

Реабилитирующий вальс

В Вене состоялся 6-й Всемирный конгресс по нейрореабилитации (6th World Congress for Neurorehabilitation)

Местом его проведения стал великолепный дворец Хофбург в самом центре Вены. В отличие от знаменитого Венского конгресса, проходившего там же с сентября 1814 по июнь 1815 г. и приведшего к перекройке карты Европы, нынешний форум длился всего пять дней, но произвел сопоставимый эффект на представления некоторых участников о границах и возможностях нейрореабилитации. По словам президента Конгресса Н. Binder (Вена, Австрия), он собрал около 1750 специалистов из 71 страны, а его бюджет составил более полумиллиона евро. Научная программа включала 140 устных и 485 стендовых докладов (постеров). Ее структура была очень продумана. Каждый день начинался в 7.30 с "профессорских завтраков" (Meet the Professor Breakfasts) в нескольких залах дворца. Затем с 9 утра до вечера шло множество полуторачасовых симпозиумов с выступлением двух–трех приглашенных докладчиков. Во время трехчасового обеденного перерыва можно было ознакомиться со стендовыми докладами или принять участие в спутниковых симпозиумах. Одним из самых ярких событий конгресса стал благотворительный концерт классической музыки, проведенный совместно с Мальтийским орденом для помощи жертвам землетрясения в Гаити. За дирижерским пультом стоял психоневролог N. Pfafflmeier. Наряду с произведениями классического репертуара, филармонический оркестр им. Богуслава Мартину (Чехия) сыграл сочинение N. Pfafflmeier "Апоплектический вальс" ("Stroke Waltz"). Президент Конгресса Н. Binder исполнил несколько классических арий. Лирический тенор, он мечтал о карьере оперного певца, но, как сказал Н. Binder автору этих строк, отец настоял, чтобы сын выбрал более надежную профессию. Н. Binder стал неврологом, но ежедневно он уделяет один час вокалу. К сожалению, случай спеть с симфоническим оркестром выпадает нечасто. Всемирный конгресс по нейрореабилитации стал хорошим предлогом.



Нам остаются только поцелуи...

Как писал в 2004 г. редактор ведущего журнала в области нейрореабилитации "Neurorehabilitation and Neural Repair" B. Dobkin (Лос-Анджелес, США), первые нейрореабилитационные центры были организованы после Второй мировой войны для помощи пострадавшим после спинномозговой травмы и полиомиелита, кото-

рые нуждались в длительном уходе и были обузой для родственников. Однако с конца 1980-х годов данные фундаментальных исследований по механизмам клеточных повреждений, формированию нейронных сетей, пластичности синапсов и аксональной регенерации позволили поставить задачу перестройки клинической практики на нейробиологических основах.

Конгресс открылся лекцией известного нейробиолога A. Aguayo (Монреаль, Канада), посвященной аксональной регенерации в



центральной нервной системе. Ее лейтмотивом была работа С. Рамона-и-Кахаля "Дегенерация и регенерация нервной системы", изданная в 1914 году, в которой были предсказаны многие достижения современной нейронауки. В молодости Кахаль интересовался фотографией. Отсюда можно проследить истоки его увлечения методикой импрегнации серебром мозговых срезов, позволившей визуализировать аксон и дендриты. Проблема регенерации аксонов является чрезвычайно актуальной, поскольку в настоящее время в мире насчитывается около 2,5 миллионов парализованных людей, перенесших спинномозговую травму. Но если аксоны в периферических нервах способны регенерировать, образуя так называемые конусы роста, то регенерация в центральной нервной системе многим кажется невозможной. Однако, как показали экспериментальные исследования, если пересечь зрительный нерв и соединить его периферический отрезок с верхним коленчатым телом с помощью седалищного нерва, то примерно у 10% нейронов сетчатки происходит прорастание аксонов в мозг по трансплантированному нерву (оставшиеся 90% нейронов сетчатки погибают). Подобные исследования обосновывают необходимость дальнейшего изучения клеточных и молекулярных механизмов, вовлеченных в выживание нейронов, рост перерезанных аксонов, синаптогенез и различные компенсаторные реакции после нейротравмы. На смену устаревшей концепции "глиального рубца" приходит поиск конкретных молекул, тормозящих аксональный рост. Условиями восстановления после аксональной травмы являются: сохранность тел нейронов, способность аксонов к регенерации, а также их "сопровождение" (guidance) к нужной мишени. В роли "гида" может быть отрезок периферического нерва (трансплантат), который "является субстратом для обучения заданию заново". Для этого сам трансплантат нуждается в "воспитании" (training). По существу, воспитательными являются все реабилитационные программы. В экспериментах на крысах было убедительно показано, что результаты трансплантации нервов были существенно лучше в той группе животных, которая подвергалась усиленным тренировкам. Их аксоны образовывали больше синапсов. Термин "синапс", означающий в переводе с греческого "схватка", ввел в оборот в 1897 г. Чарльз Шеррингтон. Но мне кажется более точным поэтическое

