

ПРИМЕНЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ СУСПЕНЗИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АУТОИММУННЫМ АКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ

Смикодуб А.И.

Клиника клеточной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев
Центр эмбриональных тканей "ЕмСелл", г. Киев

Ключевые слова: хронический аутоиммунный активный гепатит, эмбриональные клеточные суспензии, гемопоэтические стволовые клетки.

В клинике клеточной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, с 1994 года проводятся клинические исследования по использованию эмбриональных стволовых клеток при лечении ряда аутоиммунных заболеваний. Разработан метод лечения пациентов с сахарным диабетом I типа, имеется положительный опыт лечения аутоиммунных поражений кишечника, мозга, соединительной ткани [2, 3, 10].

Хронический аутоиммунный активный гепатит – это длительно текущий процесс, который характеризуется непрерывным печеночноклеточным некрозом, воспалением и обычно сопровождается развитием соединительной ткани, обуславливает развитие цирроза и стойкой печеночной недостаточности. О наличии аутоиммунного процесса свидетельствует частое обнаруживание циркулирующих аутоантител (антинуклеарных, антимитохондриальных, антигладкомышечных, антитиреоидных и др.), ревматоидного фактора, гиперглобулинемия, перестройка клеточного иммунитета за счет снижения количества Т-лимфоцитов, преобладания Т-хелперной активности и дефекта Т-супрессоров, высокая вероятность сочетания с другими аутоиммунными нарушениями, такими, как ревматоидный артрит, язвенный колит, сахарный диабет, ассоциация заболевания с локусами гистосовместимости HLA-B1, -B8, -DRw3 и -DRw4, улучшение состояния больного при лечении с применением глюкокортикоидов и иммунодепрессантов, в частности азотиоприна. То, что хронический активный гепатит (ХАГ) – очень тяжелое заболевание, подтверждается данными: летальность составляет до 40% в первые 6 месяцев течения процесса [7].

Эмбриональные клеточные суспензии (ЭКС), приготовленные из печени или селезенки, содержат значительное количество (до 5-7 %) стволовых клеток эмбрионального гемопоэза и не вызывают иммунного ответа ввиду более поздней экспрессии главных антигенов гистосовместимости. При трансплантации клеток не возникает реакция "трансплантат против хозяина", так как эмбриональная печень содержит незначительное количество зрелых Т-лимфоцитов. Кроме того, аллогенные клетки донора и реципиента находятся в состоянии иммунологической толерантности [6, 9].

Трансплантированные в организм реципиента эмбриональные стволовые клетки распределяются, размножаются и возобновляют утраченные функции тканей: реконструируют иммунную систему, восстанавливают кроветворение, приостанавливают развитие аутоиммунного воспалительного процесса, обладают трофическим действием [9].

Введенные клетки постоянно вырабатывают биологически активные вещества: интерлейкины, интерфероны, медиаторы, факторы роста клеток крови, нервов, сосудов и т.д. [10].

Материалы и методы. Клеточные суспензии из эмбриональной печени готовили в стерильных условиях бокса по стандартной методике, включающей следующие этапы: выделение эмбриональной печени, гомогенизация, фильтрация через фильтры для переливания крови и иглы уменьшающегося диаметра. В качестве криопротектора использовали 5% ДМСО (диметилсульфоксид). Клеточные суспензии разливали в полиэтиленовые контейнеры объемом от 0,5 до 1,5 мл. Контейнеры с суспензией замораживали до -196°C по программе в камере программного замораживателя Kryo10 (Messer Griesheim GmbH). Криоконсервированные суспензии хранили в банке эмбриональных тканей в жидком азоте при температуре -196°C. После приготовления клеточной суспензии определяли количество ядросодержащих клеток в 1 мл.

Суспензия проходила двойной бактериальный и вирусологический контроль: один – выпускающей биотехнологической лаборатории, другой – государственный. Пренатальная диагностика включала в себя исследования на наличие сифилиса, ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита В и С. Проводили исследования содержания контейнеров на бактериальную стерильность. Фетальная диагностика включала исследования на наличие ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита В и С, цитомегаловируса, вируса краснухи, герпеса и токсоплазмоза. Кровь доноров исследовалась также на ВИЧ-инфекцию через 90 дней после проведенной операции прерывания беременности.

