

УДК 616.833.17-089.843

**ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ
ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ
ЧЕЛОВЕКА В ЛЕЧЕНИИ НЕВРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА
ПЕРИФЕРЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

Рыбалов Олег Васильевич

Иваницкая Елена Сергеевна

Митченко Виктор Иванович

Украинская медицинская стоматологическая академия (г. Полтава)

Резюме

В статье указывается, что метод трансплантации эмбриональной нервной ткани доказал свою эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях в разных отраслях медицины. Это сделало возможным предположить целесообразность его применения при лечении травматических поражений периферических ветвей лицевого нерва. Авторы приводят результаты клинических исследований в процессе лечения 27 больных с указанной патологией при помощи данного метода, которые свидетельствуют о его значительном терапевтическом эффекте.

Summary

It was indicated in the article that the method of transplantation of embryonic nervous tissue has proved its effectiveness in experimental and clinical investigations in different fields of medicine. This made it possible to propose expediency of its application in treatment of traumatic injures of peripheral branches of the facial nerve. The authors show the results of the clinical investigations in the course of the treatment of 27 patients with the above mentioned pathology with the application of the given method which testify to its significant therapeutic effect.

В практической деятельности хирургам-стоматологам довольно часто приходится встречаться с поражениями лицевого нерва, которые проявляются, главным образом, парезами и параличами мимической мускулатуры. К сожалению, в последнее время число случаев данной патологии увеличивается, что позволяет некоторым авторам считать ее наиболее распространенным нейростоматологическим заболеванием [1]. Нередко больные, страдающие ним, надолго утрачивают трудоспособность, возможность обычного контакта с окружающими, что приносит им тяжелые переживания, которые, в свою очередь, могут привести к серьезным психическим расстройствам.

Значительную часть невропатий лицевого нерва составляют периферические парезы и параличи мимических мышц, наступающие в результате травматического повреждения этого нерва при различных хирургических вмешательствах, ранениях лица и шеи, черепно-мозговых травмах, новообразованиях и т.п. По данным А.И. Неробеева и Ц.М. Шургаи, в 70% случаев причиной травматических параличей является операционная травма [2]. И количество их не только не уменьшается, но даже возрастает, что связано с увеличением числа различных медицинских учреждений (нередко без необходимой квалификации специалистов), предлагающих многочисленные косметические операции.

В зависимости от степени, характера, а также длительности поражения нерва применяются различные консервативные и хирургические методы лечения. Однако в значительном числе случаев консервативное лечение оказывается недостаточно эффективным, так как не приводит к полному восстановлению анатомической целостности и нормализации трофических функций нервных стволов. Что же касается хирургических методов лечения, то, учитывая их сложность и травматичность, они показаны только в тех случаях, когда необратимость паралича мимических мышц не вызывает сомнения. К тому же при некоторых формах травматических поражений лицевого нерва они оказываются вообще нецелесообразными.

Таким образом, проблема обоснования и разработки более эффективных методик лечения травматических параличей мимических мышц, как в комплексе с уже испытанными средствами, так и самостоятельно, является актуальной и социально значимой, ведь речь идет о возвращении к нормальной жизни, активной производственной и общественной деятельности тысяч людей.

В современной медицине широкое применение получил метод трансплантации эмбриональных и фетальных тканей. Уже для многих специалистов-медиков становится привычной мысль о том, что в недалёком будущем многие болезни человека будут лечиться не лекарствами, а пересадками стволовых и соматических клеток [3]. Высокая результативность применения данного метода в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях позволили нам предположить, что он может стать единственной альтернативой при недостаточной эффективности лечения поражений лицевого нерва традиционными методами.

В значительном количестве научных публикаций указывается, что метод

трансплантации эмбриональных тканей основан на использовании тех их уникальных свойств, которые проявляются лишь на ранних стадиях цитогенетического развития [4]. К таким уникальным характеристикам эмбриональных тканей следует отнести: наличие высокого содержания бластных клеток с большими возможностями адаптации, пролиферации, образования межклеточных контактов; производство ними значительного количества биологически активных веществ (цитокины, ростковые факторы и др.), способных обеспечить их выживание и стимуляцию регенерации поврежденных тканей реципиента; сниженная антигенная активность; высокая стойкость к гипоксии за счет использования гликолиза; возможность образования большого количества ростковых центров; способность полностью обеспечить функцию поврежденного органа при незначительном количестве трансплантируемого материала.

