

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА  
М.А.ТОПЧИБАШЕВА**

*На правах рукописи*

**РАСИМ ЭЛЬХАН оглы ДЖАФАРЛИ**

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И  
ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

(Экспериментально-клиническое исследование)

3213.01 – “Хирургия”

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора наук по медицине

Баку – 2016

Работа выполнена в Международном Центре Биотехнологий «BIOSTEM» Донецкого Института Неотложной и Восстановительной Хирургии им. В.К.Гусака (НАМН Украины), в научно-исследовательском центре, а также на кафедре хирургические болезни-II Азербайджанского Медицинского Университета.

**Научный консультант:**

доктор наук по медицине,  
профессор

**Р.М.АГАЕВ**

**Официальные оппоненты:**

доктор наук по медицине,  
профессор

**Р.А.ГУЛИЕВ**

доктор наук по медицине,  
профессор

**Р.А.МАМЕДОВ**

доктор наук по медицине

**З.Т.ШИРИНОВ**

**Ведущее учреждение:** Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева, кафедра общей хирургии I и II

Защита состоится «\_30\_» \_04\_ 2016 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета ВД 03.061 при Научном Центре Хирургии им. академика М.А.Топчибашева МЗ Азербайджанской Республики.

Адрес: AZ 1122, г.Баку, улица Шарифзаде 196, конференц зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научном отделе Научного Центра Хирургии им. академика М.А.Топчибашева

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета ВД 03.061,  
доктор наук по медицине

**И.Л.КЯЗИМОВ**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В последние десятилетия отмечается увеличение числа больных с циррозом печени (ЦП) и портальной гипертензией (ПГ). По данным Всемирной организации здравоохранения среди причин смертности от болезней органов пищеварения (исключая опухолевую этиологию) данное заболевание занимает первое место в мире, а пятое место от общего числа болезней [Khullar V., Firpi R., 2015].

Анализ литературы выявил, что если при компенсированной стадии болезни десятилетняя выживаемость составляет 47%, то на стадии декомпенсации пятилетняя выживаемость отмечается лишь у 16% больных [Садовникова И.И., 2014].

Как показали исследования, основным фактором, способствующим развитию неблагоприятных результатов лечения является неконтролируемая и неадекватная коррекция развившейся гепатоцеллюлярной недостаточности [Азизов В.А., 2013; Шифф, Ю.Р., 2014]. По мнению многих авторов, данный синдром не только влияет на клиническое течение заболевания, но и определяет результаты в ближайшем и отдаленном периодах лечения [Hernandez-Gea V., Friedman S., 2011; Kim M., Ong M., Qu X., 2016].

Несмотря на увеличение арсенала медикаментозных средств, направленных на восстановление морфофункционального состояния цирротически измененной печени, болезнь в большинстве случаев прогрессируя становится причиной неблагоприятных исходов [Ничитайло М.Е., 2014; Zou D. et al. 2016].

В настоящее время при лечении больных ЦП и ПГ относительно радикальным способом лечения считается ортотопическая трансплантация печени [Bari K., Garcia-Tsao G., 2013; Schoening W. et al., 2016]. Однако, в ближайшие десятилетия обеспечить больных в востребованных объемах донорскими органами, а также организовать во многих клиниках по научно-экономическим причинам данную службу является невозможным даже в экономически развитых странах мира [Legaz I., Navarro-Noguera E., et al. 2016; Wiesen P. et al. 2016].

Вышеуказанные обстоятельства делают актуальным поиск более эффективных и доступных методов для лечения больных с ЦП и ПГ.

В этом аспекте, с целью усиления регенераторной активности цирротически пораженной печени наше внимание привлекли клинические эффекты применяемых при лечении ряда заболеваний клеточной трансплантации [Lee S., et al. 2014; Baligar P, Mukherjee S. et al. 2016].

