

УДК 616.8-009.831:616-089.843:611-013.7/8-018.8

## Вплив нейротрансплантації на перебіг судомного синдрому у хворих з апалічним синдромом та його наслідками

Цимбалюк В.І., Латішев Д.Ю., Пічжур Л.Д.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна

На підставі аналізу стану 64 хворих з апалічним синдромом (АС) та його наслідками, яким проведено відновне лікування шляхом трансплантації ембріональної нервової тканини (ТЕНТ), вивчено динаміку перебігу судомного синдрому. Встановлено, що у 60,9% хворих перебіг АС ускладнюється виникненням епілептичних нападів (ЕН), на який суттєво впливає етіологічний фактор, що спричинив мозкову катастрофу. Відновне лікування з використанням ТЕНТ дозволило зменшити частоту виникнення ЕН у пацієнтів з АС нетравматичного походження в 8,5 разу в порівнянні з АС травматичного генезу.

**Ключові слова:** апалічний синдром, ембріональні нервові клітини, нейротрансплантація, судомний синдром.

**Вступ.** В останні роки проблема лікування АС та його наслідків є однією з найактуальніших в неврології та нейрохірургії [2, 4, 5, 7, 12, 14]. За даними епідеміологічних досліджень, встановлено досить швидке збільшення частоти АС [12, 15, 18, 19]. В країнах Західної Європи відзначають виникнення від 1 до 10,5 нових випадків тільки АС травматичного генезу на 100 000 населення щороку. Частота виявлення персистуючого вегетативного стану (ПВС) в світі становить 0,7–1,1 на 100 000 населення, поширеність — 2–10 на 100 000 населення [12, 14–16, 18, 19]. Крім медичного аспекту, проблема пацієнтів, що перебувають у ПВС, має важливе соціально-економічне значення, оскільки догляд і лікування таких хворих вимагають великих матеріальних витрат. АС, на думку деяких авторів, часто ускладнюється судомними нападами, що впливає на клінічний перебіг і прогноз відновлення у таких пацієнтів [4, 5, 8, 9, 14, 15, 19]. Якщо ЕН виникають протягом тижня після появи АС, їх вважають ранніми, вони погіршують подальший перебіг АС. При виникненні ЕН в більш віддалений час, їх вважають пізніми, вони менш несприятливі для хворих з АС [9, 15, 19, 20]. Останніми роками важливе значення у ліванні тяжких захворювань та пошкодження нервової системи має один з напрямків відновної медицини — ТЕНТ [3, 10, 11, 13, 14]. Сьогодні накопичено достатньо результатів як експериментального, так і клінічного використання ТЕНТ при судомному синдромі різного походження [1, 3, 6, 11, 13]. Проте, досліджень клінічного перебігу та результатів хірургічного лікування судомного синдрому, що виникає у хворих з АС або його наслідками, недостатньо. Тому вивчення цієї проблеми актуальне.

**Метою** роботи було вивчення особливостей впливу операції ТЕНТ на клінічний перебіг судомного синдрому у хворих з АС та його наслідками.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежені 64 хворих з АС та його наслідками, яких лікували в клініці з 1991 по 2004 р. На підставі аналізу діагностичних критеріїв [4, 12, 19] у всіх хворих встановлений діагноз АС. Чоловіків було 38 (59,4%), жінок — 26 (40,6%). Вік хворих у середньому 7,7 року. Встановлено трансформацію стійкого АС в різні його типи: неповний АС (НАС) — у 26 (40,6%) хворих повний АС (ПАС) — у 20 (31,3%), хронічний вегетативний стан (ХВС) — у 8 (12,5%). Нетравматичний АС відзначений у 43 (67,2%) хворих (22 чоловіків та 21 жінки), травматичний — у 21 (32,8%) потерпілого (16 чоловіків і 5 жінок). Всім хворим проведено відновно-репаративне лікування з використанням ТЕНТ. Трансплантація фрагментів нативної ембріональної нервової тканини (ЕНТ) в кору великого мозку здійснена 56 (87,5%) хворим з АС та його наслідками, у 10 (15,6%) — в поєднанні з введенням суспензійних трансплантатів в лікворні простори. Таким чином, тільки інтрапаренхіматозна трансплантація в кору великого мозку виконана у 46 (71,9%) хворих. Оперативне втручання на одній півкулі великого мозку (домінантній) проведено 19 (29,7%) хворим, в тому числі ліворуч — у 18, праворуч — 1. В цілому у 19 хворих виконане 21 оперативне втручання, оскільки у 2 — здійснено по дві операції нейротрансплантації на доміантній півкулі ліворуч. Відповідно, трансплантацію в обидві півкулі великого мозку виконали 27 (42,2%) хворим, яким проведено 58 оперативних втручань, оскільки у 2 пацієнтів оперативні втручання проведені з двох боків та повторно в одну з півкуль, в одного пацієнта — повторно в обидві півкулі мозку. Таким чином, операції нейротрансплантації в кору великого мозку виконані одноразово — у 17 (26,6%) хворих з АС і його наслідками, повторно — у 29 (45,3%). Інтратекальна трансплантація, тобто введення суспензійних форм ЕНТ в лікворні простори, здійснена у 8 (12,5%) пацієнтів з АС та його наслідками, яким проведено 27 операцій (вве-

