

Перспективи розвитку вітчизняної нейрохірургії: інноваційні біотехнології на службі пацієнта



Інститут нейрохірургії ім. А.П. Рокотанова НАМН України (далі — Інститут) заснований у 1950 р. на базі та як спадкоємець Київського психоневрологічного інституту, започаткованого у 1927 р.

Організатором Інституту та його першим директором став учень і послідовник академіка М.Н. Бурденка — академік О.І. Арутюнов, який очолював установу з 1950 до 1964 р. За задумом О.І. Арутюнова, Інститут був створений як комплексний науково-дослідний і лікувальний заклад, в якому разом із нейрохірургами працювали спеціалісти споріднених професій. Цей принцип комплексності вирішив надалі весь хід формування вітчизняної нейрохірургії та сприяв розвитку таких нових дисциплін, як нейрорентгенологія, отоневрологія та нейроофтальмологія, а також подальшому розвитку нейрофізіології, нейропсихології тощо. На сьогодні Інститут — головний у цій галузі медицини науковий, клінічний та координаційний заклад в Україні. Структура Інституту в основному включає науково-дослідні підрозділи, найбільшими з яких є клінічний, діагностичний підрозділи та підрозділ лабораторно-експериментальних досліджень. До клінічного підрозділу входять 14 відділів, до діагностичного — 3 відділення та 2 лабораторії; до підрозділу лабораторно-експериментальних досліджень — 3 відділи, 2 лабораторії та клініка експериментальних тварин.

Враховуючи, що нейрохірургія є однією з найскладніших галузей сучасної медицини, а сучасна нейрохірургічна допомога — це завжди допомога третинна, високоспеціалізована, яка потребує застосування інноваційних технологій та сучасних знань, роль наукових досліджень та запровадження отриманих результатів у клінічну практику для її розвитку важко переоцінити. Тому саме науковим розробкам приділяється основне місце у роботі Інституту. Розповісти про основні наукові надбання та плани щодо науково-дослідної діяльності на найближчі роки ми попросили **Віталія Цимбалюка**, академіка, віце-президента НАМН України, заступника директора Інституту, завідуючого кафедрою нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

— *Віталію Івановичу, за якими науковими напрямками проводяться зараз дослідження в Інституті?*

— Інститут проводить наукові дослідження у дуже широкому спектрі, до основних напрямків відносяться хірургічне та комбіноване лікування при пухлинах головного мозку, вивчення їх молекулярно-генетичних особливостей, дослідження патогенезу, діагностики та лікування травм центральної та периферичної нервової системи і їх наслідків; хірургічне лікування при судинній патології головного мозку; експериментальні та клінічні проблеми терапії у пацієнтів із тяжкими формами епілепсії; вивчення механізмів та ефективності дії нейральних стовбурових клітин при судинній патології головного мозку; експериментальні та клінічні проблеми терапії у пацієнтів із тяжкими формами епілепсії; вивчення механізмів та ефективності дії нейральних стовбурових клітин при ураженнях хребта, спинного мозку та його корінців; терапія при невражливих больових синдромах; нейроімунологія та радіонейрохірургія. Слід зазначити, що за кожним із цих напрямків виконуються як фундаментальні, так і прикладні дослідження. Так, протягом 2012 р. в Інституті виконувалися 24 науково-дослідні роботи за конкурсом та бюджетом НАМН України, з яких: 8 — фундаментальних, 16 — прикладного характеру (з них 2 роботи в рамках Галузевої науково-технічної програми «Медична допомога при черепно-мозковій травмі» НАМН та МОЗ України).

— *Які основні наукові дослідження планується проводити найближчим часом?*

— Спочатку хочеться зупинитися на найважливіших досягненнях у галузі фундаментальних досліджень. Одним з основних напрямків наукової роботи Інституту, безперечно, є нейроонкологія, все що стосується пухлин головного, спинного мозку та периферичних нервів. Так, при вивченні структурно-молекулярних характеристик пухлин головного мозку встановлено факт диференційованої експресії маркерів проміжних філаментів (нестину і гліального фібрилярного кислого білка — ГФКБ), проліферації (IPO-38), протейніназ PKD1/2 та рецепторів CD-150 у тканині пухлин головного мозку людини, залежно від гістологічного варіанта новоутворення, ступеня злоякісності. На найближчі роки заплановано подальше визначення і дослідження молекулярно-генетичних маркерів різних субтипів нейроектодермаль-