определение Рамона-и-Кахаля, называвшего синапсы "протоплазматическими поцелуями, финальным экстазом эпической любовной истории".

Иллюзия в клетку

По словам Агуайо, период от исследований в пробирке до клинических испытаний занимает не менее 20 лет. Наглядно иллюстрацией проблем с переносом экспериментальных данных в клиническую практику стал один из основных симпозиумов конгресса "Клеточная терапия: надежда или иллюзия?".

G. Nikkhah (Фрейбург, Германия) рассказал о клеточной терапии при инсульте. Если при болезни Паркинсона (БП) и хорее Гентингтона (ХГ) клинические испытания клеточной заместительной терапии были основаны на экспериментальных моделях с применением эмбриональных клеток, то при инсульте применяются культивируемые клетки различного генеза. В частности, имеются клинические испытания по применению стволовых клеток пуповинной крови у небольшого числа больных. Однако проведение большого клинического исследования мешает опасения, что стволовые клетки могут сохранять способность к пролиферации и малигнизироваться. Другое отличие заключается в том, что если при БП и ХГ клетки вводились с помощью стереотаксической инъекции для замещения погибших нейронов или нейротрансмиттеров, то при инсульте применяются инъекции в кровеносное русло. Это предполагает, что меха-

низм действия стволовых клеток, по-видимому, основан не на прямом клеточном замещении, а на нейропротекции (т.е. косвенной стимуляции трансплантированными клетками эндогенных нейротрофических процессов, которые способствуют спраутингу, ангиогенезу, нейропротекции, ремиелинизации, а также иммуномодуляции, что может стимулировать регенерацию аксонов). Основной проблемой для дальнейшего развития клеточно-замещающих методов лечения инсульта является координация предпринимаемых усилий и выработка стандартизированных подходов для доклинических и клинических исследований.

Клеточной терапии последствий спинномозговой травмы было посвящено выступление W. Young (США). Как оказалось, литий, который на протяжении многих лет применялся для лечения маниакально-депрессивных расстройств, стимулирует пролиферацию нейрональных стволовых клеток и секрецию нейротрофинов, которые, как известно, способствуют аксональной регенерации. В настоящее время в Китае и США проводятся клинические испытания для оценки действия лития на мононуклеарные стволовые клетки пуповинной крови, применяемые для лечения последствий спинномозговой травмы. Поведение стволовых клеток зависит от окружения, в которое они попадают. Неудивительно, что нейрональные стволовые клетки, трансплантированные в пораженный спинной мозг, в основном превращаются в клетки глии. Способность управлять поведением трансплантированных клеток Янг считает ключом к успешной клеточной терапии.



