

ного глобулина. Отказ от применения циклофосфида в целях мобилизации стволовых клеток в периферический кровотока, по мнению авторов, явился причиной малой эффективности процедуры, в сравнении с другими исследованиями [6], однако снизил токсичность. Для трансплантации было получено в среднем 1,3 миллиона CD34+ клеток на килограмм массы пациента. Выделение клеток производили с помощью последовательного фракционирования на аппаратах CS-3000 Blood Cell Separator (Baxter Healthcare) и CliniMACS Miltenyi Biotec). Одна из пациенток перенесла трансплантацию в возрасте 14 лет с последующей немедленной отменой кортикостероидов. Результатом явилась длительная ремиссия, составляющая 44 месяца на момент публикации. Вторая девочка подверглась процедуре в возрасте 9 лет, безстероидная ремиссия продолжалась в течение 9 месяцев, после чего наблюдали рецидив тромбоцитопении. В обоих случаях было отмечено посттрансплантационное отсутствие аутореактивных антител. Также наблюдалось довольно быстрое (в течение 9 дней) восстановление нормального количества нейтрофилов и постепенное (в течение года) восстановление количества различных популяций иммунных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+). Использование щадящего

режима кондиционирования (в том числе, очень низких доз метилпреднизолона) и отмена кортикостероидов после трансплантации позволили избежать дальнейшего развития тяжёлого синдрома Кушинга (стероидного генеза) у первой девочки. Применение ТАГК позволило ей вырасти на 5 см за первые полгода после процедуры, хотя до этого её рост оставался стабильно низким в течение 7 лет. Таким образом, лечение рефрактерного СКВ у детей методом ТАГК может иметь преимущества перед взрослым контингентом пациентов. Однако более значимое заключение можно будет сделать после анализа большего числа наблюдений. В целом, можно отметить, что результаты этих исследований демонстрируют эффективность трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток для индукции ремиссии рефрактерной СКВ. Такое лечение оказывается эффективным больше, чем в половине случаев, однако не может корректировать генетический дефект, обуславливающий феномен аутоиммунной агрессии. В то же время, смертность процедуры трансплантации может быть достигнута более тщательным отбором пациентов и щадящим подготовительным режимом.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bono L., Cameron J.S., Hicks J.A. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJM* 1999; 92: 11–218.
2. Tyndal A., Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 643–5.
3. Marmont A.M., et al. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration. *Lupus* 1997; 6: 545–8.
4. European Group for Blood and Marrow Transplantation; European

League Against Rheumatism Registry. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 3: 168–76.

5. Lisukov I.A. et al. High-dose immunosuppression with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13; 2: 89–94.
6. Traynor A.E. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46: 2917–23.
7. Wulffraat N.M. et al. Prolonged remission without treatment after autologous stem cell transplantation for refractory childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 728–31.

Подготовил С.В. Богатырев;
по материалам *Clin Rheumatol* 2005 (published online
first Jan 21)
DOI: 10.1007/s10067-004-1065-6.

Трансплантация гепатоцитов при наследственном дефиците VII фактора коагуляции

Трансплантация гепатоцитов (ТГ) при наследственных метаболических дефектах у детей – одна из немногих клеточных технологий, применяемых в клинике. Так, эффективность аллогенной трансплантации трупных гепатоцитов была показана при синдроме Криглера–Найяра (нарушение обмена билирубина) [1, 6], дефекте пероксисом [2], различных нарушениях обмена мочевины [3, 4, 6] и гликогена [5]. Однако широкому клиническому распространению метода препятствует отсутствие данных о долговременной метаболической коррекции и сложность технологии. Современная методика трансплантации гепатоцитов подразумевает введение трупных клеток в систему воротной вены, чаще всего в брыжеечные сосуды. Процедура производится в крупных центрах пересадки печени. В недавнем номере *Transplantation* сообщается об использовании метода для коррекции наследственного дефицита VII фактора коагуляции. Дети-гомозиготы с этой патологией умирают от частых геморрагических инсультов и требуют постоянного вве-

дения фактора сразу после рождения. Стоимость введения рекомбинантного rFVIIa оценивается в 1 миллион долларов США в год на одного ребёнка. ТГ выполняли в King's College Hospital (London) двум братьям с подтверждённым диагнозом дефицита VII фактора и эпизодами геморрагических инсультов в анамнезе. Гепатоциты выделяли по методике Mitry [7] из сегментов трупных органов, совместимых по ABO, не годных к трансплантации. Для первого реципиента – из одного органа, для второго – из трех органов. Клетки были использованы для трансплантации немедленно (для второго реципиента) или подвергались кратковременному криохранению (для первого реципиента). Клетки вводили в дозах 1 и 2 миллиарда через катетер, установленный в нижнюю брыжеечную вену лапаротомическим доступом. Иммуносупрессия включала метилпреднизолон (с последующим переходом на преднизолон) и такролимус. Метаболическая коррекция наблюдалась в первые дни после введения клеток и проявлялась в постепенном повыше-

