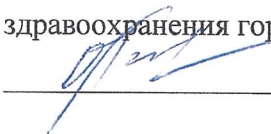


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
гастроэнтеролог Департамента
здравоохранения города Москвы


_____ О.В. Князев

«12» июля 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 10



«30» июля 2025 г.

КОМПЛЕКСНЫЙ АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ У
БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.
МЕТОДИКА СТИМУЛЯЦИИ КОСТНОГО МОЗГА И ИНТРАПОРТАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК

Методические рекомендации № 60

Москва

2025

УДК 616.36-089.7
ББК 54.135.1-073.4
А45

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители: Шабунин А.В., Левина О.Н., Павлов Ч.С., Сороколетов С.М., Чеченин Г.М., Араблинский А.В., Таривердиев М.Л., Олейник Ю.А.

Рецензенты:

Князев О.В., заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы д.м.н., профессор.

Абдурахманова Д.Т., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н.

Комплексный алгоритм проведения клеточной терапии у больных с циррозом печени. Методика стимуляции костного мозга и интрапортального введения моноклеарных клеток. / сост.: Шабунин А.В., Левина О.Н., Павлов Ч.С. [и др.]. – М.: ММНКЦ им. С. П. Боткина, 2025. – 25 с.

Данные методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Применение новых клеточных технологий для повышения выживаемости больных с декомпенсированным циррозом печени».

Методические рекомендации адресованы практическим врачам гастроэнтерологам, хирургам, трансплантологам, интервенционным хирургам.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

За представленные данные в методических рекомендациях авторы несут персональную ответственность.

ISBN:

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2025
© ММНКЦ им. С. П. Боткина, 2025
© Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Определение.....	5
Этиология и патогенез фиброза печени и печеночной недостаточности	5
Регуляторные и антифибротические эффекты стволовых клеток аутологичного костного мозга	6
Кодирование по МКБ-10	9
Классификация цирроза печени и тяжести печеночной недостаточности	9
Клиническая картина цирроза печени с признаками гепатоцеллюлярной недостаточности	10
Лабораторное обследование	12
Инструментальное обследование	12
Консервативная терапия печеночной недостаточности.....	13
Показания к проведению регенеративной клеточной терапии пациентам с циррозом печени.....	13
Противопоказания для проведения стимуляции костного мозга и интрапортального введения моноклеарных клеток	14
Особенности стимуляции клеток аутологичного костного мозга у больных с портальной гипертензией и гиперспленизмом	15
Интрапортальное введение моноклеарных клеток аутологичного костного мозга	16
Осложнения и побочные реакции.....	18
Заключение.....	19
Список сокращений	20
Список литературы.....	21

Нормативные ссылки:

1. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. 2016 г.
2. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. 2021 г.

Введение.

За последние десятилетия отмечается устойчивый рост распространённости цирроза печени: совокупное число пациентов увеличилось на миллионы, а уровень смертности от данного заболевания в 2019 году составил порядка 1,48 миллиона человек, что превышает показатели 2017 года более чем на 8% [17]. Терминальная стадия цирроза характеризуется развитием хронической печёночной недостаточности, обусловленной снижением синтетической функции печени, проявляющейся гипопротеинемией, коагулопатией и холестазом. Несмотря на широкое внедрение современных методов лечения, это состояние продолжает представлять собой серьёзную клиническую проблему (Global Burden of Diseases, 2019). Основными причинами летальных исходов при циррозе печени остаются прогрессирующая гепатоцеллюлярная недостаточность и осложнения, связанные с портальной гипертензией, которые нередко развиваются синхронно [38]. Единственным радикальным методом лечения является трансплантация печени, однако её применение существенно ограничено дефицитом донорских органов и высокой летальностью в период ожидания хирургического вмешательства. В рутинной клинической практике применяются гепатопротекторы, однако их эффективность при выраженном циррозе остаётся недоказанной [31,35]. Для временной поддержки синтетической функции печени применяют альбумин при гипоальбуминемии и свежезамороженную плазму при коагулопатии соответственно.

С 1970-х годов в клиническую практику были внедрены эфферентные методы терапии, включая гемодиализ, ультрафильтрацию, гемодиализацию, каскадный диализ и молекулярные абсорбирующие рециркулирующие системы (MARS), позволяющие эффективно устранять из крови эндотоксины, но не способствующие восстановлению паренхимы печени [24]. Современные подходы к лечению печёночной недостаточности связаны с необходимостью дорогостоящей терапии, повторных госпитализаций и не всегда оказывают влияние на прогноз заболевания.

В условиях ограниченных возможностей традиционных методов на протяжении последних десятилетий активно изучаются клеточные технологии, направленные на увеличение функционального объёма печени. Ранее предпринимались попытки создания «биоискусственной печени» на основе донорских гепатоцитов и клеточных микрокаркасов, однако эффективность экстракорпоральных методик ограничивалась деградацией клеточного компонента [15]. С 2007 года усилилось внимание к применению стволовых клеток, после публикаций Kordes С. и соавт., установивших роль звёздчатых клеток в регенерации печени [16]. Ключевым препятствием в

разработке клеточной терапии остаётся фиброз с формированием узловых регенерации, индуцируемый воспалительными медиаторами. Использование моноклеарных клеток костного мозга, обладающих способностью к секреции антифибротических и иммуномодулирующих факторов (VEGF, MMP-2, HGF, NO и др.), рассматривается как перспективное направление для снижения активности воспаления и частичного регресса цирротических изменений. В отличие от плюрипотентных, олигопотентные CD34⁺ клетки не склонны к трансформации в фибробластоподобные элементы и, следовательно, имеют меньший про-фибротический потенциал. Аспирационная биопсия костного мозга сопряжена с высокой инвазивностью и болевым синдромом, в то время как мобилизация клеточного материала из периферической крови посредством афереза представляет собой менее травматичную альтернативу. При этом внутривенное введение клеточной культуры сопровождается значительной потерей клеточного пула вследствие его депонирования в лёгочной ткани [25], а прямое введение в паренхиму печени связано с рисками геморрагических и инфекционных осложнений [40].