Для трансплантации отбирали клеточные суспензии 5-8 недель гестации, с количеством клеток от 5 до 90×10^6 в 1 мл, в объеме от 1 до 4,5 мл. Клеточную суспензию размораживали непосредственно перед введением в два этапа: вначале контейнер с материалом помещали в водяную баню с температурой 40°C до появления жидкой фазы в контейнере, затем при комнатной температуре материал размораживался окончательно. Размороженную взвесь клеток вводили внутривенно капельно однократно через систему для переливания крови в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия со скоростью 30-40 капель в минуту. Предварительно проводили премедикацию – внутривенно струйно димедрол и преднизолон в возрастных дозировках [1, 2].

Спектрофотометрически определялись активность ферментов, индикаторов цитолитического синдрома, аспаратаминотрансферазы (АсАТ, 2.6.1.1), аланинаминотрансферазы (АлАТ, 2.6.1.2), γ -глутамилтрансферазы (ГГТФ, 2.3.2.2), тимоловероналовая проба проводилась по Маклагану, билирубин крови – по Ендрассику, другие показатели – общепринятыми клиническими методами. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов, а также антител к гладкой мускулатуре проводилось с помощью непрямого иммунофлюоресцентного теста с панелями моноклональных антител серии Leu (Becton Dickinson) на лазерном точном цитофлуориметре Facstar Plus (Becton Dickinson).

Обработку данных проводили с помощью статистического пакета CSS. Достоверность оценивалась по критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$. В качестве показателей нормы иммунологического анализа использовались результаты обследования здоровых людей.

Под наблюдением находились 7 пациентов с хроническим активным гепатитом. В клинику клеточной терапии они обратились через 5-14 месяцев от начала заболевания. У всех пациентов процесс оценивался как активный; у 3 пациентов он был выраженный, у 4 – умеренный.

Отсутствие маркеров вирусного гепатита, высокий иммунорегуляторный индекс и присутствие антител к гладкой мускулатуре у всех больных позволили говорить об аутоиммунном гепатите.

Общими признаками заболевания для всех наблюдаемых были потеря в весе 8-14% от показателей нормы, резко выраженная слабость, снижение аппетита, желтуха, субфебрильная лихорадка, кожный зуд. У двух пациентов отмечено появление васкулитной сыпи. У одного болезнь сочеталась с неспецифическим язвенным колитом (резко выражена реакция на наличие антигладкомышечных антител). У 3 больных проявились признаки системного остеопороза, кальциноза крупных артерий, хрящей, каменная болезнь. У всех пациентов наблюдались проявления гепатомегалии, у одного – сочетание гепатомегалии и спленомегалии с явлениями гиперспленизма (анемия, тромбоцитопения). У 4 пациентов обострился астеноневротический синдром, у других – отмечены явления соматогенной депрессии.

5 пациентов длительно принимали глюкокортикоиды в дозах 25-40 мг эквивалентно преднизолону. Двум пациентам были проведены курсы лечения азатиоприном без видимого улучшения. Всем пациентам в течение 4-6 недель перед трансплантацией проводилась дезинтоксикационная терапия и был назначен преднизолон в

дозе 15-25 мг с целью проведения противовоспалительной терапии и кондиционирования. Как правило, лечение проводилось вне Клиники клеточной терапии. ЭКС вводились внутривенно, однократно пяти пациентам, двум пациентам – двукратно.

Результаты. После трансплантации ЭКС у всех пациентов наблюдали проявления синдрома раннего посттрансплантационного улучшения, а также синдрома психофункциональных изменений [5, 8]. Уже через 8-12 часов больные заявили об улучшении общего самочувствия, уменьшении слабости, потливости, падении температуры, улучшении аппетита. Многие указывали на улучшение сна и нормализацию его формулы. Из симптомов психофункционального состояния можно отметить улучшение эмоционального статуса, уменьшение чувства тревоги, страха, усиление веры в выздоровление. Клинические проявления этих синдромов были выражены в течение первого месяца посттрансплантационного периода и сохранялись на протяжении всего периода затухающего обострения.

В посттрансплантационном периоде мы наблюдали изменения показателей клеточного иммунитета, свидетельствующие о положительной динамике: увеличение общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов и нормализацию соотношения субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров (табл. 1, рис. 1).

Абсолютное количество лимфоцитов через 2 недели после трансплантации и до конца срока наблюдения увеличилось по сравнению с исходным уровнем на 30-50%.