день) ембріонального матеріалу. Для операцій ТЕНТ використовували ембріональну тканину 7–9 тиж гестації у вигляді щільних фрагментів нативної тканини об'ємом 2–4 мм<sup>3</sup> або у вигляді суспензійної форми, як нативної, так і кріоконсервованої. ТЕНТ в кору великого мозку здійснювали під час відкритого мікрохірургічного втручання [11, 14], інтраекваторну трансплантацію — шляхом пункції [10].

**Результати та їх обговорення.** Під час дослідження брали до уваги наявність судомного синдрому у пацієнтів як перед проведенням оперативного лікування, так і після нього. Частота виникнення судомного синдрому у хворих різних клінічних груп до оперативного лікування залежно від етіологічного чинника наведена у табл. 1.

Наведені дані свідчать, що судомний синдром виявлений у 39 хворих до операції, тобто більш ніж у половини (60,9%) пацієнтів. За АС нетравматичного генезу судомний синдром виник у 31 (72%) хворого, травматичного — у 8 (38%). В свою чергу, відсутність судомного синдрому при АС нетравматичного та травматичного походження

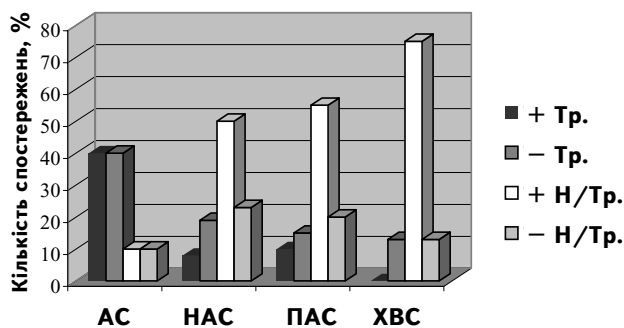
**Таблиця 1.** Залежність частоти виникнення судомного синдрому до оперативного лікування від типу АС та етіологічного чинника

Клінічний тип АС	Частота виникнення судомного синдрому при АС			
	травматичному		нетравматичному	
	+	–	+	–
АС	4	4	1	1
НАС	2	5	13	6
ПАС	2	3	11	4
ХВС	0	1	6	1
Разом (%)	8 (12,5%)	13 (20,3%)	31 (48,4%)	12 (18,8%)

**Примітка:** + — наявність судомного синдрому; – — відсутність судомного синдрому.

спостерігали відповідно у 12 (28%) та 13 (62%) хворих. Тобто, клінічний перебіг АС нетравматичного генезу вдвічі частіше ускладнювався виникненням судомного синдрому, ніж перебіг АС травматичного генезу. Слід зазначити, що, крім хворих з нестійким АС, у яких в 4 рази частіше спостерігали виникнення ЕН за травматичного характеру пошкодження, частота виникнення судомного синдрому у хворих з НАС, ПАС і ХВС за АС нетравматичного генезу в середньому в 6 разів перевищувала частоту АС травматичної етіології в цих групах (рис. 1).

Відзначено тенденцію до збільшення частоти виникнення АС нетравматичного походження у хворих з ЕН: з 10% — за нестійкого АС до 50 і 55% — при НАС і ПАС та до 75% — при ХВС. Не можна не відзначити і відносно однакову частоту відсутності судомного синдрому в клінічних групах хворих з НАС, ПАС і ХВС травматичного й нетравматичного походження.



**Рис. 1.** Вплив етіології та клінічного типу АС на частоту виникнення судомного синдрому у хворих з АС до операції: + — наявність судомного синдрому; – — відсутність судомного синдрому; Тр. — травматичний генез АС; Н/Тр. — нетравматичний генез АС.