Определение.

Цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП является финальной стадией большинства хронических диффузных заболеваний печени [32]. Гепатоцеллюлярная недостаточность - нарушение синтетической функции печени, которое проявляется в первую очередь снижением уровня альбумина, факторов свертывания крови и повышением уровня билирубина и является признаком декомпенсации цирроза печени.

Этиология и патогенез фиброза печени и печеночной недостаточности.

Цирроз печени представляет собой финальную стадию прогрессирующего диффузного поражения печени, формирующегося под действием различных повреждающих факторов. Этиология заболевания охватывает широкий спектр причин: инфекционные (вирусные гепатиты В, С и D), токсические (хроническое потребление алкоголя, гепатотоксические медикаменты и химические вещества), метаболические (включая неалкогольный стеатогепатит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона, тирозинемия, дефицит альфа-1-антитрипсина, муковисцидоз, галактоземию, гликогенозы, нарушения обмена меди и железа), иммунологические (аутоиммунный гепатит, реакция «трансплантат против хозяина»), а также заболевания желчевыводящих путей (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, билиарная атрезия и другие холангиопатии) и нарушения венозного оттока из печени (синдром Бадда–Киари, веноокклюзивная болезнь, застой при

правожелудочковой сердечной недостаточности). В ряде случаев выявляются редкие причины, такие как сифилис, саркоидоз, шистосомоз, гипервитаминозы, а также идиопатические формы, известные как криптогенный цирроз [32].

Развитие печеночной недостаточности согласно современным представлениям, является как следствием некроза гепатоцитов, так и результатом патологического функционирования резидентных стволовых клеток печени, изменением процессов физиологической и репаративной регенерации, нарушением обновления и пролиферации клеточного состава печени. Механизмы, лежащие в основе фиброза печени различной этиологии, в целом сходны. Ключевым моментом в его развитии является повреждение гепатоцитов, которое приводит к активации процесса фиброгенеза путем индукции рецептора фактора роста тромбоцитарного происхождения (PDGFR- β) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF β), ведущие к активации резидентных макрофагов, резидентных стволовых и стеллатных клеток, портальных фибробластов, миофибробластов и клеток мезотелия, вследствие чего происходит усиление пролиферации и миграции клеток, а также к их трансформации в миофибробласты. Активные формы кислорода, высвобождаемые макрофагами, приводят к активизации стеллатных клеток. Сами по себе активные формы кислорода, приводят к продолженному некрозу гепатоцитов.

В свою очередь, фибробластные и стеллатные клетки, с помощью фактора сосудистого роста сосудистого эндотелия (VEGF) приводят к активизации и делению клеток эндотелия, которые в свою очередь не только выделяют профиброгенные факторы, но и участвуют в синтезе коллагена I и IV типов. Стеллатные клетки привлекают активизированные лейкоциты – Т-хелперы Th2 приводят к циркуляции факторов воспаления – ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-4 и TNF- α . Роль Т-хелперов не ограничивается активизации воспаления, они так же могут оказывать активифибротическое действие, путем выделения ИЛ-10, подавляющего TGF $\beta 1$ [20, 27].

Регуляторные и антифибротические эффекты стволовых клеток аутологичного костного мозга.

В настоящее время особое внимание уделяется технологиям регенеративной медицины, в рамках которых стволовые клетки рассматриваются как ключевые модуляторы тканевого гомеостаза, обладающие способностью к восстановлению повреждённых структур и поддержанию функциональной целостности органов. Клеточная терапия реализуется с использованием различных типов клеток в зависимости от их потенциала дифференцировки — от тотипотентных и плюрипотентных до мульти- и олигопотентных. В рамках проводимого нами

исследования применяется фракция олигопотентных гемопоэтических клеток CD34+, выделенных из аутологичного костного мозга. Эти клетки относятся к популяции моноклеаров и способны к трансформации в иммунокомпетентные клетки, опосредуя иммуномодулирующее и противовоспалительное действие.

В регенерации печени участвуют две основные популяции резидентных прогениторных клеток: одни локализуются в канальцах Геринга и обладают потенциалом дифференцировки в гепатоциты и холангиоциты; другие располагаются в области крупных желчных протоков и могут трансформироваться как в клетки печени, так и в эндокринные элементы поджелудочной железы. В условиях хронического повреждения печени активность этих клеток возрастает, однако при изменённом микросредовом балансе их пролиферация сопровождается выделением молекулярных медиаторов (таких как остеопонтин, TGF- β 1 и сигнальные белки семейства Hedgehog), что инициирует активацию клеток Ито и портальных миофибробластов, способствуя прогрессированию фиброзных изменений [37]. Олиго- и полипотентные клетки, в свою очередь, демонстрируют выраженный иммуномодулирующий потенциал: они подавляют активность эффекторных Т-лимфоцитов и нейтрофилов, снижают продукцию антител В-клетками, а также стимулируют развитие регуляторных Т-клеток, ассоциированных с выработкой противовоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-10 [5,36].