При поступлении в клинику содержание всех анализируемых субпопуляций лимфоцитов было достоверно ниже уровня в группе здоровых. Так, количество Т-лимфоцитов (CD3+) было снижено в 5,2 раза, CD4+-лимфоцитов – в 2,6 раза, количество лимфоцитов CD8+ – в 2,9 раза ниже по сравнению с контролем. Перед трансплантацией эти показатели (лимфоциты CD3+, CD4+ и CD8+)

Таблица 1. Иммунологические исследования крови пациентов с хроническим активным гепатитом, которым была проведена трансплантация ЭКС

Показатели	Нормативные данные	Сроки наблюдений					
		При поступлении	Перед трансплантацией	Через 2 недели	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 12 месяцев
		n=7	n=7	n=7	n=7	n=6	n=6
	x10 ⁹ /л	x10 ⁹ /л	x10 ⁹ /л	x10 ⁹ /л	x10 ⁹ /л	x10 ⁹ /л	x10 ⁹ /л
Лейкоциты, x10 ⁹ /л		10,5 ± 1,2	9,5 ± 1,3	6,5 ± 0,6	5,3 ± 1,2	5,4 ± 2,1	4,6 ± 1,7*
Кол-во лимфоцитов, %		12 ± 4	12 ± 5	22 ± 9	31 ± 9	26 ± 8	31 ± 9
Абсолютное кол-во лимфоцитов		1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,6 ± 0,7*
Т-лимфоциты (CD3+)	1,35 ± 0,02	0,26 ± 0,04†	0,28 ± 0,05†	0,83 ± 0,13†*	0,72 ± 0,16††	1,2 ± 0,30*	1,1 ± 0,18*
Т-хелперы (CD4+)	0,86 ± 0,01	0,33 ± 0,11†	0,43 ± 0,12†	0,57 ± 0,11†	0,49 ± 0,15†	0,72 ± 0,13	0,66 ± 0,2
Т-супрессоры /CD8+	0,52 ± 0,01	0,18 ± 0,04†	0,12 ± 0,04†	0,44 ± 0,16	0,37 ± 0,13	0,62 ± 0,2*	0,68 ± 0,2*
NK - натуральные киллеры (CD16+)	0,39 ± 0,01†	0,25 ± 0,04†	0,21 ± 0,04	0,31 ± 0,12	0,28 ± 0,07	0,34 ± 0,15	0,37 ± 0,14
Хелперно-супрессорное отношение (CD4+/CD8+)	1,34 ± 0,02	1,86 ± 0,30†	3,6 ± 0,7	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3	2,3 ± 0,6	1,0 ± 0,3
В-лимфоциты (CD19+)	0,21 ± 0,08	0,09 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,28 ± 0,03*	0,22 ± 0,07	0,23 ± 0,07	0,29 ± 0,02*

Примечание: * – $p < 0,05$, по сравнению с исходным уровнем (до трансплантации),
† – $p < 0,05$, в сравнении с уровнем в группе здоровых.

