.Р.Черных , В.В.Ступак *, Ж.М.Мурадов *, М.Ю.Сизиков *, Е.Я.Шевела ,
О.Ю.Леплина , А.А.Останин**

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СПИННОГО МОЗГА***ГУ НИИ Клинической иммунологии СО РАМН,*** ФГУ «НИИ травматологии и ортопедии», Новосибирск***АБСТРАКТ**

Стволовые клетки костного мозга могут дифференцироваться в нейрональном направлении и уменьшать выраженность неврологического дефицита в моделях инсульта и травматических повреждений головного и спинного мозга у экспериментальных животных. В настоящей работе исследована переносимость и эффективность трансплантации аутологичных стволовых клеток костного мозга (ауто-ТКМ) в комплексном лечении пациентов с травматической болезнью спинного мозга в позднем периоде. В исследование было включено 36 пациентов: 26 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 53 лет. Пациентам контрольной группы (n=18) проводилась операция менингомиелорадикулолиза, пациентам основной группы (n=18) оперативное лечение было дополнено ауто-ТКМ. Трансплантация клеток костного мозга, которые вводили в полость удаленной кисты и внутривенно, характеризовалась хорошей переносимостью и не приводила к развитию аллергических или воспалительных реакций в раннем и отдаленном периоде, а также не вызвала образования оссификатов в нервной ткани. Анализ неврологического статуса с использованием шкал ASIA, Bartel, Ashworth показал, что положительная клиническая динамика в основной группе регистрировалась достоверно чаще, чем в контрольной (66,7 vs 27,8%, $p_{\text{тмф}}=0,02$). При этом уменьшение неврологического дефицита проявлялось улучшением не только сегментарной чувствительной, но и двигательной активности, а также улучшением проводниковых сенсорных функций. Таким образом, ауто-ТКМ может представлять новый безопасный подход к лечению больных с последствиями травмы спинного мозга.

Ключевые слова:

спинномозговая травма, стволовые клетки, трансплантация

Введение. Существующие подходы в лечении осложненной позвоночно-спинномозговой травмы во многом остаются малоэффективными, что приводит к увеличению количества больных с устойчивой картиной неврологических осложнений в позднем периоде травматической болезни спинного мозга (ТБСМ). Оперативное вмешательство в этом периоде ТБСМ позволяет добиться восстановления дистального отдела спинного мозга лишь у 4% больных, тогда как большинство пациентов остаются глубокими инвалидами [1,2]. Все это диктует необходимость поиска принципиально новых методов

лечения ТБСМ, в том числе, основанных на использовании стволовых клеток (СК).

Исследования последних лет показали, что соматические СК, которые имеются практически во всех органах и тканях, способны подвергаться тканеспецифической дифференцировке, обладают пластичностью и миграционной активностью и, таким образом, составляют существенный восстановительный резерв в постнатальном периоде [7]. Соответственно, использование СК с целью стимуляции регенеративных процессов при различных патологиях рассматривается как новое перспективное направление, которое получило название регенеративной медицины. Обнаружение стволовых нейрональных клеток [9], а также выявление способности соматических СК костного мозга дифференцироваться в нейрональном направлении [6] породило идею об использовании СК в лечении ТБСМ [8]. Действительно, в экспериментальных моделях инсульта, спинальной травмы и

Contact Information:

проф. Черных Елена Рэмовна
630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д.14
НИИ клинической иммунологии СО РАМН,
Тел. 383-236-03-29 E-mail: ct_lab@mail.ru

Таблица 1

Характеристика пациентов основной и контрольной групп

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Мужчины/женщины	14/4	12/6
Возраст (лет)	31,6 (18 - 47)	33,2 (23 - 53)
Средняя продолжительность после травмы (месяцев)	36,4± 7,9	33,7± 5,5
Уровень повреждения:		
- шейный отдел	12	8
- верхне-среднегрудной отдел	2	5
- нижнегрудной отдел/поясничное утолщение	4	5
Характер повреждения:		
- интрамедуллярная киста	11	11
- субарахноидальная киста	4	2
- рубцово-спаечный процесс	3	5