Під час вивчення частоти ЕН в клінічних групах хворих з АС та його наслідками встановлено, що з 5 хворих з судомним синдромом за нестійкого АС в одного — виявляли рідкі ЕН, у 4 — часті. У 6 пацієнтів з НАС відзначені рідкі ЕН, у 9 — часті. У хворих з ПАС і ХВС перебіг судомного синдрому характеризувався частими ЕН. За допомогою шкали Раппапорт (RDRS) вивчений вплив судомного синдрому на початковий клінічний стан хворих з АС і його наслідками. Встановлений несприятливий вплив на клінічний стан судомного синдрому у пацієнтів з НАС (різниця 4 бали) і незначний вплив — у хворих з нестійким АС (1 бал).

Детального аналізу потребує перебіг судомного синдрому у пацієнтів з АС і його наслідками у віддаленому періоді після операцій ТЕНТ. Виникнення або збільшення частоти ЕН у ранньому чи віддаленому періоді у пацієнтів за відсутності їх до операції розцінене як післяопераційне ускладнення репаративно-відновного лікування. Загальна динаміка судомного синдрому у пацієнтів з АС та його наслідками після проведеного лікування наведена у табл. 2.

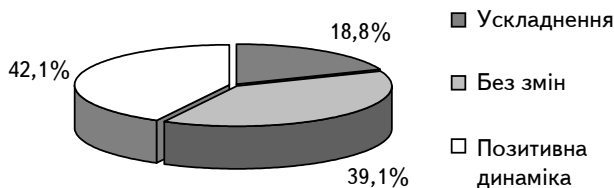
Отже, встановлено загальну позитивну динаміку перебігу судомного синдрому у пацієнтів з АС, зумовлену збільшенням кількості пацієнтів, у яких ЕН виникали рідко, та зменшення кількості пацієнтів, у яких їх спостерігали часто. Детальний аналіз дозволив встановити, що у 19 (29,7%) пацієнтів судомного синдрому не було як до операції, так і після неї. ЕН вперше виникли у 6 (9,4%) хворих після проведення хірургічного лікування, в тому числі у 4 — рідкі, у 2 — часті. У 6 (9,4%) хворих з рідкими судомними нападами після проведення хірургічного лікування частота нападів збільшилась, що розцінене також як післяопераційне ускладнення. Вплив репаративно-відновного лікування на динаміку судомного синдрому у хворих з АС зображений на рис. 2.

Таким чином, післяопераційні ускладнення у вигляді появи або збільшення частоти ЕН

**Таблиця 2.** Динаміка судомного синдрому у пацієнтів з АС до і після репаративно-відновного лікування

Кількість хворих з АС та його наслідками				
ЕН до лікування		ЕН після лікування		
		відсутні	рідкі	часті
Відсутні	25	19	4	2
Рідкі	7	1	0	6
Часті	32	7	19	6

виявлені у 12 (18,8%) хворих. З 32 пацієнтів, у яких спостерігали часті ЕН до хірургічного лікування, у 6 — частота нападів не змінилася. Відсутність динаміки перебігу судомного синдрому після операцій ТЕНТ відзначена у 25 (39,1%) пацієнтів, при цьому у 19 (29,7%) хворих судомного синдрому не було як до, так і після операції, у 6 (9,4%) — часті ЕН спостерігали до і після лікування. Позитивна динаміка щодо



**Рис.2.** Результати відновного лікування хворих з АС та його наслідками щодо перебігу судомного синдрому.

клінічного перебігу судомного синдрому після операції відзначена у 27 (42,1%) у хворих з АС. При цьому повне припинення ЕН досягнуте у 8 (12,4%) хворих, зменшення частоти ЕН — у 19 (29,7%). Встановлено, що етіологічний чинник, що зумовив виникнення АС, має вплив на формування судомного синдрому до і після проведення репаративно-відновного лікування. До операції ЕН спостерігали у 31 (72,1%) хворого з АС нетравматичного генезу та у 8 (38,1%) — з травматичним АС. У 10 (47,6%) хворих з АС травматичного та у 9 (20,9%) — нетравматичного походження ЕН не спостерігали як до ТЕНТ,

так і після її проведення. У 5 (11,6%) хворих з нетравматичним та у 3 (14,3%) — з травматичним АС після хірургічного лікування ЕН зникли. Зменшення частоти ЕН після операції спостерігали у 18 (41,9%) пацієнтів з АС нетравматичного генезу і лише в 1 (4,8%) — з травматичним АС. Стійкі ЕН спостерігали у 2 (9,5%) хворих з травматичним АС та у 4 (9,3%) — з АС нетравматичної природи. Поява ЕН після лікування у 3 хворих з нетравматичним та у 3 — з травматичним АС свідчила, що рідкі ЕН виникали при АС травматичного характеру, часті — за нетравматичного АС. Збільшення частоти ЕН відзначено у 4 (9,3%) хворих з АС нетравматичного генезу та у 2 (9,5%) — з травматичним АС. Одержані результати (рис. 3) дозволяють порівняти динаміку судомного синдрому у пацієнтів з АС травматичного та нетравматичного генезу після хірургічного лікування.