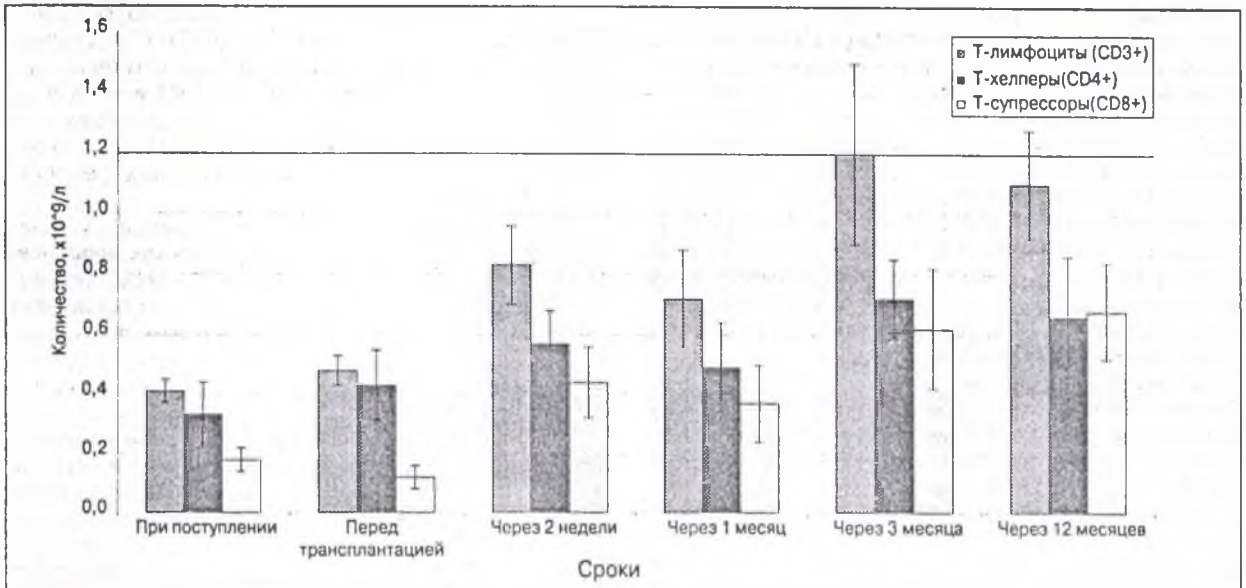


Рисунок 1. Иммунологические показатели крови у пациентов с хроническим активным гепатитом

были соответственно в 4,8, в 2,0 и 4,3 раза меньше в сравнении с группой контроля.

В посттрансплантационном периоде уже через 2 недели среднее количество лимфоцитов CD3+ возросло на 73% ($p < 0,05$), CD4+-лимфоцитов – на 33%, CD8+-лимфоцитов – в 3,7 раза ($p < 0,05$). Особенно важно изменение последнего показателя, так как многие исследователи считают, что именно уменьшение количества T-супрессоров является причиной незаконченного воспалительного процесса иммунного типа. В то же время, анализируемые показатели в эти сроки оставались ниже аналогичных показателей у здоровых людей, соответственно на 39% ($p < 0,05$), 34% ($p < 0,05$) и 15%. К концу 1 месяца эти показатели несколько уменьшились, но по-прежнему сохранялось увеличение по сравнению с предтрансплантационным уровнем количества лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+ на 50% ($p < 0,05$), на 14% и в 3,1 раза соответственно. Указанные показатели были ниже показателей здоровых людей соответственно на 47%, 43% и 29%. В эти сроки появились первые признаки уменьшения активности воспалительного процесса, проявлений желтушного синдрома и холемии. Уже через месяц после трансплантации можно было говорить о положительной динамике в лечении пациентов. Пребывание пациентов в клинике составило $28 \pm 1,6$ дней.

Через 3 месяца после трансплантации увеличение среднего количества лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+ по сравнению с предтрансплантационным уровнем стало еще более выраженным: соответственно в 2,5 раза ($p < 0,05$), в 1,7 раза и в 5,2 раза ($p < 0,05$), исчезла статистически достоверная разница с группой здоровых.

Среднее количество лимфоцитов CD3+, CD4+ по сравнению с показателями в группе здоровых стало соответственно на 11%, 16% меньше и лимфоцитов CD8+ – на 19% больше.

По истечении года показатели клеточного иммунитета изменились незначительно: количество лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+ в сравнении с началом лечения стало выше соответственно в 2,3 раза ($p < 0,05$), в 1,5 раза и в 5,7 раза ($p < 0,05$). По сравнению с показателями здоровых среднее количество лимфоцитов CD3+ и CD4+ осталось соответственно на 19% и 23% меньше, а количество лимфоцитов CD8+ возросло на 31%. Разница с группой здо-

ровых была недостоверна для лимфоцитов с маркерами CD3+ и CD4+, и достоверно выше для лимфоцитов CD8+.

Иммунорегуляторный индекс (соотношение лимфоцитов CD4+/CD8+) отражал наблюдаемые изменения их абсолютных количеств. Мы отметили его снижение после трансплантации в сравнении с исходным уровнем в 1,5-3 раза на протяжении всего срока исследования.

Количество NK-клеток (CD16+) возросло в посттрансплантационном периоде. Максимальное их содержание наблюдалось в конце года наблюдения (увеличилось на 76% по сравнению с уровнем до трансплантации).

Количество B-лимфоцитов (маркер CD19+) также возросло в течение срока наблюдения в 2,0-2,6 раза.

Показатели активности мезенхимально-воспалительного синдрома – C-реактивный протеин, серомукоиды, белок и белковые фракции начали изменяться уже к концу 2-й недели.

Вначале содержание серомукоидов в крови через 2 недели несколько возросло (на 13%), что было связано с нарастанием декомпозиций основного вещества соединительной ткани, в дальнейшем их концентрация уменьшилась до показателей нормы. Увеличение серомукоидов крови связано с активацией воспалительного процесса перед его завершением.