Симпозиум завершился докладом В. Dobkin о злоупотреблениях клеточной терапией. Он резко осудил коммерческое увлечение этой методикой в ряде стран третьего мира, включая Китай, Индию, Тайланд, Болгарию, Россию и Украину. Единственная цель подобных неконтролируемых вмешательств – извлечение прибыли путем спекуляции на надеждах несчастных больных и их родственников. Не установлен механизм действия применяемых стволовых клеток, которые объявляются панацеей для любых неврологических расстройств. Отсутствуют адекватные экспериментальные модели. Не проводятся стандартные исследования для оценки неврологических нарушений до и после вмешательства. Не сообщается об осложнениях и побочных реакциях, таких как боль, менингоэнцефалит и появление опухолей. Возможно, некоторое клиническое улучшение связано с интенсивной реабилитацией после вмешательства. Для защиты больных рекомендуется проведение рандомизированных клинических испытаний (РКИ). В случае если больной не участвует в РКИ, необходимо отговорить его от "клеточного туризма".

Тема клеточной терапии была продолжена на других симпозиумах. В частности, на симпозиуме по нейромодуляции с докладом о применении стволовых клеток при геморрагическом инсульте выступил Т. Brinker (Ганновер, Германия). Может ли внутримозговое введение мезенхимальных стволовых клеток после удаления внутримозговой гематомы улучшить результаты операции? Для ответа на этот вопрос в Германии начаты клинические испытания. Разработаны специальные проникаемые капсулы на основе бурых водорослей диаметром 0,6 мм, содержащие около 3 тысячи генетически модифицированных стволовых клеток, вырабатывающих глюкагоноподобный пептид-1. Во время операции в полость гематомы вводится примерно 3 тысячи таких капсул в сетчатом полимерном мешочке, напоминающем чайный пакетик. Этот мешочек удаляется через две недели при повторной операции. На сегодняшний день данный метод применен у пяти больных с геморрагическим инсультом.

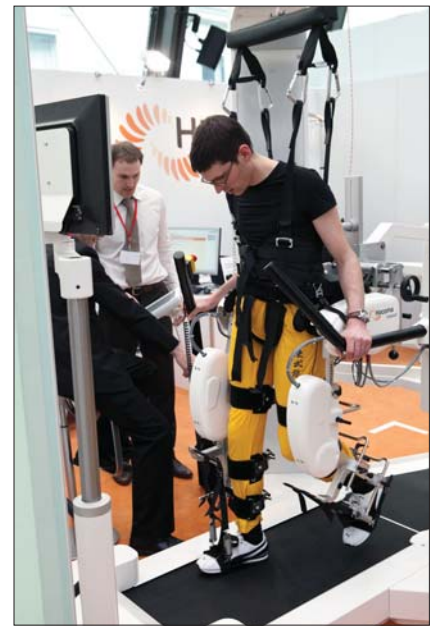
О новых роботах и простых наблюдениях

Во время конгресса работала выставка, где были представлены различные робо-

тизированные устройства, применяемые в нейрореабилитации. Стоимость одного такого аппарата равняется половине бюджета данного форума. Применение роботов показало эффективность при ряде инвалидизирующих неврологических заболеваний, особенно при инсульте. Однако возникает вопрос, как оптимально использовать эту технику и каковы ее потенциальные ограничения. Пока неясно, как приспособить возможности роботов к конкретным нуждам больного и извлечь из них максимальную пользу. Применению роботов в практике реабилитации был посвящен отдельный симпозиум. В ходе дискуссии было отмечено, что необходим поиск экспериментальных моделей на животных, рандомизированные клинические испытания, а также использование роботов не только в отдаленном, но и подостром периоде инсульта и ЧМТ.

Вопросы реабилитации при инсульте занимали одно из центральных мест в программе конгресса. Среди множества сообщений следует отметить доклад G. Kwakkel (Нидерланды) о раннем прогнозировании функционального восстановления после инсульта. Очень важные результаты получены путем очень простых наблюдений. Оказалось, что восстановление пареза руки можно предсказать уже на второй день после инсульта по двум очень простым клиническим показателям – произвольному разгибанию пальцев и приведению парализованного плеча. Если у больного наблюдаются эти движения, то с 98% точностью прогнозируется восстановление пареза полгода спустя, а если они отсутствуют, то вероятность восстановления составляет всего лишь 25%. Аналогичным образом, если больной в эти же сроки (на 2-й день после инсульта) сидит в кровати и сохраняет равновесие можно уверенно прогнозировать восстановление его способности к самостоятельному передвижению через 6 месяцев. Эти элементарные тесты позволяют планировать проведение реабилитационных мероприятий и оценивать их эффективность.