них пухлин головного мозку для оцінки рівня інвазивності, прогнозування їх продовженого росту та оптимізації лікувальної тактики. Мета цієї роботи — поліпшення результатів лікування хворих із пухлинами головного мозку на основі визначення саме таких прогностичних молекулярних маркерів. Зараз вже є роботи, результати яких свідчать, що можна враховувати ці генетичні маркери, але активне їх практичне застосування ще в майбутньому. Планується зокрема дослідити експресію білків, які можуть слугувати потенційними маркерами прогресії та інвазії пухлин головного мозку, виявити кореляцію між експресією досліджуваних молекулярних маркерів та особливостями морфології пухлинних клітин, характером пухлинного росту і клінічного перебігу захворювання, провести аналіз результатів хірургічного та комбінованого лікування цих хворих.

Дуже цікавим та перспективним напрямком є використання нейрогенних стовбурових клітин. Ми одними з перших почали використовувати на базі Інституту ембріональні нервові тканини для відновлення функцій головного та спинного мозку. Першу операцію виконано ще у 1991 р., зараз ми маємо дуже великий досвід в цьому напрямку. Але у світі розвиваються інші технології. Досі ми відмовлялися від використання ембріональних нервових клітин, надаючи перевагу власним стовбуровим клітинам хворого, які можна отримати, зокрема, з кісток, із крові, жирової тканини. Але найкращим варіантом є використання стовбурових клітин, особливо гемопоетичних і мезенхімальних, із пуповинної крові. Адже вирощуючи їх у культурі тканин, можна проводити диференціацію у необхідному напрямку залежно від потреби. Взагалі це дуже перспективний напрямок і, на мою думку, в найближчі 10 років відбудеться такий прорив у науці й технологіях, який дозволить із клітин пуповинної крові вирощувати печінку, легені, серце. Переваги цього напрямку очевидні. По-перше — це своя тканина, і вона не відторгається. По-друге, така маніпуляція не несе інфекційної загрози. По-третє, створивши банк пуповинної крові, можна використовувати його протягом усього життя людини. Тому наступним фундаментальним дослідженням, запланованим на 2013–2015 рр., є вивчення впливу ксеногенної трансплантації нативних і трансфікованих мезенхімальних стовбурових клітин на перебіг експериментального алергічного енцефаломієліту.

На сьогодні в Україні, особливо в Західних регіонах, надзвичайно актуальною залишається проблема розсіяного склерозу. На жаль, поки що ніхто у світі не зміг запропонувати реально ефективного методу лікування пацієнтів із цим захворюванням. І от при таких вогнищевих ураженнях, причому не лише при демієлінізуювальних (розсіяному склерозі), а й при ураженнях нервових тканин нейротропними вірусами, зокрема цитомегаловірусом, вірусом герпесу, Епштейна — Барр, ми і хочемо дослідити в експерименті регенеративний вплив мезенхімальних стовбурових клітин пуповини при інтратекальному їх застосуванні та оцінити можливість інтегрування стовбурових клітин в ушкоджену тканину для лікування при рухових порушеннях. Попередні дані, отримані на лабораторних тваринах, свідчать, що введення стовбурових клітин призупиняє розвиток запального процесу і покращує стан. Отримані з пуповини людини мезенхімальні стовбурові клітини спочатку культивуватимуть у поживному середовищі, потім, після трансференції генів інтерлейкіну-10 та -7, їх буде трансплантовано щурам зі змодельованим запально-дегенеративним ураженням нервової системи, а потім проводитиметься дослідження змін рухових функцій та поведінкових реакцій у динаміці.

Також заплановано дослідити антигенну властивість пухлинних стовбурових клітин злоскісних гліом головного мозку та розробити методи отримання специфічних імуноглобулінів для імунодіагностичного та імунотерапевтичного використання. Результати останніх досліджень свідчать, що у процесі росту пухлини беруть участь так звані пухлинні стовбурові клітини. Але якщо нормальна стовбурова клітина ділиться на дві, і одна з них залишається, то при пухлинному рості після поділу клітини на дві кожна з них ділиться, потім діляться утворені чотири, і кількість їх збільшується у геометричній прогресії. Тобто зникає природний тормозний механізм. Проте виявилось, що шляхом певної імунотерапії можна впливати на перебіг онкологічного процесу. Метою дослідження якраз і є отримання специфічних імуноглобулінів проти пухлинних стовбурових клітин злоскісних гліом мозку для імунодіагностичного та імунотерапевтичного використання.