Следовательно, применение трансплантации эмбриональных тканей позволяет не только заместить в органах реципиента поврежденные специализированные клетки, но и стимулировать регенерацию, восстановить нарушенный тканевой гомеостаз за счет выработки этими клетками большого количества биологически активных веществ.

Большую ценность, принимая во внимание поставленную перед нами проблему, представляют экспериментальные исследования, посвященные трансплантации эмбриональной нервной ткани (ЭНТ) в периферические нервы. Так, в результате опытов по исследованию влияния трансплантации ЭНТ на регенерацию поврежденных периферических нервов крыс было установлено, что под действием пересаженной ткани спинного мозга 8-суточных эмбрионов крыс происходит улучшение процессов репаративного гистогенеза периферических нервов. По мнению исследователей, позитивное влияние ЭНТ объясняется усилением регенерации аксонов за счет повышения пролиферативной активности шванновских клеток, особенно в зоне повреждения, улучшением микроциркуляторного кровообращения в области шва нерва, образованием дополнительного центра нейротрофической регуляции [5].

С точки зрения перспектив введения данного метода в клиническую практику лечения повреждений лицевого нерва большое значение имеет использование опыта, накопленного в разных отраслях медицины. В последние годы в литературе появилось большое количество научных сообщений о положительных результатах применения ЭНТ в лечении болезней Паркинсона и Дауна, детского церебрального паралича, эпилепсии, ишемических поражений

мозга, тяжёлых черепно-мозговых и спинномозговых травм [6,7,8,9,10].

Метод нейротрансплантации эмбриональной ткани положительно зарекомендовал себя в такой области медицины, как оториноларингология. Так, появились первые сообщения о применении ЭНТ при хронической нейросенсорной тугоухости. В этом плане заслуживают внимания исследования, проведенные в клинике ЛОР-болезней лечебного факультета Российского медицинского университета [11]. В его ходе выяснялась принципиальная возможность применения суспензии ЭНТ человека при лечении хронической нейросенсорной тугоухости. По данным авторов, после её однократного применения больные субъективно отмечали улучшение слуха, удовлетворительное самочувствие; объективно происходило значительное улучшение показателей тональной пороговой аудиометрии и аудиометрии в расширенном диапазоне частот. На основе полученных результатов авторы приходят к выводу, что терапевтическое действие эмбриональных клеток основано на том, что они имеют способность к замещению патологически измененных клеток больного и стимуляции развития и функционирования как нейросенсорного кортиевого органа, проводящих путей слухового анализатора, так и височной части коры головного мозга.

Метод трансплантации ЭНТ был также успешно применён киевскими и запорожскими офтальмологами [12,13] в лечении абiotрофии сетчатки и атрофии зрительного нерва. После проведенных операций у подавляющего большинства больных отмечалось повышение остроты зрения, улучшение электрофизиологических показателей.

Особый интерес для нас представляет работа Т.В. Салогуб и В.И. Митченка [14], так как в ней приводятся обнадеживающие результаты первых клинических исследований по использованию метода трансплантации ЭНТ при лечении ещё одного распространенного нейростоматологического заболевания – невралгии тройничного нерва периферического генеза.

Таким образом, накопленный позитивный опыт внедрения данного метода в клиническую практику вселил в нас надежду на то, что его применение будет целесообразным и при лечении невропатии лицевого нерва травматического происхождения. Так была определена **цель нашего исследования** – выяснить терапевтические возможности использования метода нейротрансплантации эмбриональных клеток при лечении больных с указанной патологией.

Материал и методы исследования

В качестве объекта клинических исследований нами были избраны 27 больных с травматическими поражениями ветвей лицевого нерва в возрасте от 34 до 61 года, среди которых было 11 женщин и 16 мужчин. Данная группа больных была нами сформирована на основании результатов проведения стимуляционной электромиографии, подтвердивших отсутствие разрыва нервного ствола.