Снизилась концентрация C-реактивного протеина. Начиная с 1 месяца после трансплантации, реакция преципитации из положительной стала слабopоложительной. В дальнейшем этот показатель персистировал и был чаще слабopоложительным, чем отрицательным (наблюдение на протяжении 2-7 лет).

Исследование концентрации белка и белковых фракций крови показало постепенное снижение количества белка, увеличение содержания альбуминов и снижение доли глобулинов, особенно β - и γ -фракций. Белковый коэффициент к сроку 12 мес. увеличился в среднем в 1,8 раза по сравнению с уровнем до трансплантации. Тимоловая проба за время наблюдения уменьшилась в 3 раза, но через 12 мес. еще оставалась в 1,5 раза выше верхней границы нормы.

Содержание билирубина при госпитализации составило: общего билирубина – 224 ± 78 ммоль/л, непрямого билирубина – 161 ± 53 ммоль/л и прямого – 61 ± 21 ммоль/л, то есть превышало верхнюю границы нормы в

13,1 раза, в 11,8 раза и в 17,9 раза соответственно (табл. 2, рис. 2). Перед трансплантацией эти показатели стали ниже и превышали верхнюю границу нормы соответственно в 10,1, 10,3 и 9,4 раза. Через 2 недели после проведения трансплантации отметили достоверное снижение уровня общего, непрямого и прямого билирубина соответственно на 68%, 77% и 19%. В последующем наблюдалось постепенное снижение содержания билирубина. Нормализация уровня прямого билирубина отмечалась в срок 3 месяца и оставалась в пределах нормы в течение последующего наблюдения, а уровень общего и непрямого билирубина в этот же период был выше верхних границ нормы соответственно на 18% и 33%. На таком же уровне эти показатели оставались до конца срока исследования.

Показатели трансаминазной активности (средние уровни АлАТ, АсАт и γ -ГТФ) при поступлении были соответственно в 11,0, 5,4 и 6,4 раза выше верхних границ нормы, а до трансплантации – выше соответственно в 10,6, 4,9 и 5,8 раза (табл. 2, рис. 3).

Через 2 недели после трансплантации мы наблюдали повышение активности АлАТ, АсАт и γ -ГТФ на 62%, 22% и 44% соответственно. Это явление не вызвало нашего беспокойства, так как усиление активности ферментов крови при применении ЭКС мы уже наблюдали при других заболеваниях, например мышечной дистрофии Дюшенна, хроническом вирусном гепатите, хроническом панкреатите [4, 5]. Мы считаем, что это связано с явлениями апоптоза уже поврежденных клеток. Этот процесс носит фазовый характер – за повышением активности трансаминаз следует ее снижение и нормали-

зация показателей. Уже через 1 месяц после трансплантации средние уровни трансаминаз опустились ниже уровня до трансплантации (соответственно на 59%, 67% и 18%). Через 3 месяца АлАТ снизился до нормального уровня, АсАт и γ -ГТФ превышали верхнюю границу нормы на 6% и 104% соответственно, а через 12 месяцев наблюдалась нормализация всех трех показателей (табл. 2, рис. 3).

У 4 пациентов была достигнута ремиссия, у одного пациента ремиссия расценивалась как неполная, ввиду оставшейся незначительной активности воспалительного процесса. Двум пациентам после двух месяцев наблюдения были проведены повторные трансплантации ЭКС того же генетического происхождения, и в результате также была достигнута ремиссия заболеваний.

У пациентов с явлениями васкулитной сыпи по типу капилляротоксикоза в посттрансплантационном периоде не было свежих подсыпаний, а имевшиеся кровоизлияния быстро перешли в очаги гиперпигментации.

Необходимо отметить, что у пациента с хроническим активным гепатитом, протекающим с гепатолиенальным синдромом и явлениями гиперспленизма, не удалось с первого раза уменьшить активность воспалительного процесса, восстановить показатели клеточного иммунитета, а также количество эритроцитов и тромбоцитов. В течение месяца была усилена терапия преднизолоном до 25 мг в сутки, затем проведена повторная трансплантация ЭКС того же образца, который был введен в первый раз. Положительная клиническая и лабораторная динамика наблюдалась по тем же описанным уже законо-

Таблица 2. Биохимическое исследование крови пациентов с хроническим активным гепатитом, которым была проведена трансплантация ЭКС

