

7. Palfi S., Conde F., Riche D. et al. Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat. Med.* 1998; 4: 963–66.
8. Kremer B., Clark C.M., Almqvist E.W. et al. Influence of lamotrigine on

progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 1999; 53: 1000–11.

9. Furtado S., Sossi V., Hauser R.A. et al. Positron emission tomography after fetal transplantation in Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 331–7.

Подготовил А.В. Берсенов
по материалам *Lancet Neurol.* 2006; 5: 303–9

Аутотрансплантация CD34⁺ клеток для лечения хронической печеночной недостаточности – результаты пилотного исследования

В настоящее время все терапевтические подходы к лечению печеночной недостаточности (ПН) остаются малоэффективными. Трансплантация печени доступна лишь небольшому проценту пациентов из-за недостатка донорских органов и высокой стоимости самой процедуры. Ряд исследователей предлагает решать проблему лечения ПН методами клеточной трансплантации. Одним из перспективных видов клеточного материала для этого считают стволовые и прогениторные клетки, выделенные из костного мозга или мобилизованные в периферический кровоток [1]. Трансплантация костного мозга или инфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) через неясные механизмы приводила к регенерации печени в различных экспериментальных моделях ПН [1].

ГСК уже давно используются для репопуляции кроветворной ткани при ее недостаточности [2]. Общепринятым маркером ГСК у человека считается CD34⁺. Другой изученной субпопуляцией являются CD133⁺ и CD34⁺/CD133⁺ гемопоэтические клетки. В прошлом году были опубликованы результаты первых клинических наблюдений внутрипортальной аутотрансплантации CD133⁺ клеток для регенерации резецированной печени, проходившего в Heinrich-Heine-University of Duesseldorf (Duesseldorf, Germany) [3]. Исследование продемонстрировало безопасность и выполнимость методики у тяжелой категории пациентов после удаления опухолей печени [3].

Исходя из экспериментальных данных и опираясь на клинический опыт применения ГСК, группой Gordon из Imperial College London (London, UK) было предположено, что именно фракция очищенных CD34⁺ клеток будет обладать регенеративным потенциалом у пациентов с хронической ПН. Результаты пилотного исследования опубликованы в он-лайн версии журнала *Stem Cells*.

В исследование было включено 5 пациентов (4 мужчины и 1 женщина) в возрасте от 49 до 61 лет, с хронической ПН различного генеза, имеющих повышенные уровни сывороточного альбумина и/или билирубина, и/или протромбина и не подлежащих лечению методом трансплантации печени. Прогнозируемая продолжительность жизни во всех случаях составляла не менее трех месяцев.

С целью мобилизации ГСК в периферический кровоток все пациенты ежедневно получали подкожные инъекции Г-КСФ (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). CD34⁺ клетки выделяли методом магнитного сортирования из аферезного продукта на 5–е сутки от начала мобилизации.

Клетки вводили в печень через печеночную артерию (2 пациента) или портальную вену (3 пациента) в количестве от 1 до 200 млн. На следующий день пациентов отпускали под амбулаторное наблюдение.

Динамическое наблюдение пациентов проводили в течение 60–ти дней с момента трансплантации. Проводились функциональные печеночные тесты, биохимические анализы, инструментальные тесты (ультразвуковое сканирование органа и компьютерная томограмма).

Авторы отмечают безопасность процедуры. Не было выявлено никаких побочных эффектов, кроме легкой боли и дискомфорта в области введения клеток. После инфузий также не было отмечено печеночного и портального кровотечения, тромбозов сосудов, инфекции или ухудшения метаболической функции органа. У всех пациентов наблюдалась нормализация уровней билирубина, альбумина и С-реактивного белка, два пациента продемонстрировали резкое улучшение метаболической функции печени. Таким образом, первая фаза клинических испытаний показала безопасность и выполнимость метода трансплантации мобилизованных CD34⁺ клеток пациентам с хронической ПН.

Кроме начала клинических испытаний, авторы провели интересные эксперименты *in vitro*. Было обнаружено, что в основной популяции CD34⁺ клеток существует 2 субпопуляции, различающиеся способностью адгезии к пластику. Способные к адгезии клетки составляли примерно 1% общего количества CD34⁺. Морфологически они были похожи на малые лимфоциты, в небольших количествах экспрессировали на своей поверхности молекулы CD38, CD33, и HLA-DR. Было показано, что адгезивные и неадгезивные CD34⁺ клетки отличаются морфологически, фенотипически, а также по профилям экспрессии различных генов, что указывает на различия их свойств. Так, например, неадгезивные CD34⁺ клетки, в основном, экспрессировали молекулы, ассоциированные с дифференцировкой гемопоэтических клеток. Адгезивные же CD34⁺ клетки наряду с гемопоэтическими маркерами экспрессировали некоторые гены печеночной, панкреатической, нервной и сердечной линий дифференцировки.