повреждения головного мозга показано, что трансплантация клеток костного мозга, в том числе мезенхимальных стволовых клеток, позволяет достоверно уменьшить выраженность неврологического дефицита [3,4,5]. Исходя из этого, целью работы явилось проведение пилотных клинических исследований по оценке переносимости и эффективности ауто-трансплантации клеток костного мозга (ауто-ТКМ) у больных в позднем периоде ТБСМ.

Материалы и методы. Лечение больных ТБСМ с использованием ауто-ТКМ проводили в соответствии с авторским патентом «Способ лечения травматических повреждений спинного мозга» (№ 2286160, приоритет от 21.03.2005 г.). Протокол испытаний был утвержден на заседании Ученого Совета и одобрен локальным этическим комитетом. В исследование были включены 36 пациентов (26 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 53 лет) в позднем периоде ТБСМ. Критериями включения являлось наличие участка кистозной и/или атрофической дегенерации и отсутствие положительной динамики в течение последних 6 мес. Пациентам контрольной группы (n=18) проводилась операция менингомиелорадикулолиза, пациентам основной группы (n=18) оперативное лечение было дополнено ауто-ТКМ. Процедуру трепанобиопсии и получение аспирата костного мозга проводили за один день до операции. Выделенные мононуклеарные клетки костного мозга инкубировали в течение 24 ч в среде DMEM, дополненной 10% фетальной эмбриональной сыворотки, затем собирали фракцию прилипших (1-ая фракция) и неприлипших (2-ая фракция) к пластику клеток и после отмывки ресуспендировали в физиологическом растворе, дополненном 10% аутоплазмы. Первую фракцию клеток вводили интраоперационно в полость кисты, после чего герметизировали отверстие от иглы тахомомом; вторую фракцию клеток – вводили внутривенно, капельно.

Результаты и обсуждение. Все больные до проведения операции клинически характеризовались устойчивой картиной выпадения функции спинного мозга ниже уровня повреждения. При МРТ исследовании выявлялся очаг кистозно-атрофической или атрофической дегенерации в зоне повреждения. Из данных таблицы 1 видно, что пациенты в сформированных группах были сопоставимы по возрасту, полу, длительности ТБСМ, локализации и характеру повреждений. Показатели неврологического статуса больных по шкалам ASIA,

Bartel и Ashworth также достоверно не различались.

Проведение ауто-ТКМ характеризовалось хорошей переносимостью, не вызывало аллергических и/или воспалительных реакций со стороны раны и центральной нервной системы и не сопровождалось ухудшением неврологической симптоматики в раннем послеоперационном периоде и последующие сроки.

При анализе эффективности лечения (в среднем через 9,4 ± 4,6 мес после операции) положительная неврологическая динамика отмечалась у 12 из 18 пациентов основной группы (табл. 2), что проявлялось уменьшением сегментарных расстройств чувствительности у 9 больных с травмой шейного отдела спинного мозга, у 1 пациента с верхнегрудным и у 2 больных с нижнегрудным уровнем повреждения. У 4 из этих больных, было зарегистрировано улучшение двигательной сегментарной функции спинного мозга, а также проводниковых функций спинного мозга в виде восстановления болевой, поверхностной чувствительности и глубокого мышечно-суставного чувства. Кроме того, отмечалось улучшение контроля над функцией мочевого пузыря у 2 пациентов. В контрольной группе, после проведения операции менингомиелорадикулолиза положительные изменения отмечались достоверно реже, только в 5 из 18 случаев, и проявлялись преимущественно улучшением сегментарной чувствительности. Следует отметить, что улучшение сегментарной двигательной и чувствительной функции у больных обеих групп регистрировалось непосредственно в первые месяцы после операции. Улучшение проводниковой чувствительности у пациентов основной группы начинало проявляться позже – через 4–6 мес и сохранялось до конца периода наблюдения (до 2 лет с момента операции).