Показатели	Нормативные данные	Сроки наблюдений					
		При поступлении	Перед трансплантацией	Через 2 недели	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 12 месяцев
		n=7	n=7	n=7	n=7	n=6	n=6
Билирубин общий, ммоль/л	3,4 - 17,1	224 ± 78	172 ± 52	55 ± 17	26 ± 6*	20 ± 5*	21,4 ± 3,2*
Билирубин непрямо́й, ммоль/л	3,4 - 13,7	161 ± 53	141 ± 36	33 ± 17	16 ± 4	21 ± 4*	22 ± 3*
Билирубин прямо́й, ммоль/л	0 - 3,4	61 ± 21	32 ± 17	26 ± 12*	8 ± 3*	2 ± 1,2*	0,5 ± 0,2*
АЛТ, ммоль/с*л	28 - 190	2095 ± 477	2022 ± 379	3283 ± 510	820 ± 180*	201 ± 51*	62 ± 34*
АСТ, ммоль/с*л	28 - 190	1022 ± 358	922 ± 286	1121 ± 478	302 ± 144 *	128 ± 45*	84 ± 21*
ГТТФ, ммоль/с*л	250 - 1767	11274 ± 2690	10296 ± 3068	14780 ± 4240	8406 ± 2217	3597 ± 1709	1014 ± 223*
Тимоловая проба, ед.	0 - 4	17 ± 4	18 ± 3	17 ± 4,1	11,2 ± 3,6	8 ± 5,0	6 ± 1,7*
Общий белок, г/л	65 - 85	72 ± 19	73 ± 17	71 ± 16	60 ± 13	65 ± 17	67 ± 11
Альбумины, %	50 - 70	31 ± 6	34 ± 7	47 ± 9	50 ± 20 *	48 ± 15	49 ± 13
Глобулины, %		69 ± 7	66 ± 10	54 ± 11	47 ± 11	53 ± 14	48 ± 12
Альфа 1, %	3 - 6	8 ± 3	7 ± 2	3 ± 2	6 ± 3	6 ± 3	5 ± 3
Альфа 2, %	9 - 15	11 ± 6	13 ± 6	11 ± 5	13 ± 5	11 ± 4	11 ± 6
Бета, %	8 - 18	23 ± 8	17 ± 6	15 ± 7	19 ± 7	16 ± 4	14 ± 6
Гамма, %	15 - 25	32 ± 11	31 ± 12	25 ± 7	24 ± 8	28 ± 6	22 ± 6
Белковый коэффициент	1,2 - 2,0	0,49 ± 0,15	0,55 ± 0,17	0,77 ± 0,12	1,04 ± 0,31	0,90 ± 0,30	1,01 ± 0,26
Серомукоиды, ммоль/л.	2,0 - 2,33	3,1 ± 1,5	3,1 ± 1,8	3,5 ± 2,2	1,7 ± 0,6	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,4
CRP		2 - 3+	2 - 3+	1 - 2+	1+	1+	1+

Примечание: * – $p < 0,05$, в сравнении с исходным уровнем (до трансплантации).