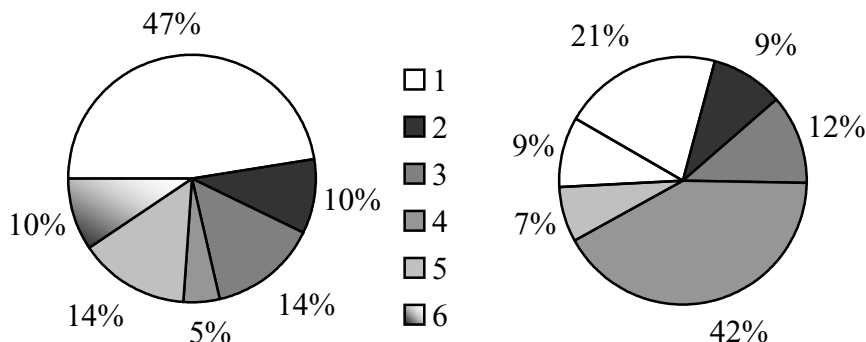
Таким чином, після операцій ТЕНТ достовірне ( $P < 0,05$ ) зменшення частоти ЕН відбувається у пацієнтів з нетравматичним АС в 8,5 рази частіше, ніж за АС травматичного генезу. Стійку резистентність щодо виникнення ЕН як до, так і після репаративно-відновного лікування вдвічі частіше спостерігали у хворих з травматичним АС в порівнянні з нетравматичним АС.

**Висновки.** 1. Перебіг АС у 60,9% хворих до операції ускладнюється судомним синдромом, виникнення якого, насамперед, зумовлене етіологічним чинником, при цьому у хворих з АС нетравматичного походження судоми виникають вдвічі частіше.

2. Наявність судомного синдрому до операції несприятлива для хворих з НАС. У хворих з ПАС та ХВС судомний синдром характеризується частими ЕН.

3. Після проведення відновного лікування з використанням нейротрансплантації спостерігали позитивну динаміку перебігу судомного синдрому у хворих з АС, яка проявлялася збільшенням кількості пацієнтів з рідкими ЕН та зменшенням кількості хворих з частими ЕН.

4. Під впливом відновного лікування, відбувається зменшення частоти ЕН у хворих з нетравматичним АС в 8,5 рази частіше, ніж у



**Рис. 3.** Динаміка судомного синдрому у пацієнтів з АС травматичного та нетравматичного походження: 1 — стійка відсутність ЕН; 2 — стійка наявність ЕН; 3 — припинення ЕН; 4 — зменшення частоти ЕН; 5 — виникнення ЕН; 6 — збільшення частоти ЕН.

пацієнтів, у яких АС зумовлений травматичним пошкодженням мозку.

5. Стійку резистентність щодо виникнення ЕН як до, так і після відновного лікування з використанням ТЕНТ вдвічі частіше спостерігали у хворих з травматичним АС в порівнянні з нетравматичним АС.

6. Позитивну динаміку клінічного перебігу судомного синдрому після операції спостерігали у 27 (42,1%) пацієнтів. Повне припинення ЕН після ТЕНТ відзначене у 8 (12,4%) хворих, з яких у 7 (10,9%) — до операції були часті ЕН. Зменшення частоти ЕН після ТЕНТ спостерігали у 19 (29,7%) хворих.