нии концентрации FVII в плазме и снижения дозы rFVIIa. Дозу рекомбинантного препарата удалось поддерживать на уровне 20% от предшествующей суточной дозы в течение нескольких месяцев. Через 6 месяцев после ТГ суточные дозы rFVIIa вновь потребовалось увеличить до исходных, что, возможно, было связано с потерей функции трансплантата. Кроме того, за это время наблюдалось развитие катетерного сепсиса (купированного антибиотиками) и эпизодов флеботромбозов у обоих детей. Это было связано с нахождением катетеров для инфузий в нижней брыжеечной и периферических венах. В связи с высоким риском инфицирования, кровотечений и флеботромбозов было принято решение не производить повторных ТГ, а выполнить трансплантацию печени при доступности донорского органа, без текущей отмены введения rFVIIa. Через 7 и 8 месяцев после ТГ каждому ребенку успешно была пересажена печень, что привело к полной коррекции метаболического дефекта. В настоящее время эти дети чувствуют себя хорошо. Это был первый опыт ТГ у детей с дефицитом VII фактора коагуляции. Единственным радикальным методом лечения патологии можно считать трансплантацию печени [8]. Поэтому поиск методов «клеточной замены» функции поврежденных гепатоцитов остаётся актуальной задачей. В данном случае была показана возможность коррекции наследственных коагулопатий в целом, хотя метаболический эффект поддерживался только в течение полугода. Однако, это именно то время, которое можно выиграть для поиска органа, подходящего для трансплантации. Кроме того, было показано, что даже после криоконсервации (что было вы-

полнено у реципиента 1) донорские гепатоциты способны восполнить дефицит плазменных факторов коагуляции в течение нескольких месяцев, что важно для создания клеточных криобанков и ТГ в экстренных ситуациях. Резюмируя мировой опыт клинической ТГ последних 10 лет, можно сделать следующие выводы:

- ТГ пока не может служить самостоятельным методом лечения тяжёлых заболеваний и повреждений печени, а является лишь «мостом» к трансплантации донорского органа;
- метод позволяет надёжно коррегировать метаболические дефекты (как наследственные, так и возникающие при развитии острой печёночной недостаточности различного генеза), связанные с нарушением функции гепатоцита в течение нескольких месяцев;
- метод инвазивен, связан с установкой катетера в систему воротной вены и с интенсивным наблюдением персонала трансплант-центра, поэтому доступен только в соответствующих больницах;
- более широкое распространение метода в клинике и развитие ТГ как самостоятельного направления будет связано с поиском новых источников клеточного материала (стволовые клетки трупной печени, клетки костного мозга, дифференцировка и экспансия собственных стволовых клеток), менее инвазивных путей введения (ангиоскопия и ангиография, катетеризация пупочной вены, лапароскопический доступ) и возможность выполнять многократные инфузии (усовершенствование катетеров и методов их имплантации).

ЛИТЕРАТУРА :

1. Fox I.J. et al. Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 1422-6.
2. Sokal E. et al. Hepatocyte transplantation in a 4-year-old girl with peroxisomal biogenesis disease: technique, safety, and metabolic follow-up. *Transplantation* 2003; 76: 735-8.
3. Mitry R.R. et al. One liver, three recipients: segment IV from split-liver procedures as a source of hepatocytes for cell transplantation. *Transplantation* 2004; 77; 10: 1614-6.
4. Horslen S.P. et al. Isolated hepatocyte transplantation in an infant with a severe urea cycle disorder. *Pediatrics* 2003; 111: 1262-7.
5. Muraca M. et al. Hepatocyte transplantation as a treatment for glycogen storage disease type 1a. *Lancet* 2002;359:317-8.
6. 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.
7. Mitry R.R. et al. Human hepatocyte isolation and relationship of cell viability to early graft function. *Cell Transplant* 2003; 12: 69.
8. Levi D. et al. Liver transplantation for factor VII deficiency. *Transplantation* 2001; 72: 1836.

*Подготовил А.В. Берсенев;
по материалам Transplantation 2004;78: 1812-1814.*

Аутологичная внутрипортальная трансплантация CD133+ клеток для регенерации печени

Известно, что печень отличается высокой способностью к репаративной регенерации за счёт гепатоцитов и собственных стволовых клеток. Однако, часто репаративных способностей органа бывает недостаточно для полной компенсации функции, и пациенты умирают от печёночной недостаточности. Особенно острой эта проблема является в хирургической гепатологии, когда остаточный объём печёночной ткани (ООП) (менее 25% от общего объёма) после обширных резекций (более 5 сегментов) не способен поддерживать метаболическую функцию органа на должном уровне. Для увеличения объёма остаточных сегментов печени после её обширных резекций было предложено использовать метод преоперативной селективной портальной венозной эмболизации (СПЭ) контрлатеральных сегментов.

Метод оказался довольно безопасным и применяется для регенерации левых боковых сегментов (II и III), при правосторонней трисегментэктомии [1, 2]. Однако у некоторых пациентов, особенно с первичными и вторичными опухолями печени, длительное ожидание перед резекцией (составляющее как минимум 150 дней [2]), необходимое для достижения адекватной массы регенерирующей ООП, может быть недопустимо в связи с возможной быстрой прогрессией заболевания и развитием печёночной недостаточности. Идея стимуляции регенерации печени аутологичными стволовыми клетками костного мозга не нова и опирается на богатую экспериментальную базу [3, 4]. Популяция CD133+ была описана как ранние предшественники гемопоэтических клеток в костном мозге [5, 6] и считается од-