

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Результаты клеточной терапии, примененной в системе интенсивного лечения травматических ком

О.В. Парлюк³, В.И. Селедцов⁴, С.С. Рабинович², Г.В. Селедцова¹,
С.В. Астраков³, В.И. Ярошно³, В.А. Козлов¹

¹ Институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

² Новосибирский Государственный медицинский университет

³ МУЗ Городская клиническая больница № 34 г. Новосибирска

⁴ Российский государственный университет им. И. Канта, Калининград

Cellular technologies in system of the intensive care of traumatic comas

O.V. Parljuk³, V.I. Seledtsov⁴, S.S. Rabinovich², G.V. Seledtsova¹, S.V. Astrakov³, V.I. Jarosno³, V.A. Kozlov¹

¹ Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk,

² Novosibirsk State Medical University, Russia

³ 34 Municipal Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

⁴ Immanuel Kant State University of Russia, Kaliningrad

Цель исследования – изучение возможности использования клеточных технологий в лечении больных с травматическими комами. Клеточную терапию применили у 38 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, поступивших в клинику в коме I–III степени и имевших признаки формирования вегетативного состояния на фоне стабильных витальных функций. Суспензию из малодифференцированных нейральных и кровяных клеток вводили интракраниально, через спинномозговой прокол. Группа контроля состояла из 38 пациентов и была клинически сопоставима с группой исследования. Исходы лечения оценивали по шкале Карновского, индексу Бартела и шкале исходов Глазго. Благоприятный исход был отмечен у 33 (86,8%) пациентов после клеточной терапии, и у 15 (39,5%) пациентов контрольной группы. Хороших исходов в контрольной группе не было. По данным 1,5-летнего наблюдения качество жизни больных, получавших клеточную терапию, достоверно превосходило контрольный показатель. Осложнений в ближайшем и отдаленном периодах не зарегистрировано. Полученные данные указывают на целесообразность применения клеточной терапии у больных с коматозными состояниями в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Ключевые слова: клеточная трансплантация, черепно-мозговая травма, кома.

В последние годы продолжается неуклонный рост количества пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ). Одной из важных проблем в их лечении остаются длительные коматозные состояния, заканчивающиеся чаще всего глубокой инвалидностью пациентов, что создает значительные сложности для семьи, а также существенную социальную и экономическую нагрузку для государства.

В многочисленных исследованиях показано, что в патогенезе развития травматической комы и последующего вегетативного состояния важное значение имеет утрата активирующего влияния на кору мозга специфических структур (в частности, ретикулярной формации) и нарушение межнейронных связей. Собственные резервные возможности головного мозга в этом отношении ограничены; современная медикаментозная терапия зачастую дает неудовлетворительные результаты. В этой связи возникает

The purpose of the present research is a studying of an opportunity to use cellular technologies in treatment of patients with traumatic comas. Cellular therapy was applied at 38 patients with a serious brain injury. All of them were at entering in clinic in coma I–III of a degree and had attributes of a vegetative condition formation on a background of stable vital functions. Suspension of unripe nervous and hemopoietic cells entered into a subarachnoid space through a spinal puncture. The control group consists of 38 patients and was comparable to group of research. Outcomes of treatment were appreciated on Karnofsky scale, Barthel ADL index and also on a scale of outcomes of Glasgow. Favorable (good and satisfactory) outcome of disease was marked at 33 (86,8 %) patients, receiving cellular therapy, and at 15 (39,5%) patients of control group. Good outcomes in control group were not. According to observation 1,5 years, the life quality of patients, receiving cellular therapy, authentically surpassed a similar control parameter. Complications of this method in the nearest and remote period were not registered. Received data specify possible expediency application of cellular therapy at patients with comas in the acute period of a serious brain injury.

Key words: cell transplantation, brain injury, coma.

проблема поиска способов эффективной стимуляции специфических структур мозга с целью восстановления их активирующих влияний.

Сегодня накоплен достаточный экспериментальный материал по использованию в рамках этой проблемы клеточной терапии. Поэтому изучение вопроса в клинической практике представляется актуальным и своевременным.