Серед запланованих фундаментальних досліджень — і вивчення механізму реканалізації артеріальних аневризм головного мозку та розробка способів їх корекції. Так, зараз при вчасній діагностиці таких аневризм можна застосовувати кілька методів лікування. Відкритий метод — проводять трепанацію і на шийку аневризми накладають спеціальну кліпсу. Ендovasкулярний — коли через стегову артерію за допомогою спеціальних провідників в аневризму заводять металеві спіралі, які скручуються, на цій скрутці утворюється тромб, і таким чином аневризму виключається. Але ж згодом виявилось, що у деяких пацієнтів з часом відбувається відновлення аневризми у тому самому місці. Метою досліджен-

ня є вивчення патофізіологічних та біофізичних механізмів реканалізації артеріальних аневризм головного мозку при різних методах їх виключення, розроблення прогностичної моделі вибору оптимального методу хірургічного виключення артеріальних аневризм головного мозку.

Серед досліджень із прикладної тематики заплановано 6 робіт.

1. Розроблення інноваційних біотехнологій репарації міжхребцевих дисків після поперекової мікродискотомії та оцінка їх ефективності (експериментальне і клінічне дослідження). Зараз операція з приводу грижі міжхребцевих дисків є найбільш поширеним нейрохірургічним втручанням у світі. Але виявилось, що при видаленні диску в цьому місці починається зрощення хребців, виникає випадіння функції цього сегмента. Тому з'явилася ідея відновлювати цей міжхребцевий простір. Так, під час операції беруть клітини із хрящової тканини пацієнта (тобто зрілі хрящові клітини), вирощують у культурі тканин, а через декілька місяців пункційно вводять у те місце, звідки їх видалили. На експериментальних тваринах вже отримано непогані результати, тому заплановано розробити методику виділення, культивування, кріоконсервування та зберігання аутологічних хондроцитів із матеріалу видаленої грижі міжхребцевого диска, вивчення впливу введення аутологічних хондроцитів у міжхребцевий диск на процеси відновлення його функціональних властивостей, і на підставі отриманих даних — розроблення технології лікування пацієнтів із грижами міжхребцевих дисків.

2. Розроблення комплексного лікування пухлин спинного мозку та хребта на основі вивчення їх морфологічних, молекулярних та генетичних особливостей. На жаль, кількість хворих із пухлинами спинного мозку і хребта збільшується. Років 30 тому переважали доброякісні пухлини, а зараз кількість доброякісних і злоскісних пухлин приблизно однакова, при цьому відзначається тенденція до збільшення кількості останніх. Слід зазначити, що залежно від локалізації та морфологічних особливостей різною буде і лікувальна тактика, обсяг операції, хіміо- та радіотерапія. Очікуваним результатом цього дослідження має стати зниження частоти рецидивів спинальних пухлин після їх видалення та зменшення післяопераційного неврологічного дефіциту, збільшення середньої тривалості життя хворих зі злоскісними спинальними пухлинами.

3. Дослідження зміни гемодинамічних, запальних та імунологічних показників у динаміці церебрального вазоспазму в гострий період розриву внутрішньочерепних артеріальних аневризм для оптимізації лікувальної тактики. Справа в тому, що мозок (як ніякий інший орган) залежить від постійності кровопостачання. Він не має жодних запасів жиру чи вуглеводів. При розриві аневризми як захисна реакція виникає спазм судин. Це є нормальною реакцією, але в деяких пацієнтів вона дуже затягується і продовжується навіть після виключення аневризми і припинення кро-

вотечі. Іноді спазм продовжується настільки, що настає ішемізація мозку, і геморагічний інсульт поступово переходить в ішемічний.

4. Вивчення вікових особливостей пухлин головного мозку у дітей з урахуванням їх гістоструктури та локалізації. Справа в тому, що у дітей перебіг захворювання відрізняється від такого у дорослих, пухлини частіше виникають у віці до 6–7 років, коли імунна система ще не дозріла.