При оценке неврологического статуса по шкале ASIA у больных основной группы с шейным уровнем повреждения выявлялось достоверное увеличение суммы баллов чувствительной и двигательной активности (соответственно, с 44,3±5,0 до 58,3±7,2 и с 22,2±3,5 до 31,0±3,2 баллов; $p_0 < 0,05$). В оппозиционной группе пациентов этого не наблюдалось. Усиление чувствительной (с 53,0±7,0 до 58,3±7,2 баллов) и двигательной активности (с 19,6±0,84 до 21,7±0,8 баллов) было незначительным и недостоверным. У пострадавших с другими уровнями повреждения спинного мозга значимых изменений двигательной и чувствительной активности в силу малочисленности выборки не выявлялось. Снижение выраженности неврологического дефицита оказывало влияние на социальную адаптацию больных. Так, среди пациентов с шейным уровнем повреждения прогресс по шкале Bartel в основной группе был достоверно выше, чем в кон-

Таблица 2

Динамика показателей неврологического статуса в исследуемых группах

Характер изменений / исследуемый параметр	Контрольная группа	Основная группа
Положительная динамика	27,8% (5/18)	66,7% (12/18) *
Улучшение		
- сегментарной чувствительности	27,8% (5/18)	66,7% (12/18) *
- сегментарной двигательной активности	5,6% (1/18)	22,2% (4/18)
- проводниковых сенсорных функций	5,6% (1/18)	22,2% (4/18)
- контроль функции тазовых органов	5,6% (1/18)	11,1% (2/18)
Ухудшение	11,1% (2/18)	0% (0/18)

* $p=0,02$ – достоверность различия частот (точный метод Фишера)

трольной (на $14,1 \pm 2,6$ против $5,6 \pm 0,63$ баллов; $p_U < 0,05$). При повреждении грудного и поясничного уровня спинного мозга более выраженный прогресс по шкале функциональной независимости в основной группе проявлялся в виде отчетливой тенденции. Оценка динамики спастического синдрома (по шкале Ashworth) показала, что в основной группе больных с шейным уровнем повреждения наблюдалось достоверное снижение спастичности с $3,0 \pm 0,12$ до $2,37 \pm 0,16$ баллов ($P_U < 0,05$). В то же время в контрольной группе уменьшение спастического синдрома было менее выраженным и недостоверным (с $3,1 \pm 0,12$ до $2,6 \pm 0,18$ баллов; $P_U > 0,05$).

Повторное МРТ исследование у больных основной группы не выявило отрицательной динамики в зоне повреждения спинного мозга. Напротив, у 3 пациентов с шейным уровнем повреждения через 12 мес после операции отмечалось уменьшение объема интрамедуллярной кисты и участка дегенерации. Важно также отметить, что в зоне повреждения не было отмечено участков оссификации. В контрольной группе у 2 больных при повторном обследовании было выявлено нарастание кистозных и дегенеративных изменений в участке повреждения.

Полученные данные свидетельствуют о переносимости/безопасности ауто-ТКМ в комплексном лечении больных ТБСМ и отсутствии каких-либо осложнений в раннем и отдаленном периоде. Напротив, судя по полученным нами предварительным результатам, трансплантация аутологичных клеток костного мозга в сочетании с оперативным лечением позволяет добиться у больных ТБСМ улучшения неврологической динамики в большем проценте случаев, чем при проведении только хирургического лечения. Клинический эффект ауто-ТКМ у больных с повреждением спинного мозга может быть обусловлен несколькими механизмами – усилением продукции клетками костного мозга ростовых и нейротрофических факторов, стимулирующих рост нейронов и прохождение нервных импульсов через синапсы, а также протектирующих нервные клетки от апоптоза в зоне дегенерации. Среди костномозговых клеток могут содержаться эндотелиальные предшественники, участ-

вующие в стимуляции ангиогенеза, что также может способствовать регенерации нервной ткани. Наконец, нельзя исключить и заместительный эффект, тем более что улучшение проводниковых сенсорных функций требовало достаточно продолжительного времени – нескольких месяцев. Дальнейшие клинические и экспериментальные исследования в этом направлении, возможно, позволят в будущем разработать новые подходы, позволяющие повысить эффективность лечения больных с травматической болезнью спинного мозга.