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности использования клеточной терапии в лечении коматозных состояний у пострадавших в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Материал и методы

Клинические исследования проводились в соответствии с Протоколом № 4 от 11.11.1999 г., утвержденным Ученым советом и Этическим комитетом Института клинической

иммунологии СО РАМН (решение Этического комитета № 1 от 11.04.2000 г.). От ближайших родственников каждого пациента, либо от самого пациента, было получено письменное информированное согласие.

Ткань головного мозга, а также печеночную ткань получали от человеческих плодов 16–22 нед. гестации после спонтанных или простагландин-индуцированных абортот. Из кусочков тканей, размером несколько миллиметров, готовили клеточные суспензии, которые криоконсервировали в соответствии со стандартной процедурой [1], используя культуральную среду RPMI 1640, с добавлением 50% сыворотки плодов коровы и 10% диметилсульфоксида и хранили в парах жидкого азота. Размораживание клеточной суспензии проводили в день трансплантации при температуре 37°C. Жизнеспособность клеток оценивали стандартным способом с применением трипанового синего. Клеточную суспензию, предназначенную для трансплантации, формировали из равного количества клеток, полученных от трех разных доноров с целью снижения иммунологической нагрузки со стороны аллоантигенов каждого донора, а также минимизации вероятности одновременного отторжения всех трансплантированных клеток. Общее количество клеток в суспензии составляло $2,0\text{--}2,5 \times 10^8$. Соотношение клеток нервной ткани к клеткам печени было 10:1.

Три образца от каждого донора тестировали на инфицированность. Антитела к ВИЧ, вирусам гепатитов В и С, а также реакция Вассермана (RW) определяли параллельно в двух разных сертифицированных лабораториях. Кроме того, кровь донора тестировали методом ПЦР на наличие вируса герпеса (2 типа), вирусов гепатитов В и С, цитомегаловируса, а также ВИЧ.

Клиническое исследование проведено у 76 пациентов в возрасте 18–65 лет, поступивших в нейрореанимационное отделение МУЗ ГКБ № 34 в период с 2000 по 2005 г. в остром периоде ТЧМТ, в коме I–III степени. Тяжесть состояния пострадавших оценивалась по шкале ком Глазго (ШКГ) [2].

Критерии включения: уровень сознания менее 8 баллов по ШКГ на момент поступления в клинику; возраст пострадавших 18–65 лет; стабилизация витальных функций; выход из комы с признаками перехода в вегетативное состояние; письменное согласие ближайших родственников.

Критерии исключения: уровень сознания более 8 баллов по ШКГ; тяжелая сочетанная травма (скелетная, абдоминальная, торакальная); тяжелая комбинированная травма (отравление, переохлаждение); окклюзия ликворных путей; не устраненная компрессия головного мозга; интракраниальные и тяжелые экстракраниальные инфекции.

Исследуемая группа включала 38 пациентов (28 мужчин и 10 женщин). Средний возраст пациентов составил $37,7 \pm 1,8$ лет (18–63 года). В 23 случаях (60%) у пострадавших диагностировано диффузное аксональное повреждение (ДАП) головного мозга, сочетавшееся в 19 случаях (82%) с компрессией головного мозга внутримозговой гематомой. У остальных 15 пациентов (40%) имел место ушиб головного мозга тяжелой степени, сочетавшийся в 13 случаях (86%) с компрессией головного мозга внутримозговой гематомой. Более половины пострадавших (60%) поступили в состоянии комы II степени. В состоянии комы I степени поступило 16% пациентов, в состоянии комы III степени – 24%. Средний балл по ШКГ – $4,5 \pm 0,2$.

Группой сравнения являлись 38 пациентов с ТЧМТ (28 мужчин и 10 женщин) в возрасте $37,6 \pm 1,9$ лет (от 19 до 60 лет). Средний балл по ШКГ – $4,6 \pm 0,2$. Группа была сформирована по парному принципу. Пациенты обеих групп получали стандартное лечение в одно и то же время и в одинаковых условиях.