В рамках экспериментальных моделей изучены ключевые молекулярные медиаторы, участвующие как в инициации, так и в подавлении фиброза печени. Существенную роль играют активные формы кислорода (АФК), супероксиддисмутаза, а также факторы VEGF, TGF- β 1 и PDGFR- β , запускающие активацию клеток врождённого и адаптивного иммунитета, включая макрофаги и Т-лимфоциты. АФК оказывают воздействие как на эндогенные стволовые клетки печени, так и на трансплантированные клеточные популяции. Миграция олиго- и полипотентных стволовых клеток регулируется взаимодействием фактора SDF-1 с рецептором CXCR4 на поверхности клеток [28,29]. Исходные исследования *in vitro* продемонстрировали медиаторно-опосредованное противоапоптотическое действие стволовых клеток [13,27,28]. При анализе их терапевтического потенциала учитываются как морфологические изменения ткани, так и биохимические показатели: трансаминазы (АЛТ, АСТ), уровень билирубина и альбумина как индикаторы воспаления, холестаза и синтетической функции соответственно [7,21,22,40]. В экспериментах на животных с моделированным фиброзом трансплантация клеток из костного мозга приводила к снижению выраженности повреждения и уменьшению концентрации оксидативных

маркеров, включая компоненты редокс-гемостаза [4,5,9,12,14,19,21,27,40]. Вместе с тем мезенхимальные клетки могут под воздействием профибротических сигналов дифференцироваться в фибробластоподобные элементы, что обосновывает предпочтение олигопотентных линий для клинического применения. Среди предполагаемых механизмов действия выделяют стимуляцию аутофагии [20], поддержание регенераторного потенциала паренхимы печени, ингибирование клеточного старения [28] и активацию пролиферации. Особый интерес вызывает участие факторов роста EGF и HGF, регулирующих дифференцировку прогениторных клеток в направлении гепато- и холангиоцитарной линии (Eom et al., 2015) [5]. Помимо этого, установлено, что среды, предварительно экспонированные стволовыми клетками, способны стимулировать дедифференцировку зрелых гепатоцитов с формированием овальных клеток, экспрессирующих характерные маркеры регенераторного фенотипа — ЕрСАМ, цитокератин-19 и альфа-фетопротеин [26] (Рис.1).

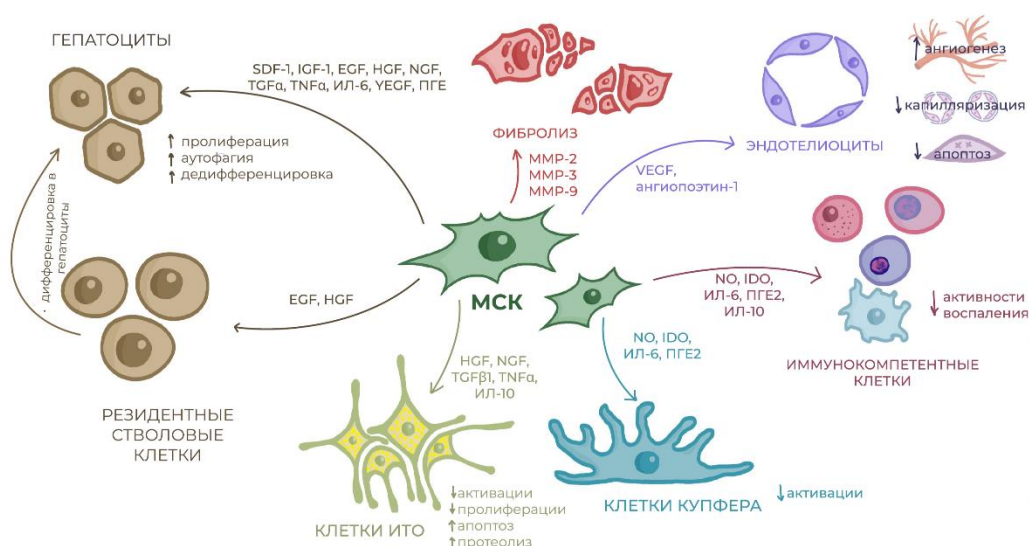


Рисунок 1. Регуляторные эффекты стволовых клеток костного мозга. ИЛ – интерлейкин, EGF – эпидермальный фактор роста, HGF – фактор роста гепатоцитов, IDO – индоламин-2,3-диоксигеназа, IGF – инсулиноподобный фактор роста, MMP – матриксная металлопротеиназа, NGF – фактор роста нервов, SDF – фактор стромальных клеток, TGF – трансформирующий фактор роста, TNF – фактор некроза опухолей, VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия, ПГЕ – простагландин E, NO- оксид азота.

При внутривенном введении стволовые клетки преимущественно оседают в легких, и не демонстрируют влияния на активность воспаления печени *in vivo*, в сравнении с методиками сокультивирования МСК с тканью печени [255]. По данным

проведенных исследований, интрапортальное введение моноклеарных клеток не сопровождалось нежелательными реакциями и геморрагическими осложнениями.

Таким образом, применение мезенхимальных стволовых клеток оказывает комплексное воздействие на клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе прогрессирования фиброза печени. За счёт секреции широкого спектра биологически активных молекул эти клетки регулируют поведение различных эффекторов воспаления и фиброгенеза, что способствует не только стабилизации патологического процесса, но и активации репаративных механизмов, потенциально способных приводить к частичному восстановлению паренхимы печени.

Кодирование по МКБ-10

K70.3 – Алкогольный цирроз печени

K71.7 – Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени

K72.1 – Хроническая печеночная недостаточность

K74.0- Фиброз печени

K74.3 – Первичный билиарный цирроз печени

K74.4 – Вторичный билиарный цирроз печени

K74.6 – Другой и неуточненный цирроз печени

Классификация цирроза печени и тяжести печеночной недостаточности.

Чаще всего для оценки тяжести состояния больных с ЦП применяется классификация по Child-Turcotte-Pugh (Табл.1)

Таблица 1.

