

ЛИТЕРАТУРА:

1. Fernandez-Aviles F., San Roman J.A., Garcia-Frade J. et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ. Res.* 2004; 95: 742–8.
2. Schachinger V., Assmus B., Britten M.B. et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1690–9.
3. Meyer G.P., Wollert K.C., Lotz J. et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circ.* 2006; 113: 1287–94.

4. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circ.* 2002; 106: 1913–8.

5. Janssens S., Dubois C., Bogaert J. et al. Autologous bone marrow-derived stemcell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 113–21.

6. Penicka M., Widimsky P., Kobylka P. et al. Early tissue distribution of bone marrow mononuclear cells after transcoronary transplantation in a patient with acute myocardial infarction. *Circ.* 2005; 112: e63–e65.

7. Perin E.C., Dohmann H.F.R., Borojevic R. et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circ.* 2003; 107: 2294–302.

Подготовил И.В. Потапов

По материалам: *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(12): 1199–209; *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(12): 1210–21; *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(12): 1222–32

Улучшение состояния пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом печени после трансфузии мобилизованных в периферический кровоток клеток костного мозга

Первые клинические наблюдения [1, 2] демонстрируют безопасность и возможность успешной трансплантации различных фракций клеток костного мозга с целью нормализации восстановительных процессов в повреждённых тканях печени. В журнале *Experimental Hematology* группа исследователей из Греции сообщает о первом клиническом опыте трансплантации мобилизованных аутогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для лечения пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом печени. Предварительные эксперименты на животных моделях острого и хронического повреждения печени, проведенные этой же группой ученых, показали значительное ускорение регенерации печени в случае применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в дозах, необходимых для мобилизации ГСК из костного мозга [3].

Авторы приводят результаты наблюдения двух пациентов 57 и 59 лет с алкогольным циррозом печени, находящихся в листе ожидания на пересадку органа. Степень тяжести заболевания расценивалась как В и С по шкале Child–Pugh, оценка по шкале MELD составила 14 и 23 балла соответственно. Прогноз о трехмесячной выживаемости пациентов с циррозом печени с достаточной точностью может быть сделан на основании статистической модели для терминальных стадий заболеваний печени (model for end-stage liver disease – MELD).

Дизайн исследования предполагал трехкратную с интервалом в 6 месяцев мобилизацию клеток костного мозга в периферический кровоток с последующим сбором CD34⁺ фракции и ее трансфузией с целью максимального увеличения циркулирующих прогениторных клеток и расчетом на их хоминг в печень. Эффективность мобилизации ГСК у первого пациента составила 4 млн CD34⁺ клеток на кг веса (однократная мобилизация и 3 лейкофереза), у второго – после трёхкратной мобилизации и лейкоферезов средний выход CD34⁺ клеток составил 2,31 млн на кг веса.

На продвинутых стадиях цирротического процесса, в условиях развития синдрома портальной гипертензии и связанной

с ним застойной спленомегалии назначать пациентам Г–КСФ нужно очень осторожно. Известно, что при мобилизации клеток костного мозга в кровоток возникает риск резкого увеличения размеров селезенки и ее разрыва [4, 5] с развитием угрожающего жизни внутреннего кровотечения. На практике же у пациентов, вошедших в данное исследование, было отмечено незначительное увеличение объема органа, сопровождающее только лишь первые процедуры мобилизации, что авторы связывают с повышенной эластичностью увеличенной селезенки.

Результатом исследования явилось значительное prolongation жизни обоих пациентов и улучшение клинических показателей, оцениваемых по шкалам Child–Pugh и MELD. Оба пациента наблюдались более 30 месяцев с момента трансплантации клеток. Хотя, по оценке шкалы MELD, их ожидаемая продолжительность жизни составляла до 1 года. Проведенное таким образом лечение предотвратило возникновение каких-либо связанных с циррозом печени острых осложнений (желудочно-кишечные кровотечения, неконтролируемый асцит, печеночная энцефалопатия), которые до трансплантации клеток являлись причинами экстренной госпитализации этих пациентов.

Авторы обращают внимание на связь клинического улучшения со снижением сывороточной концентрации IL-6 и растворимой формы TNF-αR1. При этом отмечено также возрастание уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Биопсия печени через 12 и 24 месяца от начала исследования позволила выявить развитие новых кровеносных сосудов в паренхиме органа. Тем не менее, ответить на вопрос, что является индуктором ангиогенеза в печени, мобилизованные клетки костного мозга или же Г–КСФ сам по себе, авторы затрудняются, хотя процессу роста сосудов ими отводится центральная роль в регенерации печеночной паренхимы.

