

7. Stamm C. et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45–6.
8. Pompilio G. et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for myocardial regeneration: a novel strategy for cell collection and surgical injection. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1808–13.
9. Singh S.K. et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003 63: 5821–5828.
10. Singh S. et al. Identification of human brain tumor initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396–400.

*Подготовил А.В. Берсенев;
по материалам Stem Cells 2005; 23: 463–470.*

Трансплантация гепатоцитов: клиническое наблюдение фатального портального тромбоза

Современное развитие клинической клеточной трансплантологии предусматривает определение показаний, противопоказаний, выявление осложнений и разработку безопасных протоколов введения клеток в организм человека. Пересадка зрелых гепатоцитов и малодифференцированных клеток костного мозга продемонстрировала безопасность и возможность использования этой технологии в клинике [1,2]. Трансплантированные клетки заметно улучшают функцию печени и общее состояние пациентов. С целью улучшения включения клеток в ткани реципиента (энgraфтинга), современная методика трансплантации гепатоцитов (ТГ) и стволовых клеток подразумевает их внутриворотное введение через сосудистый катетер [1, 3, 4]. Метод был разработан группой Shapiro (Канада) для трансплантации островковых клеток при диабете [5] и считается методом выбора в клинике. Для внутриворотной трансплантации используются различные доступы – по Сельдингеру, катеризация пупочной вены у детей, чрескожная транспеченочная пункция, лапаротомическая или лапароскопическая установка катетеров в селезеночную артерию или воротную вену и ветви её бассейна (например, брыжеечные вены). Известно, что сам факт установки катетера и его длительное нахождение в сосуде являются фактором риска возникновения тромбозов. На риск таких осложнений, особенно у больных с печеночной недостаточностью (сопровождающейся коагулопатиями), указывала ещё группа Rapier, впервые осуществившая внутриворотную ТГ пяти детям с семейной гиперхолестеринемией [6]. Однако, тромботические осложнения, непосредственно связанные с ТГ, не были описаны за всю 10-ти летнюю историю клинического применения метода.

В журнале *Transplant International* опубликовано клиническое наблюдение из University Hospital Udine (Италия), описывающее портальный тромбоз после трансплантации гепатоцитов, приведший к смерти пациента. Мужчине 54-х лет, страдающему алкогольным циррозом печени, дважды была произведена трансплантация донорской печени, и оба раза трансплантированный орган не функционировал. У пациента отмечалась гипербилирубинемия и коагулопатия. На фоне отсутствия функции печени добавились и такие осложнения, как острая почечная недостаточность и синегнойная пневмония. Ввиду отсутствия возможности повторной трансплантации в связи с тяжестью состояния была выполнена интрапортальная трансплантация аллогенных гепатоцитов в дозе 14 миллионов клеток/мл. Всего

было введено 280 мл суспензии в четыре приема с интервалом 30 мин. Через 12 часов после ТГ возникли симптомы острого портального тромбоза. Попытки тромболиза привели к частичной реканализации правой ветви, однако пациент умер через 48 часов после трансплантации клеток. Данные аутопсии показали, что тромбоз возник в результате агрегации трансплантированных гепатоцитов. Это

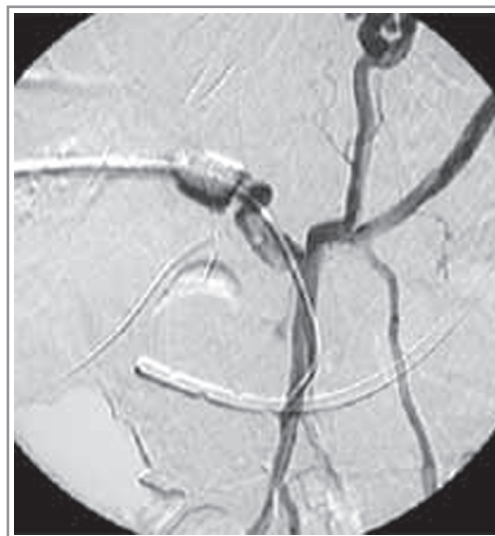


Рис. Портография. Тромбоз правой и левой ветвей воротной вены после трансплантации клеток. Из Transpl Int 2005; 18; 6: 750–754.

первый в мире описанный случай смерти человека в результате трансплантации донорских гепатоцитов, введенных в портальную систему. Тем не менее, данное наблюдение не позволяет сделать однозначный вывод о том, что только ТГ привела к смерти пациента. Крайне тяжелое состояние, обусловленное двумя трансплантациями органа, наличие сопутствующих поражений почек и легких, приведших к полиорганной недостаточности, не могло не сказаться на фатальном прогнозе. При такой сопутствующей патологии также не следовало бы рассчитывать на должный энgraфтинг донорских гепатоцитов. Признаки тканевой эмболии, найденные на аутопсии, могут указывать как на

относительно высокую дозу введённых аллогенных клеток и плохую подготовку суспензии, так и на невозможность энgraфтинга после трансплантации в связи с патологическими изменениями печёночной ткани. Общее количество введённых клеток (почти 4 миллиарда) нельзя считать очень высоким, поскольку предшествующие исследования демонстрировали безопасное введение как 1–2 [1] так и 30 [8] миллиардов гепатоцитов. Риск тканевой эмболии и тромбозов при трансплантации клеток был показан и в экспериментальных работах. Так, при интракоронарном введении мезенхимальных клеток костного мозга здоровым собакам наблюдали развитие инфарктов, вызванных клеточными агрегатами [7]. В предшествующих клинических исследованиях в аутопсийном материале людей, подверг-

шихся внутрипортальной ТГ, находили клеточные эмболы в артериолах лёгких и микроинфаркты в селезёнке [8]. Однако подобных находок не было в работе Fox I.J. с соавт. [9].

Таким образом, это клиническое наблюдение демонстрирует, что осложнения трансплантации клеток (в частности, аллогенных гепатоцитов) у тяжелобольных пациентов могут быть смертельными. Проблемы расчёта оптимального количества клеток, техники трансплантации и отбора пациентов остаются нерешёнными. Тем не менее, описание подобного осложнения ТГ не умаляет достоинства метода, часто служащего единственным способом дождаться трансплантации донорского органа и восстановить функцию печени при метаболических дефектах.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Dhawan A. et al. Hepatocyte transplantation for inherited factor VII deficiency. *Transplantation* 2004; 78; 12: 1812–4.
2. Esch J.S. 2nd et al. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells* 2005; 23; 4: 463.
3. Ambrosino G. et al. Isolated hepatocyte transplantation for Crigler-Najjar syndrome type 1. *Cell Transplant* 2005; 14; 2–3: 151.
4. Darwish A.A. et al. Permanent access to the portal system for cellular transplantation using an implantable port device. *Liver Transpl* 2004; 10; 9: 1213–5.
5. Shapiro J. et al. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230–8.
6. Raper S.E. et al. Safety and feasibility of liver-directed ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1996; 223; 2: 116–26.
7. Vulliamy P.R. et al. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004; 363: 783–4.
8. Bilir B.M. et al. Hepatocyte transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl* 2000; 6; 1: 32–40.
9. Fox I.J. et al. Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type 1 with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 1422–6.

*Подготовил А.В. Волков;
по материалам Transpl Int 2005; 18; 6: 750–754.*