5. Вивчення впливу довготривалої електростимуляції на відновлення функції нервів. Слід зазначити, що відновна нейрохірургія — це взагалі новий напрямок у класичній нейрохірургії, і відділення, створене в нашому Інституті, єдине не лише в Україні, а й у світі. У чому її головна ідея? Сьогодні нейрохірурги вже навчилися рятувати людей від пухлин, травм, інших уражень, але деякі пацієнти при цьому залишаються паралізованими, не можуть розмовляти, погано чують, погано бачать. І тут постає питання — а яка якість життя у врятованої людини? Відновна нейрохірургія покликана повернути достойну якість життя пацієнтам після травм та складних нейрохірургічних втручань. У цьому плані нами запропоновано багато різних методик. Це міні-інвазивні втручання, пов'язані зі зживленням електростимуляційних систем у головному і спинному мозку, на периферичні нерви. Відповідна стимуляція цих нервових структур зумовлює поліпшення стану хворого. Адже пошкоджений нерв зазвичай зшивають, і він регенерує зі швидкістю близько 1 мм/добу. Але при паралельному застосуванні електростимуляції процес проростання відбувається швидше, краще проходить мієлінізація, а значить, покращується якість проведення імпульсу. Раніше для цього встановлювали графітові електроди, але через 7–10 днів їх необхідно видаляти у зв'язку з небезпекою інфікування. На сьогодні розроблено вітчизняні електростимуляційні системи за типом кардіостимулятора. Стимулятор живлюють, на пошкоджений периферичний нерв встановлюють платинові електроди, але на відміну від кардіостимулятора, в якому є джерело живлення, туди швивається антена, а сам стимулятор людина може носити у кишені як мобільний телефон і залежно від самопочуття проводить собі стимуляцію декілька разів на день. Перевага української системи в тому, що вона в десятки разів дешевша зарубіжних, немає необхідності міняти джерело живлення, у самому стимуляторі можна змінювати програми. Слід зазначити, що довготривала електростимуляція при травмах периферичних нервів — дуже цікавий напрямок, яким ми займаємось в Україні вперше, вже прооперовано близько 300 пацієнтів, попередні дані досить позитивні.

Ще один великий розділ відновної нейрохірургії — це відновлення функції спинного мозку. Спинний мозок регенерує найгірше, і тут ми йдемо двома шляхами. Перший — використання стовбурових клітин у місці ураження. Другий — якщо має місце неповне анатомічне

переривання, то використовується електростимуляція, яка знімає спастичні прояви, больовий синдром, покращує рухову активність і функцію тазових органів. Ще дуже цікаві роботи пов'язані з використанням «нейрогелів».

6. Розробка лікувальної тактики поєднаних транскраніальних та радіохірургічних втручань при позамозкових краніобазальних пухлинах. Справа в тому, що доступ до пухлин, розміщених на основі мозку, достатньо складний навіть за сучасних технологій, наявності мікроскопів і мікрохірургічного інструментарію. Але останнім часом у світі широко застосовують у таких випадках радіохірургічні методи лікування за допомогою такого обладнання, як гамма-ніж, кібер-ніж або лінійний прискорювач. Протягом акції «Гамма-ніж — Україні», до якої долучилися мешканці України, держава, а також народні депутати, зібрано 82 млн грн. і за ці кошти побудовано сучасний нейрорадіологічний центр, який дозволяє лікувати пухлини без оператив-

ного втручання. Ідея гамма-ножа полягає в тому, що на людину накладається такий собі шолом, який має 209 отворів, і через кожен з них проходить промінь гамма-випромінювання. Сам по собі промінь, проходячи через тканини голови, головний мозок, не пошкоджує їх, але коли усі промені збираються і фокусуються в місці розташування пухлини, вони її знищують. Це перш за все невриномі слухових нервів, базальні менінгіоми, особливо ті, які ростуть у кавернозні синуси. Попередній досвід вже показав хороші результати. Для людей старшого віку, яким дуже небезпечно проводити оперативне втручання, придбано не гамма-ніж, а лінійний прискорювач «Trilogy». Принцип його роботи відрізняється від гамма-ножа тим, що немає необхідності використовувати у ролі джерела випромінювання радіоактивний кобальт, який є високоактивним і потребує складних умов транспортування та утилізації. Отже, найближчим часом заплановано удосконалити протокол дослідження