Другой пример связан с рандомизированным клиническим исследованием скорости походки при инсульте, проект SIRROWS. Больным предлагалось пройти 10 м в день, но в одних случаях инструкторы ЛФК призывали их передвигаться быстрее (verbal reinforcement), а в других – обходились без подбадриваний. При выписке больные в первой группе передвига-



лись быстрее, чем во второй, и за 3 минуты преодолевали большее расстояние. Самое поразительное в том, что данное международное клиническое исследование проводится без всякого финансирования!

Горизонты нейрорепрогностики

Под эгидой "Общества по изучению нейрорепрогностики и нейропластичности" под председательством президента конгресса Н. Binder состоялся научный семинар "От нейробиологии к клиническому неврологическому сопровождению нейрореабилитации" ("From neurobiology to clinical neurorecovery"). Он открылся выступлением генерального секретаря Всемирной федерации по нейрореабилитации V. Hoemberg (Германия), посвященным фармакологическому сопровождению нейрореабилитации. При акинетическом мутизме, афазии, апатии, расстройствах внимания хорошо зарекомендовали себя допаминэргические препараты, такие как бромкриптин, лисурид и амантадин. Вместе с тем известны катастрофические последствия назначения антагонистов рецепторов D2 (галоперидол) и антагонистов ГАМК (бензодиазепины, фенобарбитал). Как известно, после инсульта часто развивается депрессия, что препятствует проведению реабилитации. Вместо трициклических антидепрессантов в этом случае более целесообразно применять ингибиторы обратного захвата серотонина. Депрессия также является серьезной проблемой у больных

рассеянным склерозом, поскольку при этом удваивается риск суицидов. Кроме того, в 50–90% случаев рассеянного склероза отмечаются жалобы на усталость. Для их купирования применяются психостимуляторы, такие как модафинил, амантадин и пемолин. Что касается нейропротекторов, то, согласно данным клинических исследований положительный эффект наблюдался лишь при назначении двух препаратов этого ряда – церебролизина и цитиколина.

Механизмам действия церебролизина при сосудистых когнитивных нарушениях был посвящен доклад профессора D. Muresanu (Румыния). Как отмечалось на Шестом Международном конгрессе по сосудистой деменции, состоявшемся недавно в Барселоне, любая деменция является смешанной. Факторы риска атеросклероза, инсульта и болезни Альцгеймера являются одинаковыми. Применению нейропротекторов при сосудистой деменции было посвящено несколько исследований, однако полученные результаты оказались неубедительными. Во-первых, не было объективных способов оценки когнитивных и общих изменений в результате лечения. Во-вторых, исследования проводились на разнородных группах больных. Однако, по мнению D. Muresanu, ошибочным был сам подход, сводившийся к поиску одной мишени (например, синаптического рецептора или нейротрансммиттера), на которую должен действовать изучаемый препарат. Как считает D. Muresanu, будущее принадлежит лекарственным средствам, обладающим плейотропным и мультимодальным действием. Таким "лекарством будущего" является давно известный церебролизин, являющийся экстрактом из мозговой ткани свиней. Он содержит активные фрагменты различных нейротрофических факторов. Для демонстрации эффективности церебролизина D. Muresanu и его коллегами было проведено двойное слепое плацебо – контролируемое пилотное исследование на 41 больном с сосудистой деменцией (9–26 баллов по шкале MMSE). Больные были разделены на три группы – одна получала внутривенные инъекции по 10 мл церебролизина 5 раз в неделю на протяжении четырех недель, другая – инъекции по 30 мл церебролизина в эти же сроки, и третья – плацебо. Катамнез составил 16 недель. Согласно полученным данным, церебролизин оказывал существенное влияние не только на когнитивные функции, но и на параметры ЭЭГ.