Для визуализации головного мозга у пациентов с ТЧМТ использован магнитный резонансный томограф (МРТ) «Tomikon» фирмы «Bruker» (Германия) с резистивным магнитом напряженностью магнитного поля 0,28Т. Мозговой кровотоком исследовали методом ультразвуковой транскраниальной доплерографии (ТКУЗДГ) на аппарате MultiDop-T DWL, Electronische Systeme GmbH (Германия). Биоэлектрическую активность головного мозга исследовали методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) на компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-1» фирмы «НейроСофт» (Россия).

Устранение компрессии головного мозга и проводимая интенсивная терапия позволила стабилизировать гемодинамические показатели и дыхание пациентов, однако их сознание не восстанавливалось в течение 2–6 нед., после чего у всех пациентов начиналась реинтеграция сознания с признаками формирования вегетативного состояния.

Показаниями к трансплантационному лечению являлись: 1) стойкая утрата сознания в течение 2–6 нед. и неэффективность традиционного лечения; 2) диффузные атрофические изменения белого и серого веществ головного мозга по данным МРТ; 3) признаки снижения функциональной активности мозга с выраженным угнетением или полным исчезновением α -ритма по данным ЭЭГ; 4) снижение линейной скорости мозгового кровотока в магистральных сосудах и выраженные нарушения ауторегуляции по данным ТКУЗДГ.

Введение клеточной суспензии проводилось в положении пациента на боку, под местным обезболиванием 2% раствором лидокаина (2 мл), путем прокола субарахноидального пространства в промежутке между остистыми отростками L₃–L₄ позвонков одноразовой иглой (фирма «Braun» (США). Извлекалось 5 мл спинномозговой жидкости пассивно и шприцем, через ту же иглу, вводилось 5 мл клеточной суспензии. В течение 24 часов пациенты находились в положении без поднятия головного конца кровати. Процедура повторялась через 10 сут. аналогичным способом.

Катамнез в группе исследования составил от 1,5 до 6 лет. Статистическая обработка результатов исследования проводилась по данным катамнеза 1,5 года (по максимальному количеству наблюдений за прошедший период).

Клиническая оценка результатов лечения проводилась на основе Индекса независимости в сфере повседневной жизнедеятельности Бартела (Barthel ADL Index) [3], шкалы Карновского (KPS) [4] и шкалы исходов Глазго (GOS) [5].

Для оценки влияния клеточной терапии на иммунологические показатели, исключив вероятные изменения, связанные с острым периодом ТЧМТ, проведено клиническое исследование у 34 пациентов (25 мужчин и 9 женщин) в возрасте 18–52 лет, получавших клеточную терапию по поводу последствий черепно-мозговой и позвоночно-спинномозговой травмы в клинике в период с 2002 по 2006 г. Средний возраст в группе составил $32 \pm 1,8$ лет.

Клеточную реактивность на антигены (донорские антигены и миелин) оценивали по торможению клеточной миграции в присутствии клеточных лизатов. Для этого использовали модифицированный метод учета реакции гиперчувствительности замедленного типа *in vitro*. Ядродержащие клетки периферической крови помещали по $2,0 \times 10^5$ в круглодонные лунки 96-луночного планшета BDSC (Великобритания) и культивировали 18 час. в среде RPMI 1640, содержащей 10% аутогенной плазмы, 10мМ HEPES, 4мМ L-глутамин, 5×10^5 М-меркаптоэтанол и антибиотики, в присутствии 10% лизата, полученного от донорских клеток (2×10^7 /мл) при температуре 37°C, в атмосфере с 5% CO₂. Далее не адгезировавшие к пластику клетки убирала посредством промывания лунок теплой (37°C) средой. Количество адгезировавшихся клеток определяли ранее

описанным методом по накоплению образующегося из (3-(4,5-диметилтиазол-2-у 1) 2,5-дифенил тетразолиум бромид) (МТТ) формаза. Все реагенты производства компании «Sigma» (США).

Уровни сывороточных антител к миелину, ДНК, кардиолипину, тиреоглобулину и микросомальной фракции тиреоцитов определяли с использованием реагентов и коммерческих тест наборов компании «Вектор-Бест» (Россия), согласно инструкциям производителя.

Исследования проводили в лаборатории Института клинической иммунологии СО РАМН.