### Список літератури

1. Антоненко В.Г., Лапоногов О.А., Цымбалюк В.И. и др. Метод трансплантации эмбриональной нервной ткани в лечении эпилепсии // Бюл. УАН. — 1998. — №4. — С.97–100.
2. Апаллический синдром / Под ред. С.К. Евтушенко. — Донецк, 2000. — 20 с.
3. Берснев В.П., Яцук С.Л., Овечко В.Н. и др. Комплексное лечение больных с выраженными двигательными нарушениями и эпилептическим синдромом с помощью трансплантации эмбриональной нервной ткани ЦНС // Актуальные вопросы стереохирургии. — СПб, 1993. — С.167–177.
4. Диагностика і лікування апалічного синдрому і його наслідків у дітей: Методичні рекомендації. — Донецьк, 2001. — 17 с.
5. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Возможности терапии нетравматического апаллического синдрома у детей // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. — №11. — С.19–25.
6. Костюк К.Р. Вплив гетеротопічної алотрансплантації тканини гіпокампу на динаміку біоелектричної активності мозку та функціонально-морфологічної інтеграції імплантату з реципієнтом (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1999. — 22 с.
7. Лущик У.Б., Лущик Н.Г., Бабий І.П. Апаллический синдром. — К.: МЧП НМЦУЗМД “Истина”, 2003. — 80 с.
8. Мартинюк В.Ю. Апалічний синдром у дітей: клінічний перебіг, тактика лікування // Укр. вісн. психоневрології. — 1998. — Т.6, №2. — С.23–24.
9. Мартинюк В., Цымбалюк В., Белебезьєв Г. Епілептичні пароксизми у дітей з апалічним синдромом // Тези I Міжнар. конф. Укр. протиепілептичної Ліги. — К., 1996. — С.46.
10. Миронов Н.В. Эндоломбальный метод нейротрансплантации фетальных клеток головного мозга человека в неврологии. — М.: Медикал Маркет, 1995. — С.84–87.
11. Овечко В.Н. Нейрохирургическое лечение больных с цереброорганическим и эпилептическим синдромом методом трансплантации эмбриональной нервной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1995. — 24 с.
12. Плеханова С.А. Персистирующее вегетативное состояние (клинические, диагностические и этические аспекты) // Неврол. журн. — 1998. — №3. — С.10–19.
13. Цымбалюк В.И., Лапоногов О.О., Костюк К.Р. Аспекти впливу нейротрансплантації на епілептичну активність головного мозку // Укр. мед. часопис. — 1998. — Т.4, №6, VII/VIII. — С.5–16.
14. Цымбалюк В.И., Пичкур Л.Д., Мартинюк В.Ю. Нейротрансплантация в лечении последствий апаллического синдрома // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 1998. — №1. — С.15–17.
15. Andrews K. International Working Party Report On The Vegetative State. Royal Hospital for Neurodisability // Coma Recovery Association, Inc., 2002.
16. Greenwood R. Head injury for neurologists // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2002. — V.73. — P.8–16.
17. Handl U.T. Outcome of persistent vegetative state following hypoxic and traumatic brain injury // Neuropediatrics. — 1993. — N27. — P.94–100.
18. Jennett B. The vegetative state. Medical facts, ethical end legal dilemmas. — Cambridge: Cambridge University Press, 2002. — 167 p.
19. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (first part) // New Engl. J. Med. — 1994. — V.330. — P.1499–1508.
20. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (second part) // New Engl. J. Med. — 1994. — V.330. — P.1572–1579.

### Влияние нейротрансплантации на течение судорожного синдрома у больных с апаллическим синдромом и его последствиями

**Цымбалюк В.И., Латышев Д.Ю., Пичкур Л.Д.**

На основании анализа состояния 64 больных с апаллическим синдромом (АС) и его последствиями, которым было проведено восстановительное лечение путем трансплантации эмбриональной нервной ткани (ТЕНТ), изучена динамика клинического течения судорожного синдрома. Установлено, что у 60,9% больных течение АС осложняется возникновением эпилептических припадков (ЭП), на что существенно влияет этиологический фактор, обусловивший мозговую катастрофу. Восстановительное лечение с использованием метода ТЕНТ позволило уменьшить частоту возникновения ЭП у пациентов с АС нетравматического происхождения в 8,5 раза по сравнению с АС травматического генеза.

### Transplantation of embryonic nervous tissue influence on epileptogenesis at the patients with apallic syndrome and its consequences

**Tsybalyuk V.I., Latyshev D.Yu., Pichkur L.D.**

We represent the analysis of 64 patients with apallic syndrome (AS) clinical state. These patients were treated by embryonic nervous tissue transplantation (ENT). The dynamic of clinical course of convulsive syndrome is considered. It was established that at 60,9% patients the course AS was complicated by the epileptic attacks origin (EA). On the origin of epileptic attacks the substantial influence was caused by an etiologic factor, that resulted to cerebral catastrophe. Reparative-restoration treatment by the ENT method decreased frequency of EA origin at patients with nontraumatic AS in 8,5 times compared to traumatic AS.