

Регенеративная медицина: мифы и реальность

Вряд ли жители Древней Эллады, создавая легенду о Прометее, знали об уникальных возможностях печени самовосстанавливаться. Поэтому слова «каждый день громадный орел прилетает на скалу, садится на грудь Прометея и рвет своим клювом печень титана. За ночь заживают раны, и вновь вырастает печень, чтобы днем дать новую пищу орлу» — всего лишь гениальное прозрение людей, живших за тысячу лет до нашей эры. И хотя механизм регенерации печени пока до конца не изучен, уже появились методы клеточной терапии, позволяющие ускорить полноценное восстановление массы и функций печени после гепатоэктомии или при поражении вирусами, пусть и не так стремительно, как в греческом мифе о Прометее.

Надежда СТАУРИНА
Москва

Реестр клеточных медиков новейшей медицины

Восстанавливать структуру и функционирование поврежденной ткани печени могут клетки нескольких типов.

Во-первых, это многочисленные зрелые гепатоциты. Исследование на крысах показало, что в эмбриональной и взрослой печени животных существует определенное количество гепатоцитов, число которых может клонально увеличиваться. Этот факт доказывает, что сами гепатоциты являются функциональными стволовыми клетками печени, т.е. могут продуцировать подобные себе клетки и быстро активизируются после повреждения печени.

Стволовыми клетками можно считать и так называемые овальные клетки печени. Они активно размножаются, когда повреждение обширное и хроническое или когда замедлена пролиферация гепатоцитов. Эти клетки не такие многочисленные, как гепатоциты, и способны дифференцироваться в зрелые гепатоциты и эпителиальные клетки желчных протоков (холангиоциты). Была выделена и еще одна популяция стволовых клеток печени, которые могут дифференцироваться в гепатоциты, а при культивировании в соответствующих средах эти клетки оказались способны к остеогенной и эндотелиальной дифференцировке; кроме того, из них были получены вырабатывающие инсулин клетки. В опытах на животных с моделированными повреждениями печени трансплантация этих двух видов стволовых клеток приводит к регенерации печеночной паренхимы.

Третьей группой клеток, участвующих в регенерации печени, особенно при ее алкогольном поражении и карциногенезе, можно считать экзогенные циркулирующие гемопоэтические стволовые клетки и стволовые клетки костного мозга. Их немного, но они мультипотентны и обладают продолжительной способностью к пролиферации. После резекции печени и после ортотопической трансплантации печени обычно отмечается значительное повышение в крови концентрации гемопоэтических стволовых клеток, а также секретируемых ими факторов роста, что говорит об участии этих клеток в регенерации органа.

Чтобы осуществить *in vitro* дифференцировку клеток костного мозга в гепатоциты, используют специальную среду и факторы роста. После двухнедельного культивирования появляются гепатоцитоподобные клетки, синтезирующие альбумин. Их количество прямо зависит от концентрации фактора роста в культуральной среде.

Уже доказана возможность дифференцировки стволовых клеток пуповинной крови человека в функционирующие гепатоциты, причем как *in vitro*, так и после трансплантации, а также дифференцировки в функционирующие гепатоциты *in vitro* и *in vivo* человеческих стромальных стволовых клеток жировой ткани.

Приведенные данные показывают, что новейшая медицина имеет целый арсенал средств для регенерации печени при самых разных ее повреждениях — от резекции до цирроза и рака, а также для восстановления функционирования донорской печени при трансплантации.

Уже получены результаты

Первые результаты применения клеточных технологий в лечении пациентов с заболеваниями печени на весьма ограниченном контингенте больных стали появляться 10—15 лет назад. Так, в 2005 г. в новосибирском научно-клиническом центре «Биотерапия» проводили трансплантации фетальных (8—14 недель гестации) клеток печени 8 больным с тяжелыми формами цирроза. В предбрюшинное пространство вводили клетки с жизнеспособностью не менее 40%. Курс лечения составлял по 2—3 введения суспензии клеток с интервалом в 3—6 месяцев. Во всех случаях получен клинически значимый ответ: уменьшение проявлений портальной гипертензии, значительное уменьшение асцита (до полного исчезновения в 80% случаев). Наблюдалась нормализация показателей функционального состояния печени, уменьшение признаков цитолиза и улучшение регенерации печени. В ряде случаев после трансплантации клеток состояние больного позволяло возобновить специфическую терапию при вирусной этиологии цирроза (интерфероны, рибавирин), отмеченную в связи с тяжелым общим состоянием больного до лечения.

В клиниках Челябинска 72 пациентам с хроническими гепатитами, циррозами печени, первич-

ным билиарным циррозом была проведена трансплантация суспензии фетальной ткани печени, надпочечников, тимуса, селезенки. Осложнений после вмешательства не наблюдалось. Отдаленные результаты лечения — более чем через 3 года — показали, что у больных хроническим гепатитом отмечалось достоверное улучшение биохимических данных: снижение уровня АсАТ, АлАТ, α -2 и γ -глобулинов, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы и других по отношению к группе сравнения. Достигнута стабильная ремиссия в 73% случаев, в группе сравнения — в 32%.