Результаты и обсуждение

Синдром «пробуждения» и выхода пациентов из вегетативного состояния наступал в промежутке между 3 и 5 сут. после проведения клеточной трансплантации и начинался с появления фиксации взора на предмете, а затем, и слежения за движущимся объектом.

По прошествии 7–12 сут. после трансплантации появлялась возможность первого элементарного контакта с пациентами, выражавшегося в выполнении простейших команд.

Таблица 1. Динамика стволовых симптомов у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой до и после клеточной трансплантации

Стволовые симптомы	До трансплантации	Через 15 сут. после трансплантации
Нарушение частоты и ритма дыхания	24 (76%)	0
Снижение (отсутствие) глоточного рефлекса	38 (100%)	0
Экстрапирамидный тетрасиндром	29 (92%)	3 (8%)
Снижение (отсутствие) корнеальных рефлексов	38 (100%)	0
Снижение (отсутствие) фотореакции	24 (76%)	3 (8%)
Рефлекторный парез взора вверх	29 (92%)	4 (12%)
Окулоцефалический рефлекс:		
– отсутствие	6 (20%)	0
– неполный	21 (64%)	3 (8%)

Таблица 2. Сравнительная оценка динамики восстановления сознания и основных психических функций у пациентов с различной глубиной травматической комы после клеточной трансплантации (M±δ)

Показатель	Глубина комы на момент поступления			p
	Кома I	Кома II	Кома III	
Синдром «пробуждения» (сут. с момента клеточной трансплантации)	3,8±0,4	3,8±0,1	4,4±0,2	>0,05
Первый контакт с персоналом (сут. с момента клеточной трансплантации)	8,5±0,5	9±0,3	10,6±0,4	<0,05
Восстановление основных психических функций (сут. с момента клеточной трансплантации)	14,8±0,3	16,9±0,3	19,6±1	<0,01

К концу этого периода наблюдались признаки узнавания близких, выражающиеся в появлении лакримации и соответствующей мимике. Пациенты начинали понимать обращенную речь, что выражалось в выполнении простых команд, а также произносили первые слова.

По прошествии 15 сут. после нейротрансплантации у пациентов отмечалась отчетливая динамика стволовых симптомов (табл. 1).

Восстановление основных психических функций отмечалось через 15–24 сут. после проведения клеточной трансплантации. К концу этого периода пациенты хорошо вступали в контакт, понимая обращенную речь, значительно расширялся спектр выполняемых инструкций, восстанавливалась (частично или полностью) речевая функция.

В ходе исследования получены данные, показывающие, что при использовании клеточной терапии у пострадавших с нарушенным сознанием при ТЧМТ, сроки «пробуждения» последних не зависят от глубины коматозного состояния. Дальнейшие наблюдения показали статистически достоверную зависимость степени травматической комы и динамики восстановления психического статуса пострадавших (табл. 2).

Восстановление основных психических функций у пострадавших с глубиной комы I степени наблюдалось, в среднем, через 14,8±0,3 сут. после трансплантации. Пациенты в коме II степени, достигали того же уровня психического статуса, в среднем, через 16,9±0,3 сут. после трансплантации. Пострадавшие в коме III степени восстанавливали свои основные психические функции спустя, в среднем, 19,6±1 сут. после клеточной терапии, то есть, почти на 5 сут. позднее, чем пациенты в состоянии комы I степени (p<0,01).

Хороший исход соответствовал коду I по GOS, удовлетворительный – коду II. Хороший и удовлетворительный исходы мы объединили в группу благоприятных. Неудовлетворительный исход (код III, глубокая инвалидизация), код IV (вегетативный статус) и летальный исход (код V) мы объединили в группу неблагоприятных.

В группе исследования благоприятный исход был отмечен в 33 из 38 случаев (86,8%). Хороший исход отмечался в 18 (47%) случаях, а удовлетворительный – в 15 (40%). Неблагоприятный исход наблюдался в 5 (13,2%) случаях. Умерло 2 (5%) пациентов во время пребывания в клинике (и ни одного – за период наблюдения в течение 1,5 лет), а неудовлетворительный исход был отмечен еще у 3 (8%) пациентов (табл. 3).