Шкала Child-Turcotte-Pugh.

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умерен- ный/большой
Энцефалопатия	Нет	Неболь- шая/умеренная	Умерен- ная/выраженная
Уровень билирубина (мг/дл)	< 2.0	2 – 3	> 3.0

Уровень альбумина (мг/л)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Удлинение ПВ (сек.)	1 – 3	4 – 6	> 6.0
Общее количество баллов			Класс
5 – 6			A
7 – 9			B
10 – 15			C

Интерпретация: 5 – 6 баллов: класс A (хорошо компенсированная функция печени); выживаемость в течение года – 100% 7 – 9 баллов: класс B (выраженные нарушения функции печени); выживаемость в течение года – 80% 10 – 15 баллов: класс C (декомпенсация заболевания и функции печени); выживаемость в течение года – 45%.

Также для оценки эффективности проведенной клеточной терапии возможно применение шкалы MELD (Model for End-stage Liver Disease) в день проведения манипуляции и через 2 месяца лечения, расчет проводится согласно формуле: $MELD = 9,57 \ln(\text{уровень креатинина}) + 3,78 \ln(\text{уровень общего билирубина}) + 11,2(\text{МНО}) + 6,43$. MELD калькулятор (источник - <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/meld-model/itt-20434705>), где \ln – натуральный логарифм, МНО- международное нормализованное отношение.

Применяются следующие правила расчета: минимальное значение для любой из трех переменных – 1 мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина – 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD – 40. Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD > 18.

Данные шкалы отражают тяжесть состояния больных с циррозом печени в части выраженности основных клинических синдромов, обусловленных портальной гипертензией, нарушением синтетической и абсорбционно-экскреторной функции печени и позволяют оценивать комплексное состояние пациента с циррозом печени.

Клиническая картина цирроза печени с признаками гепатоцеллюлярной недостаточности.

В большинстве случаев компенсированный цирроз печени протекает бессимптомно, так же может проявляться неспецифическими астеническими жалобами. Развитие отечно- асцитического синдрома, желтухи, геморрагического синдрома в виде наличия спонтанных гематом или кровотечения из носа и десен, кровотечения их варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, инверсия сна и снижение когнитивных функций являются наиболее частыми признаками декомпенсации заболевания.

Анамнестические данные, позволяющие заподозрить длительное течение заболевания, включают указания на перенесённые вирусные гепатиты, а также наличие сопутствующих патологий, потенциально вовлекающих печень в патологический процесс. Особое внимание следует уделять сопутствующей сердечной недостаточности, лимфопролиферативным заболеваниям и состояниям с признаками подпечёчной портальной гипертензии, которые могут быть ассоциированы с формированием вторичных изменений со стороны печени [13].

При физикальном обследовании у пациентов с циррозом часто выявляются признаки нутритивной недостаточности, такие как выраженное снижение мышечной массы и сухость кожи. На фоне декомпенсации функции печени возможно развитие гипоальбуминемических отёков, геморрагических высыпаний, телеангиоэктазий, пальмарной эритемы, гинекомастии (как результат нарушенного метаболизма эстрогенов), а также иктеричности кожи и склер, обусловленной гипербилирубинемией. У больных с холестатическими вариантами заболевания (например, при первичном билиарном или склерозирующем холангите) характерны гиперпигментация кожи, выраженный кожный зуд с расчесами, появление ксантелазм и ксантом на веках и теле. Дополнительными симптомами могут быть субфебрилитет неясного генеза, метеоризм, транзиторное снижение перистальтики и расстройства стула, что зачастую связано с бактериальной дисбиозом и транслокацией микроорганизмов из просвета кишечника [29, 31].

При отборе пациентов для проведения клеточной терапии важное значение имеет выраженность декомпенсации. К числу клинически значимых ограничений относят тяжёлый или рефрактерный асцит, гипонатриемию разведения, проявления гепаторенального синдрома и наличие спонтанного бактериального перитонита. Эти состояния могут служить противопоказанием на различных этапах клеточного вмешательства и требуют предварительной коррекции до начала терапии.

Наличие портальной гипертензии проявляется расширением вен передней брюшной стенки, иногда наличием сосудистых венозных шумов в околопупочной зоне;

увеличением селезенки, с признаками гиперспленизма; варикозным расширением вен пищевода, желудка, а также аноректальной области. При наличии рецидивирующих кровотечений из ВРВ пищевода и желудка, целесообразно рассматривать одномоментное проведение трансъюгулярного портосистемного шун-тирования (TIPS) и интрапортального введения моноклеарных клеток.

Лабораторное обследование.

Согласно современным клиническим рекомендациям, пациентам с циррозом печени необходимо проведение комплексного лабораторного обследования, направленного на оценку функционального состояния печени, выявление осложнений и установление возможной этиологии заболевания. В обязательный объём входит общий анализ крови (гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты), биохимическое исследование (общий белок, альбумин, билирубин — общий и прямой, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, глюкоза) для оценки воспалительного ответа, функции печени и почек. Коагулограмма включает показатели свёртывающей системы и синтетической активности печени: МНО, протромбиновый индекс, фибриноген, протромбин, тромбиновое время, Д-димер и антитромбин III. Проводится общий анализ мочи для исключения протеинурии, цилиндрурии и признаков инфекции. Этиологическая диагностика включает определение маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg), С (anti-HCV IgM/IgG) и D. Дополнительно оцениваются показатели белкового обмена и накопительных заболеваний: электрофорез белков, уровни иммуноглобулинов, ферритина, насыщенность трансферрина железом и концентрация церулоплазмينا [32].