Достижения молекулярной и клеточной биологии последних десятилетий ознаменовались открытием стволовой клетки (СК). Проведенными в эксперименте и в клинике исследования показали высокую эффективность использования СК для восстановления и усиления пораженных тканей организма благодаря их паракринным свойствам. Указанные разработки с применением клеточных технологий, направленные на восстановление морфофункционального состояния пораженных органов является базовой стратегией современной медицины [Hansel M., Davila J. et al. 2016].

Многие исследователи считают, что усовершенствование технологии по применению, а также культивации СК уже в ближайшем будущем создадут альтернативу органной трансплантации [Jang Y. Et al., 2014; Cai T. et al., 2015].

Анализ литературных данных выявил небольшое число работ, посвященных клиническому применению, и тем более сравнению различных способов трансплантации в печень СК при лечении больных с ЦП и ПГ.

Мы, в своей работе экспериментальными и клиническими исследованиями решили оценить эффективность использования различных методов трансплантации в печень (при цирротическом ее поражении) аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток (АММСК).

**Цель работы:** В сравнительном порядке изучить эффективность различных способов трансплантации в цирротически измененную печень аутологических костномозговых стволовых клеток.

**Задачи исследования.**

1. Определить наиболее эффективный способ введения аутологических костномозговых стволовых клеток в цирротически измененную печень и изучить эффективность трансплантации по результатам морфологических исследований в эксперименте.
2. Изучить в динамике изменения биохимических показателей крови в зависимости от сопособа трансплантации аутологических костномозговых стволовых клеток в печень при моделированном циррозе.

3. По результатам экспериментальных исследований оценить степень микроциркуляторных изменений при циррозе печени в зависимости от способа трансплантации аутологических костномозговых стволовых клеток.
4. Предложить способ культивации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток на основании особенностей функциональных и фенотипических свойств у больных циррозом печени различной этиологии.
5. Оценить эффективность и выявить преимущества трансартериального введения больным циррозом печени стволовых клеток на основании изучения параметров гемодинамических и морфофункциональных показателей.
6. Разработать и внедрить в клинику способ катетеризации для проведения трансартериальной трансплантации в печень больным циррозом аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток минилапаротомным доступом.
7. Определить показания к транспортальному или трансартериальному способам введения клеточной культуры больным циррозом печени и оценить их эффективность на основании результатов лечения в ближайшие и отдаленные сроки после трансплантации.

#### **Научная новизна исследования:**

1. Настоящая работа основываясь на результатах большого объема экспериментальных и клинических исследований характеризует преимущества различных способов трансплантации в цирротически измененную печень культивированных по более совершенной методике аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток.
2. Путем изучения функциональных и фенотипических свойств аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток у больных циррозом печени, впервые культивация была осуществлена с учетом этиологии цирроза печени.
3. Впервые по результатам исследования морфофункционального состояния, а также гемодинамики печени доказана высокая эффективность трансартериальной трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток при цирротическом ее поражении.

4. Впервые в клиническую практику был введен разработанный нами способ трансартериальной трансплантации в печень стволовых клеток минилапаротомным доступом с помощью «управляемого» катетера.
5. Разработан алгоритм, позволяющий определить показания и противопоказания для выбора способа трансплантации в цирротически измененную печень аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток.

### **Практическая значимость работы.**

1. Трансплантация культивированных по предложенной методике аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток при лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией является безопасным методом, способствующим замедлению прогрессирования заболевания.
2. Совершенствование методов культивации стволовых клеток в зависимости от этиологии цирроза печени позволяет повысить их витальные возможности после их трансплантации.
3. Разработанный алгоритм позволяет объективно оценить показания, а также противопоказания для осуществления того или иного метода трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток при лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией.
4. Предложенный способ трансартериальной трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в цирротическую печень минилапаротомным доступом с помощью «управляемого» катетера является эффективным при отсутствии специально оборудованной для эндоваскулярных вмешательств операционной.
5. Трансартериальная трансплантация аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток позволяет значительно замедлить прогрессирование цитолитического процесса в печени при цирротическом ее поражении.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Репаративный и регенераторный потенциал введенных в печень аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток напрямую зависит от путей их введения в печень.
2. Периваскулярная зона артериального русла печени является наиболее оптимальной для приживления, роста, пролиферации и

дифференциации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток при циррозе печени и портальной гипертензии.