В группе контроля благоприятный исход наблюдался в 15 из 38 случаев (39,5%). При этом весьма важно, что хороших исходов не наблюдалось совсем. Количество удовлетворительных исходов было аналогично таковому в группе исследования – 15 (40%) случаев. Неблагоприятные исходы наблюдались в 23 из 38 случаев (60,5%). Среди них 4 человека (10%) умерли в клинике и еще 3 (8%) – в течение последующих 1,5 лет. Неудовлетворительный исход отмечен в половине случаев (см. табл. 3).

Таблица 3. Исходы заболевания пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

Исход	Группа исследования (n=38)	Группа контроля (n=38)
Неблагоприятный	5 (13,2%)	23 (60,5%)
Летальный	2 (5%)	4 (10%)
Неудовлетворительный – в т. ч. смерть в течение 1,5 лет	3 (8%)	19 (50%)
	0	3 (8%)
Благоприятный	33 (86,8%)	15 (39,5%)
Удовлетворительный	15 (40%)	15 (40%)
Хороший	18 (47%)	0

Таким образом, обращает на себя внимание существенное, почти в 4 раза снижение числа неблагоприятных исходов после проведения клеточной терапии и хорошее восстановление почти у половины пациентов после ее применения.

Клеточная терапия также способствовала функциональной реабилитации пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Оценка функциональной реабилитации у пациентов с ТЧМТ в группах исследования и контроля по данным катамнеза 1,5 года (M±σ)

Показатель	Группа исследования (n=36)	Группа контроля (n=34)	p
Шкала Карновского (баллы)	75,8±3,9	39,0±4,3	<0,01
Индекс повседневной активности Бартела	89,1±4	39,5±7	<0,01
Шкала исходов Глазго			
– I класс	18 (50%)	0	<0,01
– II класс	15 (41,7%)	14 (41,2%)	<0,01
– III класс	3 (8,3%)	9 (26,5%)	<0,01
– IV класс	0	8 (23,5%)	<0,01
– V класс	0	3 (8,8%)	<0,01

Через 1,5 года после травмы качество жизни пациентов, оцененное по шкале Карновского, составляло в среднем 75,8±3,9 баллов в группе исследования против 39,0±4,3 баллов в группе контроля (p<0,01), оцененное по Индексу Бартела – 89,1±4 баллов в группе исследования против 39,5±7 баллов в группе контроля (p<0,01).

При МРТ исследовании существенных изменений мозгового вещества в период лечения отмечено не было. Однако через 1,0–1,5 года у всех больных с хорошим и удовлетворительным результатом атрофические изменения регрессировали практически полностью.

Таким образом, получены данные о статистически достоверном положительном влиянии клеточной трансплантации на качество функциональной реабилитации пациентов, находившихся в коматозном состоянии вследствие полученной ТЧМТ.

При исследовании гуморальной аутореактивности пациентов после проведения клеточной терапии, только у одного миграционная проба показала повышенную реактивность на миелин (табл. 5).

Таблица 5. Гуморальная аутореактивность пациентов после клеточной терапии

Аутоантиген	Кол-во обследованных пациентов	Кол-во про-реагировавших пациентов (%)
Миелин	34	1 (3%)
ДНК	34	0
Кардиолипид	34	0
Тиреоглобулин	34	0
Микросомальная фракция тиреоцитов	34	0

Эта реактивность не выявлялась в пролиферативной пробе и не ассоциировалась с развитием гуморального иммунного ответа. Таким образом, можно констатировать, что индукции системных патологических аутоиммунных реакций после клеточной терапии не зарегистрировано.

За весь период наблюдения каких-либо осложнений клеточной терапии выявлено не было.

На сегодняшний день уже имеются сообщения о положительном клиническом опыте применения клеточных технологий при лечении перинатальных повреждений головного мозга, геморрагических и ишемических инсультов [6–9]. Мы в своем арсенале имеем обнадеживающий опыт лечения последствий спинальной травмы [10–11]. Доказано, что незрелые нейральные клетки могут не только создавать микроокружение, благоприятное для аксонального роста, но и обеспечивать замещение поврежденных нейронов функционально полноценными клетками [8, 12]. Известен опыт использования клеточной терапии у 65 пациентов с последствиями боевой травмы головного мозга [13].