У больных с циррозом печени трансплантация фетальной ткани индуцировала компенсацию заболевания в 70% случаев, в отличие от 26% в группе сравнения при проведении стандартной терапии. Наблюдалось достоверное по отношению к группе сравнения различие уровней альбумина, α -2 и γ -глобулинов, АсАТ, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы.

У больных первичным билиарным циррозом после курса клеточной терапии отмечалось уменьшение выраженности холестатического синдрома по клинико-биохимическим данным, более медленное прогрессирование заболевания по отношению к группе сравнения.

Борьба с наследственными дефектами

На протяжении последних лет в иностранных научных изданиях появляются единичные сообщения о трансплантации гепатоцитов детям с наследственными метаболическими дефектами.

Эффективность аллогенной трансплантации трупных гепатоцитов была показана при нарушении обмена билирубина — синдроме Криглера—Найяра, нарушениях

обмена мочевины и гликогена. Во всех случаях трансплантация гепатоцитов приводила к коррекции метаболических дефектов.

Например, девочка 8 лет с синдромом Криглера—Найяра получила 9 инфузий гепатоцитов за 5 месяцев, при этом был достигнут метаболический эффект, осложнений не наблюдалось, пациентке поставили в лист ожидания трупного органа.

Показателен случай, когда 14-месячный мальчик с дефицитом орнитинкарбамилтрансферазы, включенный в лист ожидания трансплантации печени, получил 4 инфузии в течение месяца, затем еще 2 инфузии. Через 73 дня после удаления катетера была выполнена трансплантация печени. Здесь трансплантация гепатоцитов позволила избежать тяжелой энцефалопатии, вызываемой гипераммониемией.

Помощь при тяжелых состояниях

Клиническое исследование эффективности трансплантации аутологичных клеток костного мозга для стимуляции регенерации печени при ее обширных резекциях у онкологических пациентов продемонстрировало безопасность процедуры аутологичной трансплантации. Клетки вводили внутривенно, через 2—3 недели прирост ткани печени был в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе.

Японские исследователи на фоне продолжающейся стандартной терапии цирроза печени вирусной этиологии проводили внутривенную инфузию свежесывленной мононуклеарной фракции клеток аутологичного костного мозга. В исследовании приняли участие пациенты с циррозом печени, определенном по шкале Чайлд-Пью как 7—10, общим уровнем билирубина, не превышающим 30 мг/л, и количеством тромбоци-

тов более 50 млрд/л при отсутствии признаков печеночно-клеточной карциномы. К концу двадцатичетырехнедельного срока исследования было выявлено значительное улучшение биохимических показателей крови, достоверно улучшилось общее состояние пациентов, оцениваемое по шкале Чайлд-Пью. Никаких неблагоприятных побочных эффектов отмечено не было.

В George Papanicolaou Hospital в городе Салоники (Греция) пациентам с декомпенсированным алкогольным циррозом печени проводили инфузии аутологичных стволовых клеток периферической крови. За состоянием больных наблюдали в течение 30 месяцев. Было достигнуто длительное улучшение клинического состояния пациентов.

В клинике лондонского района Хаммерсмит были попытки остановить цирроз печени, используя аутологичные стволовые клетки костного мозга пациентов. Клетки сепарировали из крови и под местной анестезией вводили через печеночную артерию в печень. Лабораторные тесты показали безопасность манипуляции и некоторое улучшение функций печени.

Команда японских ученых исследовала применение стволовых клеток для лечения фиброза печени.

Клинические испытания клеточной терапии алкогольного цирроза печени проводятся в Республиканской клинической больнице Татарстана в Казани. Там использовались аутологичные стволовые клетки, собранные из периферической крови после медикаментозной мобилизации из костного мозга. Их вводили через печеночную артерию. Исследования биоптата печени через месяц после операции показали уменьшение воспаления, снижение индекса гистологической активности гепатита с 14 до 9.

МНЕНИЕ

Владимир СМЕРНОВ,
заведующий лабораторией молекулярной и клеточной кардиологии
Института экспериментальной кардиологии РКПК Минздрава РФ, доктор
биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, академик РАН

Я считаю, что лечение пациентов с различными заболеваниями печени с помощью введения стволовых клеток вполне допустимо. Но при этом медицинское учреждение, применяющее такие методы лечения, должно иметь лицензию на подобного рода деятельность и Разрешение на применение

новой медицинской технологии, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения. В решении приведены показания к использованию данной медицинской технологии, а в приложении к разрешению — противопоказания к ее использованию.