3. Трансплантация аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток способствует улучшению микроциркуляции цирротически измененной печени за счет ее неоваскуляризации.

4. При наличии у больных циррозом печени воротного кровотока более 600 мл/мин наиболее целесообразно осуществить трансартериальную трансплантацию в печень аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток

5. Трансплантация в печень больным циррозом аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток сопровождается улучшением общего состояния больных и предупреждением прогрессирования заболевания.

### **Апробация работы.**

Основные положения диссертации доложены на: XIII Международном Евроазиатском Конгрессе Хирургов и Гастроэнтерологов (Баку, 2013); научно-практической конференции, посвященной 90-летию д.м.н., проф. Бейбала Хуткар оглы Абасова (Баку, 2013); Азербайджано-Турецких Днях Хирургии и Гастроэнтерологии (Баку, 2014); VII Всероссийском Съезде Трансплантологов (Москва, 2014); научной конференции, посвященной 70-летию д.м.н. Азам Таяр оглы Агаева (Баку, 2014); научной конференции посвященной 95-летию юбилею создания кафедры анатомии человека Азербайджанского Медицинского Университета (Баку, 2014); совместном научном заседании (Украина, 2014) сотрудников отделения общей хирургии, а также Международного Центра Биотехнологии Клеточного культивирования «Biostem» Донецкого Института Неотложной и Восстановительной Хирургии им. В.К.Гусака (НАМН Украины); научно-практической конференции посвященной актуальным проблемам медицины в Азербайджанском Медицинском Университете (Баку, 2015); совместном научном заседании сотрудников кафедры общей хирургии, I и II хирургических болезней, патологической анатомии, Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета, а также сотрудников Научного Центра Хирургии им. академика М.А.Топчибашева

(8.04.2015); на Апробационном Совете при Научном Центре Хирургии имени академика М.А.Топчибашева (27.02.2016).

**Внедрение результатов в практику.** Экспериментальная часть исследования была выполнена на базе Международного Центра Биотехнологий (Лаборатория клеточного и тканевого культивирования «Biostem») Донецкого института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (НАМН Украины), на кафедре хирургических болезней-II, а также в научно-исследовательском центре Азербайджанского Медицинского Университета (Баку, Азербайджан).

Основные положения и выводы диссертации внедрены в клиническую практику Донецкого института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (НАМН Украины).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 36 печатных работ в рецензируемых научных журналах, а также получена справка на одобрение патента (Евроазиатский) на полезную модель.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 296 страницах машинописного текста (компьютерного набора), написана на русском языке. Работа иллюстрирована 66 рисунками, 35 таблицами и состоит из оглавления, введения, 6 глав (в том числе и обзора литературы), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Библиографический указатель включает 299 источников, из которых 34 работы отечественных и 265 зарубежных авторов. В диссертации нашли отражения клинические примеры.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследования были выполнены на базе Международном Центре Клеточного и Тканевого Культивирования «BIOSTEM» Института Неотложной и Восстановительной Хирургии им. В.К.Гусака (Донецк, Украина) и в научно-исследовательском центре Азербайджанского Медицинского Университета.

### **Характеристика экспериментальных исследований.**

В экспериментах использовали 148 белых крыс линии Wistar в возрасте не менее 3 месяцев, масса которых составляла 150-180 г.

Исследования на животных были осуществлены в соответствии с правилами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях».



В работе использовали АММСК, которые в сравнении с аллогенными клетками имеют ряд преимуществ, наиболее значимым из которых является отсутствие вероятности отторжения.