Включение в состав используемого трансплантата клеток печени, принадлежащих главным образом к кроветворным линиям дифференцировки, обосновывается имеющимися данными, указывающими на то, что: 1) кроветворные ткани содержат стволовые клетки, способные дифференцироваться в клетки, формирующие нервную ткань [14]; 2) способны вырабатывать медиаторы, поддерживающие рост и жизнеспособность различных клеток [8, 12]; 3) способны супрессировать иммунные клеточные реакции, которые могут быть направлены на отторжение трансплантированных клеток [15], 4) способны подавлять образование соединительнотканых рубцов [16, 17], которые являются препятствием для аксонального роста. Важно также заметить, что в кроветворной ткани присутствуют клетки-предшественницы эндотелиоцитов, которые способны обеспечивать неоваскуляризацию ишемизированных тканей организма [18].

Полученные нами результаты, по-видимому, связаны со способностью трансплантированных клеток «пробуждать» сознание пациентов и прерывать процессы, приводящие к развитию длительного вегетативного статуса. Поскольку эффект пробуждения наступает в течение первой недели, он в большей степени может быть связан с дистанционным триггерным влиянием донорских клеток и продуктов их распада, содержащих комплекс биостимуляторов, на восходящую активирующую ретикулярную систему, а не с их непосредственным участием в формировании новых нейральных связей. Комплексность, сбалансированность, длительность и непрерывность такого влияния могут являться

важными составляющими лечебного действия трансплантированных клеток.

В нашей работе приводятся данные об эффективном применении клеточной технологии в остром, наиболее критическом для пациента периоде ТЧМТ. Однако окончательные выводы в отношении эффективности клеточной терапии и ее места в системе комплексной реанимации и реабилитации пациентов с ТЧМТ делать преждевременно. Очевидна необходимость проведения расширенных исследований по единой программе с вовлечением нескольких специализированных центров.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Seledtsov V.I., Avdeev I.V., Morenkov A.V. et al. Antiproliferative effect of bone marrow cells on leukemic cells. *Immunobiology* 1995; 192: 205–17.
2. Teasdale G., Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical Scale. *Lancet* 1974; 2: 81–4.
3. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md. Med. J.* 1965; 14: 61–5.
4. Karnofsky D., Burchard J. In the Clinical evolution of chemotherapeutic agents in cancer. Eds. C.M. Macleod. New York: Columbia University Press; 1949.
5. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480.
6. Брюховецкий В.А. Трансплантация нервных клеток и тканевая инженерия мозга при нервных болезнях. М.: ЗАО «Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НейроВита»; 2003.
7. Волошин П.В., Грищенко В.И., Черненко В.Г. и др. Предварительная оценка результатов метода трансплантации эмбриональных тканей в неврологии. *Бюл. эксп. биол. мед.* 1998; 126 (Прилож. 1): 78–80.
8. Семченко В.В., Еринев С.И., Степанов С.С., Сергиенко Г.Г. Трансплантация незрелой нервной ткани в экспериментальной и клинической неврологии. Омск: ГУИПП Омский дом печати; 2000. 340.
9. Шумаков В.И., Козин С.М., Брюховецкий А.С., Чехонин В.Н. Особенности раннего периода и осложнения при эндолумбальной трансфузии клеток эмбриональной нервной ткани. *Бюл. эксп. биол. мед.* 1998; 126 (Прилож. 1): 72–7.

Выводы

1. Использование клеточной терапии в системе интенсивного лечения ТЧМТ обеспечивает раннее и стойкое восстановление сознания.
2. Применение клеточной терапии в остром периоде ТЧМТ позволяет существенно сократить уровень инвалидизации пациентов.
3. Необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований для оценки перспектив внедрения клеточных технологий в ургентную нейрохирургическую практику.