Литература

1. Косичкин М.М. Социально-гигиеническая характеристика инвалидности вследствие травматического поражения спинного мозга и потребность инвалидов в медико-социальной помощи: Обзор информ. - М., 1996.
2. Bracken MB, Holford TR. Neurological and functional status 1 year after acute spinal cord injury: estimates of functional recovery in National Acute Spinal Cord Injury Study II from results modeled in National Acute Spinal Cord Injury Study III // J. Neurosurg Spine.- 2002.- Vol.3.- P.259-266.
3. Chen J., Li Y., Zhang Z., Wang L., et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats // Stroke.- 2001.- Vol. 32.- P.1005-1011.
4. Chopp M., Zhang X.H., Li Y., et al. Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow stromal cell transplantation // Neuroreport.- 2000.- Vol. 11.- P.3001-3005.
5. Corti S., Locatelli F., Strazzer S., et al. Neuronal generation from somatic stem cells: current knowledge and perspectives on the treatment of acquired and degenerative central nervous system disorders // Current Gene Therapy.- 2003.- Vol. 3.- P. 247-272.
6. Hofstetter C.P., Schwarz E.J., Hess D., et al., Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.- 2002.- Vol. 99.- P.2199– 2204.
7. Korbiling M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair — a new therapeutic concept? // N. Engl. J. Med.- 2003.- Vol. 349.- P.570-582.
8. Schultz S.S. Adult stem cell application in spinal cord injury // Current Drug Targets.- 2005.- Vol. 6.- P.63-73.
9. Svendsen C.N., Caldwell M.A., Ostenfeld T. Human neural stem cells: isolation, expansion and transplantation.// Brain Pathol.-1999.- Vol. 9.- P.499-513.

Chernykh E.R., Stupuk V.V.*, Muradov G.M.*, Sizikov M.Yu.*, Leplina O.Yu., Shevela E.Ya., Ostanin A.A.

AUTOLOGOUS BONE MARROW STEM CELLS TRANSPLANTATION IN MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY

Institute of Clinical Immunology RAMS SB,

** Institute of traumatology and orthopedia, Novosibirsk, Russia*

Bone marrow-derived stem cells can differentiate into neural cells and animal models of stroke, spinal cord and brain trauma have improved with transplantation of stem cells. In this study we investigated whether the autologous transplantation of bone marrow cells (auto-BMT) in complex therapy of spinal cord injury patients is safety and improve functional recovery in the late period after spinal trauma. Thirty six patients (26 male and 10 female, 18-53 years old) were enrolled in this study. Patients of control group (n=18) underwent surgical operation of meningo-myloradiculolysis, and surgery treatment of patients in basic group (n=18) was supplemented with auto-BMT. Transplantation of BM stem cells, putted into the cyst cavity and transfused intravenously, was well tolerated and did not cause allergic or inflammatory reactions in early and long-term period after surgery as well as ossification in the nervous tissue. The ASIA, Bartel, and Ashworth scale assessment revealed significant increase of neurological improvement frequency in basic group in compare to control one (66,7 vs 27,8%, $p=0,02$ Fisher exact). Decrease of neurological deficit included both sensory and motor activity improvement and enhancement of conducting sensory function. Thus, auto-BMT may constitute a novel safety strategy for the treatment of patients in the late period after spinal trauma.

Key Words: *spinal cord injury • stem cells • transplantation •*