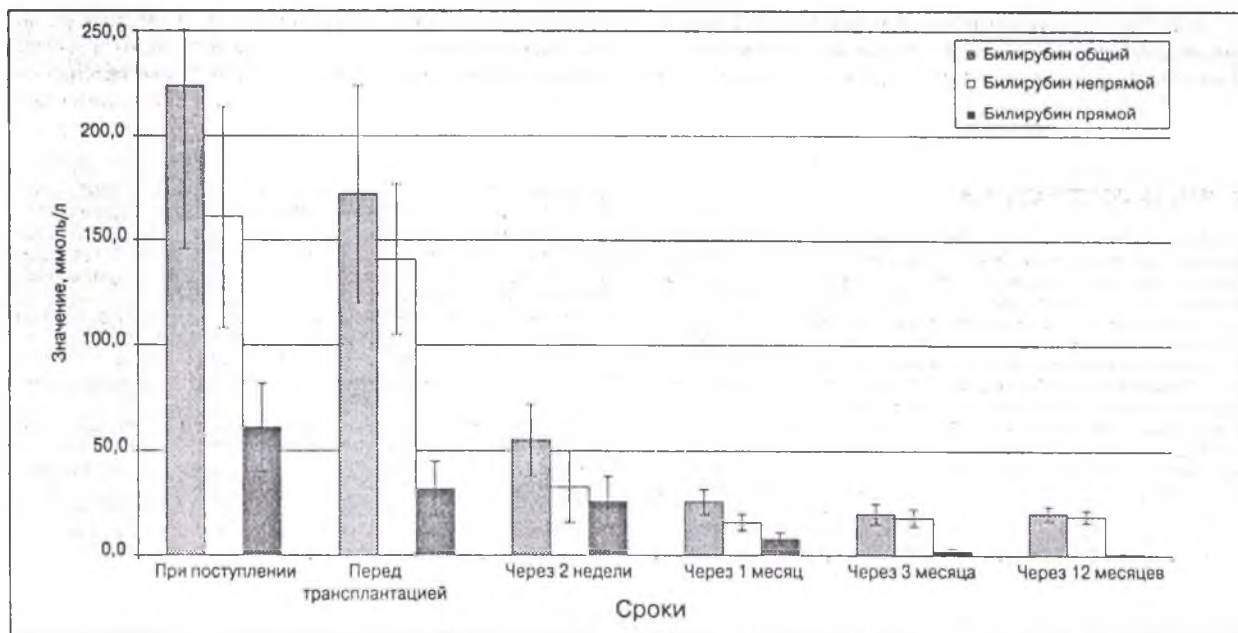


Рисунок 2. Содержание билирубина крови у пациентов с хроническим активным гепатитом

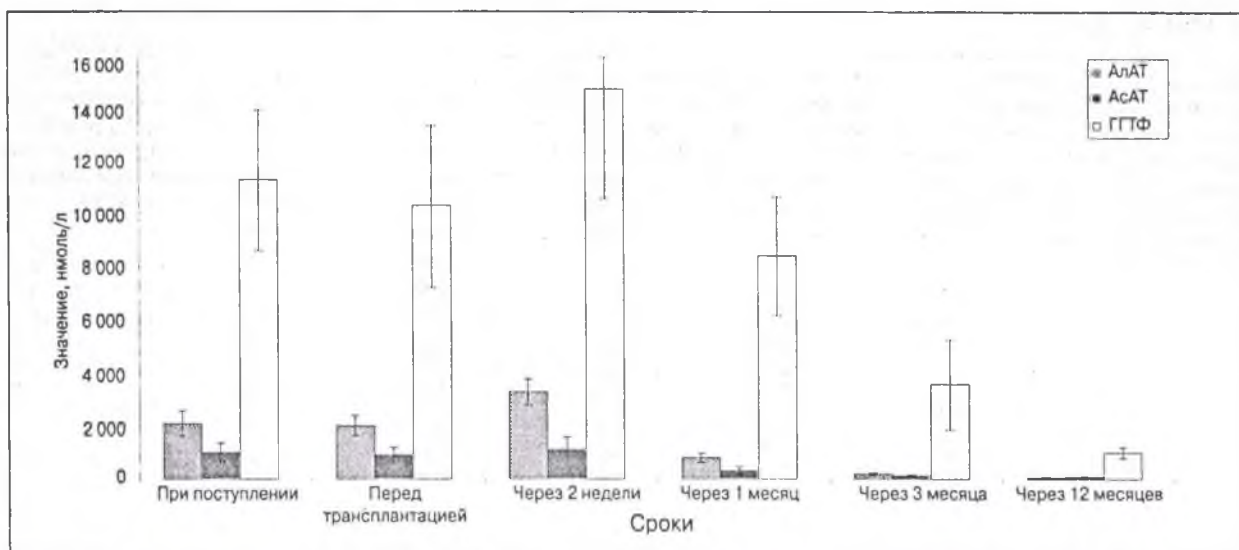


Рисунок 3. Трансаминазная активность крови у пациентов с хроническим активным гепатитом

мерностям. Количество тромбоцитов возросло до показателей нормы приблизительно через 5 недель после трансплантации. Анемия из средней степени тяжести (исходно 2,4 Т/л эритроцитов и 90 г/л гемоглобин) перешла в анемию легкой степени и оставалась на протяжении нескольких лет. Уменьшения размеров печени и селезенки отмечено не было.

У всех пациентов значительно уменьшились проявления депрессивных и невротических состояний. В настоящее время все пациенты живы, наблюдение продолжается.

Дополнительную информацию о методе лечения ЭКС вы можете получить на нашем Web-сайте: www.emcell.com.

Выводы. 1. Использование ЭКС, содержащих стволовые клетки гемопоэза, позволяет остановить прогрессирование аутоиммунного воспалительного про-

цесса, протекающего в печени. Необходимым условием является предварительный прием преднизолона в дозе 15-25 мг в течение 4-6 недель.