10. Рабинович С.С., Селедцов В.И., Повещенко О.В. и др. Трансплантация стволовых кроветворных клеток в лечении спинномозговой травмы. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2003; 2: 121–6.
11. Rabinovich S.S., Seledtsov V.I., Poveshchenko O.V. et al. Transplantation treatment of spinal cord injury patients. *Biomed. Pharmacother.* 2003; 57: 428–33.
12. Fawcett J.W. Spinal cord repair: from experimental models to human application. *Spinal Cord* 1998; 36: 811–7.
13. Гайдар Б.В., Брюховецкий А.С., Шумаков В.И. Результаты и перспективы применения трансплантации клеток нервной ткани человека при боевой травме мозга. *Бюл. эксп. биол. мед.* 1998; 126 (Прилож. 1): 133–4.
14. Eglitis M.A., Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *PNAS USA* 1997; 94: 4080–5.
15. Seledtsov V.I., Taraban V.Y., Seledtsova G.V. et al. Tumor growth inhibitory and natural suppressor activities of murine bone marrow cells: a comparative. *Cellular Immunology* 1997; 82: 12–9.
16. Викторов И.В., Сухих Г.Т. Медико-биологические аспекты применения стволовых клеток. *Вестник РАМН* 2002; 4: 24–30.
17. Моисеев А.Я., Самарин Д.М., Кустов С.М. и др. Опыт применения трансплантационной фетальной терапии в гинекологической практике при лечении рубцово-спаечных процессов. *Бюл. эксп. биол. мед.* 1998; 126 (Прилож. 1): 129–30.
18. Murohara T., Ikeda H., Duan J. et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 1527–36.

Поступила 03.06.2008

КОММЕНТАРИЙ



А.С. Брюховецкий
доктор медицинских наук
профессор
заведующий кафедрой клеточной восстановительной
медицины ГОУП ВПО РГМУ
(Москва)

Сегодня в стране идет резкая волна осуждения данных исследований, поднятая в свое время (в 2001 г.) в прессе и телевидении группой российских академиков и поддержанная Росздравнадзором, серией карательных мер, позволивших на корню пресечь все исследовательские работы в данном направлении. И это счастье, что в регионах нашей страны есть еще Ученый Совет и Этический комитет государственного научного учреждения осмелившиеся перечить чиновникам из Росздравнадзора и не боящиеся быть преданным анафеме и суду ведущими специалистами данного ведомства.

Авторы статьи хорошо известные ученые в области применения новых клеточных технологий, которые идут

своим независимым путем в этой очень сложной и неоднозначной области клеточной медицины, несмотря на все трудности которые им приходится преодолевать. Это достойно уважения и внимания к их труду. Опыт работы этого коллектива ученых в области лечения нейротравм клеточными технологиями составляет около 10–15 лет (судя по публикациям). На протяжении всего этого времени данный коллектив ученых сформировал свою научно-практическую методологию и свой авторский дизайн экспериментальных и клинических протоколов применения фетальных клеточных препаратов при заболеваниях и повреждениях центральной нервной системы (ЦНС). Несмотря на весь негатив и отрицание отечественной

нейрохирургической общественностью таких работ, считаю их работу крайне важной, практически значимой и социально необходимой.

Считаю несколько неточным и не корректным предложением авторским коллективом название статьи: «Результаты клеточной терапии, примененной в системе интенсивного лечения травматических ком». Клеточные технологии еще долго не будут входить в систему интенсивной терапии критических состояний. Их роль, целесообразность и место еще требуют своего уточнения в комплексном лечении многих заболеваний и повреждений человека, в том числе тяжелых нейротравм, сопровождающихся критическими состояниями.

Актуальность статьи не вызывает сомнения и продиктована жизнью. Однако вступление к статье не обосновывает причину использования именно фетального материала в лечении данного контингента пациентов, не отражает новизны разработанного авторами подхода. Авторы, почему-то, уходят в анализ патогенеза травматической комы и сводят полученные результаты «к поиску методов стимуляции специфичных структур мозга с целью восстановления их активирующих влияний». В то же время цель работы очень конкретная и точно отражает суть исследований.