В процессе обследования пациентов нами применялись такие методы диагностики, как выяснение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, осмотр полости рта, визуальная оценка степени асимметрии лица, проверка рефлексов лица, проведение тестов для выявления остаточных явлений повреждений лицевого нерва и наличия синкинезий, определение вкусовой чувствительности языка, секреторной функции слёзных, а также поднижнечелюстных и подъязычных слюнных желез.

Нами было установлено, что причиной нарушения функций мимических мышц были травмы лицевого нерва во время проведения операций по удалению смешанной опухоли околоушной слюнной железы (15 случаев), дермоидной кисты (8 случаев), а также по поводу круговой подтяжки лица (4 случая). Длительность заболевания составляла 3-4 месяца после проведения первичной операции, в течение которых больные лечились у невропатолога и стоматолога. Им назначались препараты, улучшающие микроциркуляцию, уменьшающие отёк, улучшающие нервную проводимость, витамины и адаптогены, различные методы физиотерапии и рефлексотерапии. Однако, проведённое лечение не привело к полному восстановлению функций ветвей лицевого нерва.

На основе измерения расстояния между контрольными точками была определена степень асимметрии лица, которая варьировалась от 0,5 до 2,0 см, что указывает на наличие пареза мимических мышц, а проведенные вышеперечисленные тесты подтвердили предположение о повреждении нерва уже при выходе из лицевого канала.

Учитывая то, что выраженность клинических проявлений при поражении лицевого нерва не всегда соответствует степени его повреждения и трудно поддаётся клинической оценке, функциональные исследования в подобных случаях имеют особое значение. Основным методом определения функционального состояния нервно-мышечного аппарата при поражении этого нерва является метод стимуляционной электромиографии. Нами исследовался электрический ответ мышцы, возникающий при электрическом раздражении двигательных волокон нерва (М-ответ). При этом определяли латентную фазу и амплитуду М-ответа. Во всех случаях электромиография выявила сохранение проводимости по лицевому нерву, однако было установлено

удлинение латентного периода и уменьшение амплитуды М-ответа на 50-70% по сравнению со здоровой стороной.

Основываясь на результатах клинических и функциональных обследований, был установлен умеренный парез у 15 больных и тяжёлый парез мимических мышц у 12.

В качестве способа лечения этим больным была предложена трансплантация эмбриональной нервной ткани. Учитывая новизну данного метода, с каждым больным нами проводились индивидуальные беседы о результатах его применения в Украине и за рубежом специалистами других областей медицины, обращалось внимание на этические моменты данной проблемы. И всё же только 27 пациентов дали согласие на проведение данной операции. Материалом для трансплантации служила суспензия 8-12 недель гестации, полученная в Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, где разработана технология забора тканей у эмбрионов с необходимым комплексом проверок на бактериологическую и вирусную безопасность, которая подтверждается соответствующим сертификатом.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Лечение осуществлялось путём инъекции 1,8 мл суспензии, содержащей 60-80 млн. клеток в 1 мл. Существенными положительными особенностями данного вида трансплантата является возможность достоверно определить оптимальный объем, число клеток и их жизнеспособность, легко ввести его через иголку шприца. Он также обладает повышенной способностью интеграции с тканями реципиента.

Подготовка к трансплантации заключалась в размораживании трансплантата и доведении его до температуры тела. Трансплантация проводилась при помощи шприца, в который сначала набирали 1 мл физиологического раствора, потом содержимое флакона с суспензией ЭНТ, после чего сюда же добавляли 1 мл 2% раствора новокаина. Инъекцию проводили в точку, находящуюся на расстоянии 1,5 см от козелка уха, на глубину до 1 см с перемещением иголки в зону преимущественного поражения соответствующей ветви нерва. 15 пациентам, у которых был установлен умеренный парез, инъекция была проведена один раз, 12 – с тяжелым парезом мимических мышц – дважды с интервалом 5-7 дней. У всех больных операция прошла без осложнений.

Осмотр пациентов, проведенный на следующий день после трансплантации, показал, что у одного больного наблюдались лёгкое покраснение в области введения суспензии и незначительное повышение температуры. Трое испытывали некоторые неприятные ощущения на поражённой стороне лица, что по нашему мнению, может объясняться состоянием психологического напряжения. У остальных – никаких изменений не наблюдалось.