Помимо инсульта, церебролизин широко применяется в ряде стран при лечении черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и ее последствий. Однако масштабных исследований по оценке его эффективности при данной патологии не проводилось. Этот пробел призвано восполнить ретроспективное мультицентровое исследование, протокол которого представил на симпозиуме профессор G. Onose (Румыния). Поражает прежде всего количество включенных больных (более 9 тысяч человек за 5 лет из 12 румынских клиник). Больные разбиты на 9 подгрупп в зависимости от тяжести травмы и дозы церебролизина. Препарат вводился внутривенно один раз в день в дозе 20 или 30 мл, причем первая инъекция проводилась в первые 48 часов после ЧМТ. Исходы оценивались по шкале исходов Глазго и шкале Рэнкина. Конечно же, возникает много вопросов. Насколько однородными получились исследуемые группы? Много ли было больных с легкой ЧМТ (т.е. с сотрясением головного мозга)? Почему одинаковая доза препарата вводилась при ЧМТ различной тяжести? Учитывался ли факт хирургического вмешательства (например, удаление внутримозговой гематомы)? Список вопросов можно продолжить. Будем надеяться, что полученные результаты позволят дать хотя бы предварительные ответы. Более убедительные данные можно будет получить лишь при проспективных рандомизированных клинических испытаниях.

На голубом мозгу

В дни работы конгресса было объявлено о рождении двух новых организаций. В частности, H. Binder и F. Gerstenbrand призвали к созданию Европейской федерации по нейрореабилитации. Символично, что в этом же здании дворца Хофбург в 1991 году возникла Европейская федерация неврологических обществ (EFNS), которая объединяет национальные неврологические общества стран Европы. По словам V. Hoemberg, Европейская федерация по нейрореабилитации призвана объединить национальные общества по нейрореабилитации, которые в настоящее время имеются в 16 европейских странах. Такая организация, во-первых, могла бы обсуждать научные и организационные проблемы нейрореабилитации на европейском уровне, во-вторых, унифицировать последипломную подготовку по нейрореабилитации и, в-третьих, разрабатывать стандарты восстановительного лечения. Был избран президиум новой организации в составе 7 человек. Восточную Европу и Россию в нем будет представлять профессор Вера Григорьева (Нижний Новгород).

Кроме того, на конгрессе было объявлено о создании КОЛИБРИ – Общества по изучению качества жизни после черепно-мозговой травмы. Одноименная шкала для оценки качества жизни была предложена более 10 лет назад. Она построена в виде опросника, насчитывающего 37 вопросов. Эта шкала переведена на многие языки, включая русский (к сожалению, валидизация шкалы на русском языке до сих пор не произведена). Данную шкалу, по-видимому, можно использовать для количественной оценки качества жизни не только при ЧМТ, но и после инсульта. Однако для этого необходимо добавить вопросы по оценке двигательных навыков. Целью создания нового общества является дальнейшее совершенствование этой шкалы и обобщение результатов ее применения.

Конгресс завершился лекцией H. Markram (Швейцария) о проекте под названием "Голубой мозг" (Blue Brain Project). Речь шла о моделировании *in silico* неокортикальной колонки крысы, насчитывающей 10 тысяч нейронов. С помощью суперкомпьютеров удалось воспроизвести нейрональные ансамбли и изучить их перестройку при воздействии различных факторов (в частности, моделировать процесс синаптической передачи сигнала). В человеческом мозге нейронов около 100 миллиардов, так что H. Markram и его команда обеспечены работой на десятилетия.

Следующий Всемирный конгресс по нейрореабилитации состоится в мае 2012 г. в Мельбурне (Австралия).

Болеслав Лихтерман
Вена – Москва



"ЭВЕР Нейро Фарма ГмБХ"
Представительство в Украине
"Хорайзон Подол Бизнес Центр",
офис 5-А, Киев, 04070
ул. Набережно-Крещатицкая, 9
Тел. 0 (44) 545-7710
Факс 0 (44) 224-5746(7)
www.cerebrolysin.com.ua