Кроме того, авторы предполагают, что мобилизованные ГСК, циркулирующие в крови, не содержат достаточного количества адгезивных CD34⁺ клеток, способных дифференцироваться в гепатоциты, т.к. они составляли всего лишь 1% их общей популяции. Поэтому, введение одних факторов, приводящих к мобилизации ГСК у больных с ПН, может быть недостаточным для терапевтического эффекта. Выявленные



особенности клеточного и молекулярного строения адгезивных CD34⁺ клеток позволяют авторам предположить, что именно они ответственны за потенциальное восстановление функций пораженного патологией органа. На этом этапе еще не до конца ясны механизмы описанного процесса, однако они, скорее всего, связаны с активацией генов дифференцировки в гепатоциты, запускаемой после энgraфтинга стволовых клеток в ткань.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Masson S., Harrison D.J., Plevris J.N., Newsome P.N. Potential of hematopoietic stem cell therapy in hepatology: a critical review. *Stem Cells* 2004; 22; 6: 897–90.
2. Thomas E.D. Bone marrow transplantation from a personal viewpoint.

В целом результаты исследования указывают на необходимость дальнейшей разработки методов клеточной терапии пациентов с печеночной недостаточностью. В настоящее время ведется подготовка к второй и третьей фазам клинических испытаний, направленным на проверку гипотезы о том, что клетки, полученные из адгезивных CD34⁺, ответственны за восстановление функций печени у пациентов с хронической ПН.

Int. J. Hematol. 2005; 81: 89–93.

3. Escheil J.S., Knoefel W.T., Klein M. et al. Portal application of autologous CD133⁺ bone marrow cells to the liver: A novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells* 2005; 23: 463–70.

*Подготовила А.С. Григорян
по материалам Stem Cells Epub. March 23, 2006*

Нейротрансплантация для лечения травмы спинного мозга в Китае – результаты международной экспертизы

Клеточная нейротрансплантация считается новым и одним из самых привлекательных методов для лечения травмы спинного мозга (ТСМ) [1]. В течение последних нескольких лет в китайских клиниках Chaoyang и West Hills (Xishan) в Пекине под руководством нейрохирурга Hongyun Huang было выполнено более 400 аллогенных трансплантаций фетальных нервных клеток пациентам с ТСМ. Несмотря на такое число операций, их результаты не признаются мировым сообществом [2]. Hongyun Huang опубликовал данные о безопасности и эффективности метода только в китайском журнале [3]. Результаты работы также докладывались на международных конференциях [4], однако ведущие специалисты считают, что четких доказательств эффективности трансплантаций предоставлено не было и не видят оснований для дальнейшего применения методики в клинике [2]. В недавнем интервью журналу *Nature* доктор Huang заявил, что уверен в безопасности и эффективности методики, однако ни один западный журнал не принимает его материалы для публикации [5].

Несмотря на недоказанную эффективность методики, все операции в клинике проводятся на коммерческой основе. Стоимость одной операции – 20 000 долларов США [5]. Активная пропаганда такого метода лечения, запрет на использование тканей эмбрионов в некоторых странах и шума вокруг стволовых клеток привели к «международному туризму пациентов». Уже сегодня на лечение в клинике записано около 3000 пациентов из Китая и 1000 – из других стран [5]. Все это не могло оставить равнодушным мировое научное сообщество. Эта ситуация неоднократно обсуждалась на страницах авторитетных журналов [2, 5, 6] и международных симпозиумах [4]. Именно необоснованная коммерциализация, миграция пациентов из США и появление негативных результатов длительного наблюдения послужили причиной для проведения независимой международной экспертизы метода, применяемого в китайской клинике доктором Huang. Результаты независимого исследования, проводимого специалистами из США, Канады и Швейцарии, опубликованы в журнале *Neurorehabilitation and Neural Repair*. Цель исследования – обеспечить научное сообще-

ство, клиницистов и пациентов достоверной информацией о безопасности и эффективности методики.

Эксперты изучали долговременный эффект терапии и наличие побочных эффектов у 7 пациентов, прошедших трансплантационное лечение в клинике доктора Huang в 2004 году и находившихся под наблюдением западных специалистов, как минимум, в течение года после процедуры. Клиническое состояние пациентов до и после трансплантации оценивали по шкале American Spinal Injury Association (ASIA).

У пяти из семи пациентов были выявлены специфические осложнения в виде менингита и головной боли. Информация об общих осложнениях (инфицирование раны, осложнения наркоза, желудочное кровотечение, пневмония) докторами не оглашалась. Эффективность лечения по шкале ASIA в течение года после трансплантации не была подтверждена ни у одного пациента.

В результате анализа деятельности клиники и публикаций Huang были выявлены грубые методические ошибки в оценке эффективности методики. Не было выработано четких критериев отбора пациентов, все пациенты очень сильно различались по возрасту, локализации, времени и тяжести травмы, не было контрольных групп и рандомизации. Для оценки функции не применяли общепринятую международную шкалу ASIA. Место введения клеток часто не соответствовало области повреждения.

Абсолютно неясен тип клеток, пересаживаемых пациентам. Авторы метода заявляют, что получают так называемые «обонятельные обкладочные клетки» (ООК) из обонятельных лукович головного мозга абортированных плодов человека. Однако исследование иммунофенотипа клеток, пересаживаемых в клинику, показало, что большинство из них экспрессирует GFAP (глиальный маркер) и негативно по S-100 – основному известному на сегодняшний день маркеру ООК [7]. Проблема заключается в том, что до сих пор нет единого мнения по идентификации и маркированию этих клеток. Кроме того, нет данных о заселении ООК обонятельной луковицы у плода 8–16 недель гестации. За все время ни один западный специалист не был допущен в лабораторию, где