Дальнейшее обследование по клиническим параметрам и данным стимуляционной электромиографии осуществлялись через 10 дней, месяц и 3 месяца после операции. Во всех случаях трансплантация ЭНТ оказалась эффективной, что подтверждено значительным прогрессом в восстановлении произвольных движений и изменением нейрофизиологических показателей в сторону уменьшения латентного периода и увеличения амплитуды М-ответа уже на 10 день. Максимальный терапевтический эффект был установлен через месяц после операции: у 13 больных полностью исчезли проявления заболевания, у 14 – остался легкий парез мимических мышц. При осмотре пациентов через 3 месяца достигнутый лечебный эффект проведённой трансплантации сохранился.

Таким образом, полученные нами результаты клинических исследований свидетельствуют о целесообразности трансплантации ЭНТ при лечении травматических невропатий лицевого нерва, терапевтическая эффективность, которой достигается благодаря нормализации метаболических показателей, активации компенсаторных ресурсов пораженных клеток и тканей реципиента путём создания новых механизмов их восстановления, прямому заместительному эффекту. По нашему мнению, использование данного метода может оказаться успешным и при лечении паралича Белла со сроком заболевания более 6 месяцев. Однако, в дальнейшем он требует более детальной разработки в плане выяснения системы показаний к проведению пересадок, возможных противопоказаний, способов трансплантаций, определения объективных критериев результативности лечения.

Литература

1. Завалишин И.А., Переседова А.В. Лицевая невропатия // Российский стоматологический журнал. – 2001. – №1. – С. 21-25.
2. Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области. Руководство для врачей / П.З. Оржанцев, В.А. Висарионов, Б.Н. Давидов и др. / Под ред. А.И. Неробеева, Н.А. Плотникова. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
3. Сухих Г.Т. Трансплантация фетальных клеток в медицине настоящего и будущего // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126. – Приложение. – С.3-13.
4. Грищенко В.И. Достижения и перспективы развития клеточной и тканевой терапии // Международный медицинский журнал. – 1999. – Т. 5, №4. – С. 6-10.
5. Цимбалюк В.І., Сулій М.М., Лузан Б.М. Вивчення впливу трансплантації ембріональної нервової тканини на регенерацію

- ушкоджених периферичних нервів // Трансплантологія. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 268-269.
6. Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Белопасов В.В. и др. Трансплантация эмбриональной нервной ткани в терапии паркинсонизма: современное состояние проблемы // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – Т. 99, №11. – С. 60-66.
 7. Гребенникова Н.В., Буркова М.И., Фисенко А.П. и др. Влияние трансплантации фетальных тканей человека на развитие высших психических функций у детей с болезнью Дауна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – Т. 120, №12.— С. 631-635.
 8. Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Пічкур Л.Д. та інш. Механізми рухових порушень при ДЦП та їх корекція за допомогою ембріональної нервової тканини // Бюллетень УАН. – 1998. – №6. – С.4.
 9. Цимбалюк В.І., Пічкур Л.Д., Цімейко О.А. Трансплантація ембріональної мозкової тканини у хворих з органічними ураженнями головного мозку // Тези доповідей І з'їзду нейрохірургів України – К.: 1993. – С. 120.
 10. Сипитый В.И., Чмут В.А., Егоркина О.В., Прокопюк О.С. Результаты реконструктивно-восстановительных операций с трансплантацией криоконсервированной эмбриональной мозговой ткани и электростимуляцией спинного мозга при тяжёлой спинномозговой травме // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2000. – №2. – С. 120-123.
 11. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Миронов Н.В., Миронов И.Н. Первый опыт применения трансплантации живых фетальных тканей в оториноларингологии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126. – Приложение. – С. 174-175.
 12. Жабоедов Г.Д., Цимбалюк В.І., Бондарєва Г.С. та ін. Можливість трансплантації тканин при лікуванні дистрофічних захворювань сітківки та зорового нерва // Трансплантологія. – 2000. – Т. 1, №1. – С. 180-181.
 13. Луценко Н.С. Використання трансплантації фетальних тканин в лікуванні глаукоматозної атрофії зорового нерва // Трансплантологія. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 181-182.
 14. Салогуб Т.В., Митченко В.І. Трансплантація ембріональної нервової тканини людини в лікуванні хворих на невралгію трійчастого нерва // Український стоматологічний альманах. – 2002. – №6. – С. 55-57.