Согласно проведенному исследованию, наличие у пациента с циррозом печени лейкопении менее $2,9 \times 10^9$ было сопряжено с отсутствием мобилизации достаточного количества CD 34+ клеток в периферической крови.

Инструментальное обследование.

Всем пациентам с циррозом печени рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости с целью определения размеров, плотности и эхогенности печени, оценки диаметра воротной и селезеночной вены, а также наличия ультразвукового «окна» для пункции воротной вены, выявления асцита, очаговых образований печени, исключения тромбоза сосудов воротной системы [1, 12, 32].

Проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с ЦП показано для оценки варикозного расширения вен пищевода и желудка, выявления стигм кровотечения. При подозрении на кровотечение необходимо проведение ЭГДС в экстренном порядке с последующим решением вопроса о выборе тактики остановки

кровотечения. При выявлении ВРВП без стигм кровотечения, целесообразно определение показаний к плановому лигированию ВРВП [3, 23,32].

Рекомендовано проведение компьютерной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием (в отсутствии противопоказаний для введения контраста) пациентам с ЦП для оценки возможности проведения TIPS, оценки портального кровотока и верификации характера очаговых изменений печени [30, 37].

При наличии очаговых изменений по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием гепатоспецифичным препаратом (в отсутствии противопоказаний для введения контраста) с целью исключения неопластических изменений [30, 32, 38].

Консервативная терапия печеночной недостаточности.

Терапевтические подходы к лечению гепатоцеллюлярной недостаточности заключаются в коррекции асцита, путем назначения калийсберегающих диуретиков – спиронолактона - в стартовой дозе 100мг/сут, с постепенным увеличением до 400мг, присоединение петлевых диуретиков, фуросемида или торасемида, в нарастающих дозах (по 40 или 5 мг соответственно) при неэффективности монотерапии спиронолактоном или развитии гиперкалиемии [6,23,29,30,31]. При снижении синтетической функции печени показано введение альбумина 25% до 400мл/сут с целевым уровнем 35г/л.

При выраженной гипербилирубинемии (выше 300мкмоль/л) целесообразно рассматривать экстракорпоральные методы лечения: плазмообмен, ультрафильтрация, каскадный диализ, молекулярные абсорбирующие рециркулирующие системы (MARS) [24].

Показания к проведению регенеративной клеточной терапии пациентам с циррозом печени.

Применение методики интрапортального введения моноклеарных клеток показывает максимальный эффект в виде стабилизации состояния в течение года со снижением потребности в заместительной терапии альбумином и снижении объема лекарственной терапии у пациентов с циррозом печени класс В-С по Child-Turcotte-Pugh, независимо от уровня MELD–Na.

В случае первого эпизода декомпенсации цирроза печени у пациентов, перенесших интрапортальное введение моноклеарных стволовых клеток отмечалась выраженная положительная динамика, которая стойко сохранялась в течение года наблюдения, не требовалось введения препаратов альбумина, не отмечалось нарастания

желтухи и коагулопатии. У пациентов с длительно персистирующим признаками гепатоцеллюлярной недостаточности удалось стабилизировать состояние и не допустить прогрессирование гепатоцеллюлярной недостаточности в большинстве случаев. При отсутствии клинического эффекта от лечения, сохраняющейся желтухе, необходимо рассматривать включение в лист ожидания трансплантации печени и проведение операции по ускоренным показаниям.

Противопоказания для проведения стимуляции костного мозга и интрапортального введения моноклеарных клеток.

Относительными противопоказаниями для проведения клеточной терапии являются:

1. Продолженное употребление алкоголя.

Абсолютными противопоказаниями для интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга являются:

1. Диагностированное онкологическое заболевание в процессе лечения, или установленный паллиативный статус.
2. Скорость клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин, ромбоз ствола воротной вены без признаков реканализации.
3. Активное инфекционное заболевание, сепсис.
4. Печеночная энцефалопатия 4 стадии по West-Haven (кома).
5. Некорректируемая коагулопатия, ДВС- синдром.
6. Непереносимость йодсодержащих контрастных препаратов.
7. Декомпенсированной сопутствующая патология.
7. Отсутствие «акустического окна» для пункции воротной вены.

Факторами, ограничивающими применение методики, являются асцит, который может стать препятствием для пункции воротной вены и повышение уровня креатинина, которое является относительным противопоказанием для введения йодсодержащих контрастных препаратов для проведения контрольной портографии.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени от 2022г., у пациентов с циррозом печени оценка гемостаза с использованием таких показателей как уровень тромбоцитов, МНО и АЧТВ, как правило, не эффективна для прогнозирования риска кровотечения при инвазивных процедурах, хотя их можно использовать для оценки тяжести заболевания или состояния гемостаза и для предоставления начального ориентира для руководства лечением в случае кровотечения после проце-

дуры (уровень доказательности LoE 3, strong recommendation) [EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis]. Нет достоверных данных, подтверждающих эффективность трансфузии свежезамороженной плазмы и препаратов фибриногена для профилактики кровотечений, ассоциированных с оперативными вмешательствами при наличии признаков коагулопатии у пациентов с циррозом печени. Пациентам с тромбоцитопенией с уровнем тромбоцитов от $20 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$, инфузия тромбоцитарных концентратов или предварительное назначение агонистов ТРО-R не должны проводиться рутинно, но могут рассматриваться в каждом конкретном случае подготовки к инвазивным манипуляциям.

Особенности стимуляции клеток аутологичного костного мозга у больных с портальной гипертензией и гиперспленизмом.