хворих із позамозковими пухлинами краніобазальної локалізації, застосовуючи сучасні нейровізуалізуючі, клінічні й лабораторно-інструментальні дослідження, визначити оптимальну лікувальну тактику в цих хворих, розробити комплекс технологічних прийомів для поліпшення планування радіохірургічних та хірургічних втручань, визначити оптимальну радіохірургічну тактику лікування пацієнтів із невриномою та менінгіоною краніобазальної локалізації, розробити рекомендації для післяопераційного моніторингу хворих із краніобазальною менінгіоною та невриномою після радіохірургічного втручання.

Слід зазначити, що результати всіх наукових розробок спершу впроваджуються на базі профільних клінік Інституту, а далі знаходять використання у всіх нейрохірургічних відділеннях України, яких на сьогодні понад 100.

*Олександр Устінюв,
фото автора*

Реферативна інформація

Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не следуют врачебным рекомендациям: исследование PURE



Согласно результатам глобального исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) по изучению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и состояния здоровья среди обеспеченных и малообеспеченных слоев населения в городской и сельской местностях, всего лишь небольшой процент больных с сердечно-сосудистой патологией или перенесенным инсультом в анамнезе следуют врачебным рекомендациям по изменению образа жизни с целью снижения риска повторных событий в будущем (Тео К. et al., 2013).

Предварительные результаты исследования, отражающие недостаточное применение медикаментозной вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий (преимущественно в странах с нестабильной экономикой), ранее опубликованы в журнале «Lancet» (Yusuf S. et al., 2011). Обнародованные данные также свидетельствовали об отсутствии приверженности здоровому образу жизни, в равной степени как среди обеспеченных, так и среди малообеспеченных слоев населения, независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии.

Исследование PURE проводилось в 17 странах с участием 154 996 взрослых лиц. По мнению К. Тео и соавторов (2013), полученные результаты созвучны теме статьи в журнале «Lancet», но значимость последних полученных данных заключается в том, что даже у лиц с выявленной сердечно-сосудистой патологией приверженность здоровому образу жизни крайне низка. Согласно результатам наблюдения 7519 участников исследования с диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговым инсультом (МИ) в анамнезе, опубликованным 17 апреля 2013 г. в «Journal of the American Medical Association», 18,5% больных продолжали курить, всего 35% пациентов соблюдали рекомендованный режим двигательной активности и лишь 39% — следовали диетическим рекомендациям.

В целом установлено, что 14% пациентов вообще не соблюдают рекомендаций по трем пунктам модификации образа жизни, определенным в исследовании, и лишь 4% пытались следовать всем рекомендациям.

Только половина пациентов с ИБС и МИ в анамнезе отказались от курения, причем с большей частотой это отмечалось в странах с высоким доходом на душу населения. Повышенный уровень физической активности был более характерен для этих же стран, хотя в данном случае различие было статистически незначимым. Удельный вес больных, соблюдающих здоровую диету, был также большим в странах с высоким доходом на душу населения, вместе с тем, ни в одной стране приверженность здоровому образу жизни среди этой категории больных даже не приближалась к оптимальным показателям.

Таким образом, даже в странах с высоким доходом на душу населения распространенность здорового образа жизни крайне низка, с еще более худшей ситуацией в странах с низким доходом на душу населения. В исследовании PURE продемонстрирован огромный разрыв между необходимой и фактической вовлеченностью лиц с ИБС и перенесенным МИ в три ключевых направления по модификации образа жизни, включающие отказ от курения, дозированную физическую активность и здоровую диету, — около 1/5 больных продолжают курить, приблизительно только 1/5 соблюдают рекомендованный режим физической активности, и лишь 2/5 — придерживаются здоровой диеты.

Тео К., Lear S., Islam S. et al. (2013) Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. JAMA, 309(15): 1613–1621.

Wood S. (2013) Very few people with established CVD adhere to healthy habits: PURE. HeartWire, April 18 (<http://www.theheart.org>).

Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. (2011) Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet, 378(9798): 1231–1243.

Ольга Федорова