2. После трансплантации у пациентов с ХАГ в течение 3-х месяцев наблюдается восстановление показателей клеточного иммунитета: увеличивается количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров, нормализация их соотношения. Восстанавливается также популяция В-лимфоцитов и НК-клеток. Эти эффекты носят стойкий характер и пролонгированы в течение года наблюдения.

3. Закономерности клинического действия ЭКС, содержащих стволовые клетки, проявляются и у пациентов с ХАГ, у которых также отмечены проявления синдрома раннего посттрансплантационного улучшения и синдром психофункциональных изменений.

4. В посттрансплантационном периоде к 1 месяцу уменьшаются проявления желтушного и холемического синдромов, восстанавливается функциональная активность гепатоцитов.

5. Усиление клеточного иммунитета приводит к усилению цитолиза гепатоцитов, находящихся в состоянии апоптоза. В дальнейшем происходит уменьшение явлений гибели гепатоцитов и нормализация уровней трансаминаз.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гриневич Ю.Я., Смикодуб О.І., Бендюг Г.Д. та ін. Застосування трансплантації кріоконсервованих гемопоетичних клітин ембріональної печінки в комплексному лікуванні хворих на злоякісні новоутворення: Метод. рекомендації. К., 1999.
2. Єфімов А.С., Смикодуб О.І., Новицька А.В. Лікування хворих з вперше виявленим інсулінозалежним цукровим діабетом гемопоетичними клітинами ембріональної печінки: Метод. рекомендації. К., 2000.
3. Смикодуб А.І., Бушнева В.А. Лечение неспецифических воспалительных заболеваний кишечника в терапевтической практике. // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - №1. - С.52-57.
4. Смикодуб А.І. Применение эмбриональных клеточных суспензий при лечении пациентов с хроническим активным гепатитом. // Збірник наукових праць співробітників Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка, К., 2000. - вип.9, кн.4. - С.170-177.
5. Смикодуб О.І. Клітинна терапія – новий напрямок в клініці внут-

рішніх хвороб. / Тези 14-го з'їзду терапевтів України, К., 1998. - 160 с.

6. Bacchetta R., Bart A. E., Vandekerckhove, Touraine J. L., Bigler M. et al. Chimerism and Tolerance to Host and Donor in Severe Combined Immunodeficiencies Transplanted with Fetal Liver Stem Cells. / The American Society for Clinical Investigation. Inc. - 1993. - V.91. - P.1067-1078.

7. Dienstag J.L., Isselbacher K. J. Chronic hepatitis. / В кн.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed. - 1999. - P.1696-1704.

8. Smikodoub A., Karpenko A. Psychophysiological changes in patients due to fetal cell transplantations. // Cell Transplantation. - 1999. - V.8 - N.2. - P.200.

9. Smikodub A.I. Medicinal preparation based on fetal suspension having immune substituting effect for patients with acquired immune deficiency syndrome (HIV infection). United State patent. Number: 6 184 033 B1. // Date of patent. - 2001. - N.6.

10. Tyndall A., Gratwohl A. Hematopoietic Cell Transplantation for Autoimmune Diseases. / В кн.: Hematopoietic Cell Transplantation, by E. D. Thomas. - 1999. - P.1117-1122.

ЗАСТОСУВАННЯ ЕМБРІОНАЛЬНИХ КЛІТИННИХ СУСПЕНЗІЙ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ АВТОІМУННИМ АКТИВНИМ ГЕПАТИТОМ

Смикодуб О.І.

У статті наведено дані про результати лікування 7 хворих на хронічний автоімунний активний гепатит ембріональними клітинними суспензіями, що містять стовбурові клітини гемопоезу. Проведене лікування дало змогу зупинити прогресування автоімунного процесу та відновити показники клітинного імунітету. Після трансплантації зменшилися прояви жовтяничного синдрому та холемії, повністю або частково нормалізувалися показники функції печінки. 4 пацієнти (57%) досягли ремісії.

THE APPLICATION OF EMBRYONIC CELL SUSPENSIONS IN TREATMENT OF CHRONIC AUTOIMMUNE ACTIVE HEPATITIS

Smikodub A. I.

The results of application of embryonic cell suspensions containing hematopoietic stem cells in treatment of 7 patients with chronic autoimmune active hepatitis are represented in the article. The treatment allowed to terminate the progression of autoimmune process and restore the parameters of cell-mediated immunity. After the transplantation, signs of jaundice and cholemia were reduced and results of laboratory tests showed full or partial restoration of hepatic function. The remission was developed in 4 patients (57%).