Очень много вопросов возникает по подготовке клеточных препаратов используемых авторами для трансплантации. В статье не представлено объяснение, почему для исследований были взяты ткани плода на поздних сроках гестации (16–22 нед.), а не использован стандартный абортивный материал после медицинского прерывания беременности (8–12 нед.). Это заостряет и без того сложные морально-этические вопросы вокруг данной проблемы. Почему авторы отказались от культивирования клеточного материала и выделения определенного пула и (или) нескольких популяций клеток? Получается, что невозможно определить, какими же клетками лечились данные больными. Авторы не проводили стандартизацию, паспортизацию и сертификацию используемого клеточного препарата. Пациентам вводился микст из клеток мозгового пузыря и микст клеток зачатка печени в соотношении 10:1. Вдобавок этот субстрат смешивался с еще двумя аналогичными субстратами – получался супермикст, который практически нельзя воспроизвести повторно, так как каждый раз он будет разный. Возможно, в этом и кроется основная формула успеха авторов. Кроме того, представляется, что батарея тестов, использованная для оценки инфицированности донорского материала, очень слабая и не может соответствовать объективной оценке безопасности трансплантируемых клеток.

Вызывают определенное непонимание формулировка показаний к трансплантационному лечению. Неэффективность традиционного лечения в течение 2–6 нед., «сопровождающаяся стойкой утратой сознания» вполне закономерная в этот период и обусловлена отеком и набуханием головного мозга. Эти процессы сопровождаются в данный период бурным распадом и лизисом поврежденной мозговой ткани, образованием и напряженности

нейроспецифических белков и антител к ним в ликворе и мозге, диффузным воспалительным процессом в контузионных очагах мозга. В этой связи данный период очень опасен для проведения клеточной терапии. Это равносильно «подбрасыванию дров в огонь». В зоны распада мозговой ткани добавляются дополнительные нейроспецифические антигены и антитела к ним. Этот иммунный конфликт происходит за гематоэнцефалическим барьером и в крови отголоски этого конфликта будут гораздо позже, а может быть вообще не манифестируют. В этой связи мониторинг «системных патологических аутоиммунных процессов» в периферической крови, проведенный авторами, очень условен и необъективен, несмотря на серьезный иммунологический планшет, использованный авторами. Необходимо исследовать нейроспецифические протеины и антитела к ним в ликворе и крови, что позволит оценить состояние гематоэнцефалического барьера и мониторировать формирование аутоиммунного процесса в мозге. К сожалению, это системная ошибка допускаемая исследователями из разных стран (Китай, Южная Корея и т.д.) о чем говорилось на 1–м Международном конгрессе по травме спинного мозга в Гонконге в 2005 г.

Данная статья раскрывает реальные достижения авторов в лечении крайне тяжелого контингента пациентов с тяжелой травмой головного мозга. Полученные клинические результаты по снижению смертности и инвалидности достойны уважения. Думаю, что не каждый отечественный и зарубежный нейрохирургический научно-исследовательский институт и нейрохирургическая клиника сможет представить подобную статистику экспериментального высокотехнологичного лечения критических состояний после повреждения головного мозга.

Весьма спорна с позиций неврологии и психиатрии концепция авторов о том, что «трансплантированные клетки имеют способность пробуждать сознание пациентов» и «прерывать процессы, приводящие к длительному вегетативному статусу». Где сознание и где клетки? Мы говорим о разных информационных уровнях функционирования человека. Надо быть очень осторожным и корректным в выборе слов и формулировок, касающихся такой сложной темы.

Но остается не решенным главный вопрос: а что-же со всем этим делать? Ответ очевиден и его пытаются дать авторы данной статьи. Возможно интеграция значительного количества ученых на этом направлении в рамках целевой государственной программы, которая позволит начать новую эру развития этих важных технологий. Несомненно, у них есть будущее. Несомненно, они требуют тщательной разработки и больших материальных вложений. Нужно строго определить показания к их применению и жестко регламентировать возможности их применения. И если на то будет божья воля, благосклонность Росздравнадзора и, конечно, Экспертного Совета по развитию и внедрению клеточных технологий Минздравсоцразвития РФ, эти технологии получат государственную поддержку и свое гражданство в России.