1 этап – стимуляция и мобилизация стволовых клеток аутологичного костного мозга: введение колонийстимулирующего фактора (ГКСФ) в дозе 20 мкг/кг в течение 4-6 суток. На 4е сутки проводится клинический анализ крови с оценкой уровня лейкоцитов, при возрастании уровня более 10×10^9 , выполняется подсчет уровня CD34+ клеток методом проточной цитометрии. При повышении концентрации более 12-15 млн клеток/мл целесообразен аферез клеток из периферической крови, при уровне менее 12 млн клеток на мл показано продолжить стимуляцию лейкопоеза до 6 суток с повторной гемоцитометрией и проточной цитофлуориметрией для оценки концентрации CD 34 +. Для проведения афереза МНК из периферической крови с помощью гравитационного сепаратора проводилась катетеризация центральной вены с установкой двухпросветного центрального катетера 14.5F с целью снижения потери эффективной клеточной массы.

Аферез моноклеарных клеток аутологического костного мозга из периферической крови с использованием гравитационного сепаратора SPECTRA OPTIA с последующей шоковой заморозкой культуры клеток (Рис.2А, 2В). При наличии умеренного цефалгического или артралгического синдрома, показано введение раствора Парацетамол 10мг/мл-100мл в/в. При выраженном болевом синдроме или гипертермии более 38 С° целесообразно прервать стимуляцию.



Рисунок 2А. Гравитационный сепаратор SPECTRA OPTIA



Рисунок 2В. Культура стволовых клеток, подготовленная к шоковой заморозке.

Повышение дозы гранулоцитарного колонийстимулирующего фактора до 20мкг/кг с длительностью стимуляции 4-6 суток, приводит к мобилизации CD 34+ клеток у 54% исследованных пациентов, что ниже, чем у здоровых доноров костного мозга, у которых концентрация клеток $10-15 \times 10^9/\text{мл}$ достигается при использовании ГКСФ в дозе 5-10мкг/к, но вдвое выше, чем при использовании ГКСФ в стандартной дозе у больных с циррозом печени.

Интрапортальное введение моноклеарных клеток аутологичного костного мозга.

2 этап – интрапортальное введение стволовых клеток аутологичного костного мозга: в условиях рентгенооперационной под местной анестезией под контролем ультразвукового исследования производится пункция и катетеризация ветви воротной вены (Рис. 3)

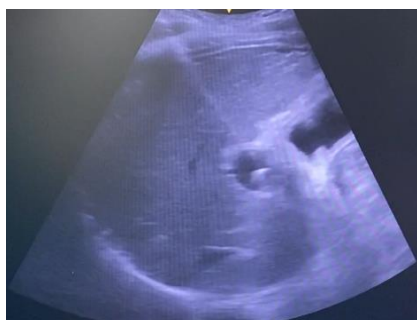


Рисунок 3. Пункция ветви воротной вены под ультразвуковым контролем.

Далее катетер устанавливается в стволе воротной вены и выполняется контрольная портография (Рис. 4А, 4В).

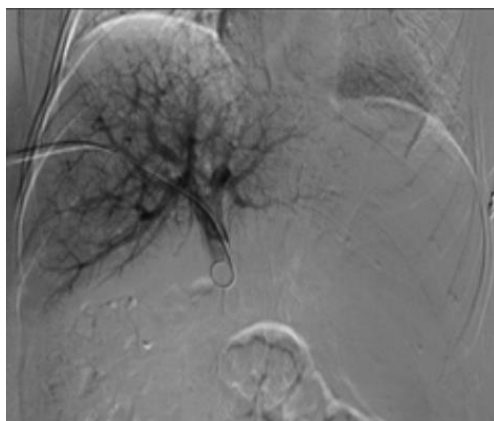


Рисунок 4 (А, В). Контрольная портография после установки катетера в стволе воротной вены.

Культура стволовых клеток размораживается в плазморазмораживателе непосредственно перед введением клеток, желательно избегать задержки более 15 минут между размораживанием и введением клеток.

После установки катетера выполняется введение культуры мононуклеарных стволовых клеток в систему воротной вены (рис. 5). После удаления катетера пункционный канал пломбируется гемостатической губкой.



Рисунок 5. Интраоперационное фото. Подготовка культуры мононуклеарных стволовых клеток к интрапортальному введению.

Послеоперационный период. Пациенту рекомендуется постельный режим на 3-6 часов. На следующие сутки выполняется контрольное ультразвуковое исследование для исключения гематом в паренхиме печени и околопеченочном пространстве, тромбоза в системе воротной вены. Определяется содержание гемоглобина и эритроцитов в

периферической крови. При неосложненном послеоперационном периоде выписка возможна на первые сутки после инвазивного вмешательства.

Расходные материалы и лекарственные препараты.

Препараты по МНН

Режим дозирования

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Подкожно 300-1200 млн/ед 1 раз в сутки г 4 р./сут (15-20 мкг/кг) – до 6 суток

Парацетамол

Внутривенно 10мг/мл-100мл в/в – до 6 суток при болевом синдроме

Расходные материалы

1. Сет для сбора моноклеаров TERUMO
2. ДМСО CRYOSURE 99.9
3. Игла биопсийная для автоматической системы Payunk Deltagut 16 g 20 см,
4. Набор запираемых дренажей ReSolve NV 8,5 F (2,8 мм) x 25 см, дил-р 8 F (2,7 мм) x 20 см, МАК-NV,
5. Катетер диагностический и проводниковый Impress КА-2-КА2 4F длина 40 см, диагностический ангиографический проводник, 260 см.

Используемая аппаратура

1. Гравитационный сепаратор SPECTRA OPTIA
2. Ангиографическая система ALLURA X-per

Осложнения и побочные реакции.

