



особенности клеточного и молекулярного строения адгезивных CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>, ответственны за восстановление функций печени у пациентов с хронической ПН.

*Int. J. Hematol.* 2005; 81: 89–93.

3. Esche II J.S., Knoefel W.T., Klein M. et al. Portal application of autologous CD133<sup>+</sup> 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 луковичы у плода 8–16 недель гестации. За все время ни один западный специалист не был допущен в лабораторию, где

происходит выделение и культивирование клеток перед трансплантацией. Кроме того, нет данных по эффективности фетальных ООК в экспериментальных моделях TCM.

Эксперты заключают, что все заявленные результаты трансплантации ООК в клинике доктора Hongyun Huang недостоверны. Метод имеет серьезные осложнения и может быть опасен для пациентов. Так, имеется прошлогоднее сообщение в Detroit Free Press, что, по крайней мере, 3 пациента с TCM и 10 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом умерли от осложнений метода, применяемого в Китае доктором Huang [8]. Авторы призывают клиницистов из других стран не направлять своих пациентов на лечение в клинику Huang.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Станков Д.С., Катунян П.И., Крашенинников М.Е., Онищенко Н.А. Нейротрансплантация в лечении травмы спинного мозга. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2003; 1: 44–52.
2. Cyranoski D. Patients warned about unproven spinal surgery. Nature 2006; 440: 850–1.
3. Huang H., Chen L., Wang H. et al. Influence of patients' age on functional recovery after transplantation of olfactory ensheathing cells into injured spinal cord injury. Chin. Med. (Engl) 2003; 116: 1488–9.
4. Steeves J.D., Fawcett J., Tuszynski M. Report of international clinical trials workshop on spinal cord injury February 20–21, 2004. Spinal Cord 2004; 42: 591–7.

В связи с предоставлением недостоверной информации и неоправданной коммерцией, всю деятельность клиники Huang следует считать международным мошенничеством. Эффективность метода трансплантации ООК при TCM остается дискуссионной и должна быть показана в испытаниях, соответствующих международным критериям. В частности, в настоящее время эксперты разрабатывают международные стандарты для проведения клинических испытаний методов клеточной трансплантации при TCM, в частности [9] и в неврологии вообще [10]. Статья показывает пример современного подхода к экспертизе и необходимости разработки требований к проведению клинических испытаний в клеточной трансплантационной медицине в целом.

5. Cyranoski D. Paper chase. Nature 2005; 437: 810–1.
6. Curt A., Dietz V. Controversial treatments for spinal cord injuries – first reply [correspondence]. Lancet 2005; 5: 841.
7. Guest J., Herrera L., Qian T. Rapid recovery of segmental neurological function in a tetraplegic patient following transplantation of fetal olfactory bulb-derived cells. Spinal Cord 2006; 44(3): 135–42.
8. Anstett P. We have to overcome this hope barrier. Detroit Free Press, June 7, 2005.
9. Anderson D., Beattie M., Blesch A. et al. Recommended guidelines for studies of human subjects with spinal cord injury. Spinal Cord 2005; 43: 453–8.
10. Rosenberg R.N. World Federation of Neurology position paper on human stem cell research. J. Neurol. Sci. 2006; 243(1–2): 1–2.

Подготовил А.В. Берсенев  
по материалам Neurorehabil. Neural Repair 2006; 20: 5–13

## Создание и трансплантация тканеинженерного мочевого пузыря в клинике – итоги десятилетних исследований

Одной из нерешенных проблем урологии является гиперрефлекторный неадаптированный мочевой пузырь (ГНМП). При этом состоянии нарушается иннервация мышц мочевого пузыря, что приводит к стойкому повышению внутрипузырного давления, снижению функционального объема органа и возникновению пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса (ПМЛР), учащению (до 25 раз) количества мочеиспусканий и, как следствие, сморщивание мочевого пузыря с полной утратой функционально значимого объема и возможным исходом в хроническую почечную недостаточность. Основная причина возникновения патологии – порок развития позвоночника и спинного мозга – миелодисплазия [1, 2, 8].

Консервативное лечение пациентов, как правило, не приводит к желаемым результатам. Оперативное лечение сводится в настоящее время к так называемой расширяющей цистопластике – заменой большей части стенки мочевого пузыря трансплантатом, созданным из тонкой кишки. С помощью такой процедуры удается восстановить возрастной объем мочевого пузыря, корригировать ПМЛР [3, 4]. Однако, после операции пациенты не способны к самостоятельному мочеиспусканию, а выведение мочи осуществляется искусственным путем (катетером через аппендикостому). Кроме того, кишечная стенка продуцирует секрет и слизь в соответствии с пищевыми ритмами, что приводит к хроническому воспалению и образованию конкрементов. Поэтому пациенты с ГНМП социально дезадаптированы.

Современное развитие биотехнологии и тканевой инженерии дает надежду на развитие технологии создания биоискусственного мочевого пузыря с использованием тканей, не относящихся к пищеварительной системе. В экспериментальных исследованиях была показана возможность использования аутогенных клеток переходного эпителия мочевого пузыря и миобластов (миогенных предшественников, включая мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки) для реконструкции полнослойной стенки мочевого пузыря [5, 7]. В экспериментах на собаках была показана эффективная работа мочевого пузыря с тканеинженерной вставкой, позволившей увеличить эффективный объем мочевого пузыря и обеспечить нормальный акт мочеиспускания со значительными интервалами [6]. Накопление значительного экспериментального материала по тканеинженерной реконструкции мочевого пузыря послужило предпосылкой для начала клинических испытаний метода.

Энтони Атала (A. Atala), возглавлявший отделение детской урологии в Бостонской детской больнице (Children's Hospital Boston, Department of Urology) начал клинические испытания метода более 10 лет назад. В недавнем номере журнала Lancet группа Аталы представила результаты клинического применения клеточного биотрансплантата – эквивалента стенки мочевого пузыря у 7 детей с миеломенингоцеле, гиперрефлекторным мочевым пузырем, характеризующимися частотой мочеиспусканий более 25 раз в сутки.

За все время исследования не удалось создать достоверных рандомизированных групп пациентов, поскольку