Большое количество сообщений и экспериментальных данных все еще не позволяет полностью разгадать механизмы стимуляции роста сосудов под действием Г–КСФ или

различных фракций клеток костного мозга. Основная на сегодняшний день концепция заключается в мобилизации из костного мозга под действием этого цитокина так называемых эндотелиальных предшественников [6]. Имеются данные и о способности ГСК к дифференцировке в ангиобласты [7]. Г-КСФ способен непосредственно активировать пролиферацию и миграцию зрелых эндотелиоцитов, а также опосредованно через мобилизованные из костного мозга моноцитарные клетки, выделяющие ангиогенные факторы, стимулировать развитие сосудов [8]. Наряду с ангиогенным эффектом Г-КСФ описано его активирующее влияние на пролиферацию гепатоцитов, а также семикратное повышение сывороточного уровня фактора роста гепатоцитов (HGF) при мобилизации клеток костного мозга [9].

Остаётся дискуссионным и оптимальный путь введения клеточного материала в организм пациента. На сегодняшний

день известно о положительных результатах не только трансфузии суспензии различных типов клеток [2], но и внутрипортального введения [1], что, скорее всего, увеличивает вероятность хоминга имплантируемых клеток в печеночной ткани.

Таким образом, данное наблюдение показывает выполнимость и безопасность процедуры мобилизации, лейкафереза и реинфузии клеток костного мозга с использованием Г-КСФ у пациентов с тяжелыми стадиями алкогольного цирроза. Кроме того, результаты работы показывают клиническую эффективность такого подхода у двух пациентов и позволяют надеяться на перспективность метода и расширение испытаний. В условиях дефицита донорского материала такой способ лечения пациентов с декомпенсированными формами хронических заболеваний печени может стать реальной альтернативой или служить «мостом» к трансплантации органа.

ЛИТЕРАТУРА:

1. am Esche II 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.
2. Terai S., Ishikawa T., Omori K. et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006; 24(10): 2292–8.
3. Yannaki E., Athanasiou E., Xagorari A. et al. G-CSF-primed hematopoietic stem cells or G-CSF per se accelerate recovery and improve survival after liver injury, predominantly by promoting endogenous repair programs. *Exp. Hematol.* 2005; 33(1): 108–19.
4. Becker P.S., Wagle M., Matous S. et al. Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 1997; 3(1): 45–9.

5. Falzetti F., Aversa F., Minelli O., Tabilio A. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. *Lancet* 1999; 353(9152): 555.

6. Parissis J., Filippatos G., Adamopoulos S. et al. Hematopoietic colony stimulating factors in cardiovascular and pulmonary remodeling: promoters or inhibitors? *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12(21): 2689–99.

7. Grant M.B., May W.S., Caballero S. et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat. Med.* 2002; 8: 607–12.

8. Capoccia B.J., Shepherd R.M., Link D.C. G-CSF and AMD3100 mobilize monocytes into the blood that stimulate angiogenesis in vivo through a paracrine mechanism. *Blood* 2006; 108(7): 2438–45.

9. Liu F., Pan X., Chen G. et al. Hematopoietic stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor partly contribute to liver graft regeneration after partial orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12(7): 1129–37.

Подготовил: С.Р. Богатырёв

По материалам: *Exp. Hematol.* 2006; 34(11): 1583–7

Трансплантация аутогенных хондробластов для профилактики и лечения дегенеративных заболеваний межпозвонковых дисков – результаты клинического исследования в рамках программы EuroDisc

Одной из нерешенных проблем современной вертебрологии и неврологии остается комплекс заболеваний, связанных с дегенеративными изменениями в межпозвонковых дисках. Традиционно используемые методы могут лишь снять отдельные симптомы заболевания, тогда как практически нет возможности прервать патологическую цепочку, приводящую к последовательному поражению большей части межпозвонковых дисков.

Экспериментальные исследования показали, что трансплантация клеточной культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга [2, 6] и хондробластов [1, 2, 4, 5] приводит к регенерации тканей межпозвонкового диска, проявляющейся в увеличении высоты диска и повышении его гидрофильности, а также формированием трехмерной хрящевой ткани, заменяющей пульпозное ядро и выполняющее ее функцию.

В настоящее время в Евросоюзе полным ходом идет научно-исследовательская программа поиска новых технологий

для лечения дегенеративных заболеваний позвоночника – EuroDisc. Особое внимание уделяется применению клеточных технологий. В журнале *Biomolecular Engineering* опубликованы результаты I фазы клинического исследования в рамках программы EuroDisc, проведенного в Германии. 12 пациентам в возрасте от 18 до 60 лет производилась инъекционная трансплантация аутогенных хондробластов в межпозвонковые диски поясничного отдела позвоночника. После малоинвазивной секвестрэктомии хондроциты выделяли из биоптатов по методике Antoniou J. et al. [3] и культивировали в течение 12 недель. Пациенты в трёх медицинских центрах были отобраны и рандомизированы по требованиям программы EuroDisc. Клеточный трансплантат (запатентованный коммерческий продукт chondrotransplant® DISC) готовился компанией CO.DON AG в GMP-условиях. Контрольную группу составили пациенты (n=16), оперированные по той же малоинвазивной методике (дискэктомия), но без трансплантации клеток. Общее время наблюдения составило до двух лет.