При проведении стимуляции клеток аутологичного костного мозга возможно развитие побочных эффектов, связанных с применением колониестимулирующего фактора, а именно боль в костях – 30%, пирексия – 16%, повышение уровня щелочной фосфатазы – 11%, головная боль - 10% (по данным www.rlsnet.ru), в проведенном исследовании умеренный артралгический и цефалгический синдром отмечались у 87% пациентов, в 46% случаев потребовалось введение парацетамола, полностью купировавшее болевые ощущения. В одном случае первое введение колонийстимулирующего фактора сопровождалось реакцией индивидуальной чувствительности в виде локального отека в месте введения препарата, стимуляция была прекращена.

При катетеризации воротной вены и введении культуры стволовых клеток, серьёзных нежелательных явлений отмечено не было (I степень по Clavien-Dindo). Во всех случаях пациенты отмечали умеренный болевой синдром, связанный с процессом катетеризации воротной вены (I степень по Clavien-Dindo), а именно на этапе пункции иглой. После завершения введения МНК выполнялась контрольная портография по результатам которой признаков нарушения проходимости воротного кровотока не отмечалось. Ни в одном случае признаков внутрибрюшного кровотечения не было. Послеоперационный период протекал удовлетворительно о всех случаях, выписка из стационара проводилась на вторые сутки.

Критерии выздоровления: отсутствие симптомов декомпенсации цирроза печени, Уменьшение выраженности клинических симптомов и улучшение качества жизни, отсутствие необходимости хирургического лечения, необходимости проведения интенсивной терапии.

Реабилитация: не требуется.

Диспансерное наблюдение: гастроэнтерологом по месту жительства. контроль лабораторных показателей – общий анализ крови, биохимический анализ крови - АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, мочевины, креатинин, белок общий, альбумин, билирубин, фракции билирубина, коагулограмма – МНО, протромбиновое время.

Заключение.

Методика интрапортального введения моноклеарных клеток продемонстрировала эффективность и безопасность и должна быть рассмотрена для широкого применения у пациентов с циррозом печени с целью улучшения структурного и функционального состояния печени. У пациентов с первым эпизодом декомпенсации цирроза печени, получавших интрапортальное введение моноклеарных стволовых клеток, наблюдается стойкая положительная динамика в течение 12 месяцев, проявляющаяся стабилизацией показателей альбумина, билирубина и коагулограммы. При длительно существующей гепатоцеллюлярной недостаточностью применение данного метода позволяет достичь клинической стабилизации и предотвратить прогрессирование печеночной недостаточности в большинстве наблюдений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АФК – активные формы кислорода
АФП – альфа-фетопротеин
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВРВ – варикозное расширение вен
ВРВЖ – варикозное расширение вен желудка
ВРВП – варикозное расширение вен пищевода
ВРВПиЖ – варикозное расширение вен пищевода и желудка
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГРС – гепаторенальный синдром
ЗКП – звездчатые клетки печени
МНО – международное нормализованное время
СБП – спонтанный бактериальный перитонит
СЗП – свежзамороженная плазма
СК – стволовые клетки
ТПО – тромбопоэтин
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
СТР – Child-Turcotte-Pugh score
EASL – European Association for the Study of the Liver
MARS – molecular adsorbent recirculating system
MELD – model for end-stage liver disease
NO – nitric oxide (II)
TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Abecasis R. et al. Long-term efficacy of torsemide compared with frusemide in cirrhotic patients with ascites //Scandinavian journal of gastroenterology. – 2001. – Т. 36. – №. 3. – С. 309-313.
2. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined vs. sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. Gut 2010;59:98–104
3. De Franchis RBaveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. JHepatol 2015;63:743–52
4. Duman D.G, Zibandeh N., Ugurlu M.U., Celikel C., Akkoc T. et al., 2019. Mesenchymal stem cells suppress hepatic fibrosis accompanied by expanded intrahepatic natural killer cells in rat fibrosis model // Mol. Biol. Rep. V. 46. № 3. P. 2997–3008.
5. Eom YW, Shim KY, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. Korean J Intern Med. 2015 Sep;30(5):580-9. doi: 10.3904/kjim.2015.30.5.580. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26354051; PMCID: PMC4578027.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: J Hepatol. 2018 Nov;69(5):1207. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.009. PMID: 29653741.
7. Ewida S.F., Abdou A.G., El-Rasol Elhosary A.A., El-Ghane Metawe S.A., 2017. Hepatocyte-like versus mesenchymal stem cells in CCl4-induced liver fibrosis // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. V. 25. № 10. P. 736–745.
8. Fiaccadori F. et al. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study //The clinical investigator. – 1993. – Т. 71. – №. 7. – С. 579-584.
9. Fu Q., Ohnishi S., Sakamoto N., 2018a. Conditioned medium from human amnion-derived mesenchymal stem cells regulates activation of primary hepatic stellate cells // Stem Cells Int. V. 2018. P. 4898152.
10. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver DiseasesPractice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007;46:922–38.

11. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026.
12. Hao T., Chen J., Zhi S., Zhang Q., Chen G., Yu F., 2017. Comparison of bone marrow-vs. adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for attenuating liver fibrosis // *Exp. Ther. Med.* V. 14. № 6. P. 5956–5964
13. Hirata M., Ishigami M., Matsushita Y., Ito T., Hattori H. et al., 2016. Multifaceted therapeutic benefits of factors derived from dental pulp stem cells for mouse liver fibrosis // *Stem Cells Transl. Med.* V. 5. № 10. P. 1416–1424
14. Jang Y.O., Kim M.Y., Cho M.Y., Baik S.K., Cho Y.Z., Kwon S.O., 2014. Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic fibrosis in a thioacetamide-induced cirrhotic rat model // *BMC Gastroenterol.* V. 14. P. 198.
15. van de Kerkhove MP, Poyck PP, van Wijk AC, Galavotti D, Hoekstra R, van Gulik TM, Chamuleau RA. Assessment and improvement of liver specific function of the AMC-bioartificial liver. *Int J Artif Organs*. 2005 Jun;28(6):617-30. doi: 10.1177/039139880502800611. PMID: 16015572.
16. Kordes C, Häussinger D. Hepatic stem cell niches. *J Clin Invest*. 2013 May;123(5):1874-80. doi: 10.1172/JCI66027. Epub 2013 May 1. PMID: 23635785; PMCID: PMC3638908.
17. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2022; 28(41): 5910-5930 [PMID: [36405106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36405106/) DOI: [10.3748/wjg.v28.i41.5910](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i41.5910)]
18. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266–272
19. Milosavljevic N., Gazdic M., Simovic Markovic B., Arsenijevic A., Nurkovic J. et al., 2018. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells – an experimental study // *Transpl. Int.* V. 31. № 1. P. 102–115.
20. Natarajan V., Harris E.N., Kidambi S., 2017. SECs (sinusoidal endothelial cells), liver microenvironment, and fibrosis // *BioMed Res. Int.* V. 2017. P. 4097205.
21. Quintanilha L.F., Takami T., Hirose Y., Fujisawa K., Murata Y. et al., 2014. Canine mesenchymal stem cells show antioxidant properties against thioacetamide-induced liver injury in vitro and in vivo // *Hepatol. Res.* V. 44. № 10. P. E206–E217

22. Raafat N., Abdel Aal S.M., Abdo F.K., El Ghonaimy N.M., 2015. Mesenchymal stem cells: In vivo therapeutic application ameliorates carbon tetrachloride induced liver fibrosis in rats // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* V. 68. P. 109–118.
23. Santos J. et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety // *Journal of hepatology.* – 2003. – T. 39. – №. 2. – С. 187-192.
24. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, Stauber RE. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care.* 2006;10(6):R169. doi: 10.1186/cc5119. PMID: 17156425; PMCID: PMC1794485.
25. Witte S.F.H., de, Merino A.M., Franquesa M., Strini T., Zoggel J.A.A., van, et al., 2017. Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease // *Stem Cell Res. Ther.* V. 8. № 1. P. 140.
26. Wu H.H., Lee O.K., 2017. Exosomes from mesenchymal stem cells induce the conversion of hepatocytes into progenitor oval cells // *Stem Cell Res. Ther.* V. 8. № 1. P. 117.
27. Xu F., Liu C., Zhou D., Zhang L., 2016. TGF- β /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis // *J. Histochem. Cytochem.* V. 64. № 3. P. 157–167.
28. Zhang D., Jiang M., Miao D., 2011. Transplanted human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in mouse // *PLoS One.* V. 6. № 2. P. e16789.
29. Жаркова М.С. Бактериальная транслокация в патогенезе инфекционных осложнений у больных циррозом печени: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, 2012 г.
30. Болезни печени и желчевыводящих путей, под ред. В. Т. Ивашкина- 2-е изд., Москва, ООО «Издательский дом «М-Вести», 2005 – 536 с.
31. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016. Т.26. № 2. С.24–42.
32. Клинические рекомендации «Цирроз и фиброз печени» [Электронный ресурс] / Минздрав РФ. – 2023. -URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 14.04.2025)
33. Майбородин И.В., Фигуренко Н.Ф., Еловский А.А., Михеева Т.В., Маслов Р.В. и др., 2019. Возможность развития воспалительных повреждений интактной печени после

- инъекции мультипотентных стромальных клеток в эксперименте // Новости хирургии. Т. 27. № 1. С. 5–15.
34. Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):52-61
35. Минушкин О.Н. Гепатопротекторы: выбор препарата, продолжительность лечения, оценка эффективности. Пособие для врачей общей практики и гастроэнтерологов. 2014. С.5 [Minushkin O.N. Gepatoprotektory: vybor preparata, prodolzhitel'nost' lecheniya, ocenka ehffektivnosti. Posobie dlya vrachej obshchej praktiki i gastroehnterologov. 2014. S.5 (in Russian)].
36. Паюшина О.В., Домарацкая Е.И., 2014. Мезенхимные стромальные клетки как ресурс для регенерации // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. Т. 9. № 4. С. 54–63. Паюшина О.В., Домарацкая Е.И., Старостин В.И., 2012. Клеточный состав и регуляторные функции зародышевой печени // Цитология. Т. 54. № 5. С. 369–380.
37. Паюшина О.В., Цомартова Д.А., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кузнецов С.Л. Регуляторное влияние мезенхимных стромальных клеток на развитие фиброза печени: клеточно-молекулярные механизмы и перспективы клинического применения. Журнал общей биологии. 2020. Т. 81. № 2. С. 83-95
37. Федосьина Е.А., Маевская М.В., Галимова С.Ф.; под ред. Ивашкина В.Т. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей. Российская гастроэнтеролог. Ассоц., РОПНП. – М.: 4ТЕ Арт, 2009.- 60с.
38. Шабунин А.В., Парфенов И.П., Минина М.Г., Бедин В.В., Дроздов П.А., Левина О.Н., Михайлянц Г.С., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Онгоев Н.А. Программа трансплантации печени в Боткинской больнице. Опыт 100 операций. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022;24(2):23-30. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-23-30>
39. Шагидулин М.Ю., Горкун А.А., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М. и др., 2013. Использование МСК различной онтогенетической зрелости для коррекции хронического фиброзирующего повреждения печени//Вестн. трансплантологии и искусственных органов. Т. 15. № 3. С. 73–82.