АММСК получали из костного мозга бедренной кости после ампутации нижней конечности животного до начала формирования модели ЦП и ПГ. В качестве анестезии мы использовали Ketamin в дозе 90 мг на кг веса крысы.

Летальность после ампутации конечности среди животных составила 5,4% (8 крыс, причины - болевой фактор и послеоперационное кровотечение) (табл. 1).

Полученные клетки замораживали и хранили в криоконтейнере. Размораживали АММСК непосредственно перед их трансплантацией.

ЦП у животных моделировали через 15-20 дней после ампутации нижней конечности подкожным введением 50% масляного раствора  $CCl_4$  в расчете 0,3 мл/100г массы крысы, два раза в неделю в течение 12 недель. Как было указано ранее, наблюдаемых животных содержали при свободном доступе их к пище, воде на рационе питания в условиях вивария по соответствующим нормативам.

Летальность среди наблюдаемых животных на этапе моделирования ЦП составила 10,1% (15 крысы из 148, табл. 1).

На современном этапе исследователи предлагают использовать различные пути введения полученных АММСК, обосновывая их преимущества. Мы сочли целесообразным изучить эффективность интрапаренхиматозного, транспортального и трансартериального введения в моделированную циррозом печень АММСК. Для этого наблюдаемые животные были условно разделены на 3 группы: в I группу вошли 48 крыс, у которых трансплантацию АММСК осуществляли внутривенно чрескожной пункцией. Во II и III группе животных полученную клеточную культуру пересаживали в печень путем транспортального (51 крыс) и трансартериального (посредством введения в собственную печеночную артерию у 49 крыс) введения.

Перед трансплантацией в качестве анестезии мы использовали Ketamin или Ksilazin в дозе 90 мг на кг веса крысы. Трансплантация во II и III группе животных АММСК в печень посредством собственной печеночной артерии или воротной вены осуществляли лапаротомией путем однократной инъекции 1 мл взвеси клеток из расчета  $2,0 \times 10^6$  клеток на 100 г веса крысы с помощью предназначенной для таких процедур тонкой пункционной иглы.

Летальность наблюдаемых животных на различных этапах исследования составила 25%. Причиной тому в 6 случаях явилось интраоперационное кровотечение (у 2 крысы (4,1%) при внутриартериальном введении, у 4 крыс (7,8%) при внутрипортальном введении), возникшее на месте инъекции. В 3 случаях (5,9%) летальный исход наступил у животного из I группы в результате развития тромбоза портальной вены, который был выявлен при вскрытии животного на 2 сутки после трансплантации АММСК.

Общая летальность среди животных при внутрипортальном (5 крысы, 9,8%) и внутриартериальном (4 крысы, 8,2%) введении составила 9,0% (табл. 1).

Таблица 1

Летальность среди наблюдаемых животных (n=148) на разных этапах экспериментального исследования

Этап исследования		Количество погибших животных
Ампутация нижней конечности		5,4% 8 крысы из 148
Моделирование ЦП		11,6% 15 крыс из 140
Интраоперационная трансплантация АММСК	I группа	9,8% 5 крысы из 43
	II группа	8,9% 4 крысы из 45
	III группа	5 крысы из 37 13,5%

Следует отметить, что в остальных случаях кровотечение в месте инъекции при внутрипортальном или внутриартериальном введении останавливали при помощи гемостатической губки.

Всем животным на этапах лечения были осуществлены общелабораторные, гистоморфологические, а также инструментальные методы исследования.

С целью изучения эффективности трансплантации в печень АММСК при лечении ЦП, полученные биоптаты мы также подвергали иммуногистохимическому анализу нижеследующих параметров:

1. В первую очередь определением экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (Proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA) в различные сроки исследования оценивали пролиферативную активность гепатоцитов в наблюдаемых группах животных.

2. Изучением степени экспрессии альфа-гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) определяли активацию миофибробластов в наблюдаемой паренхиме печени. Необходимо отметить, что  $\alpha$ -SMA является белком гладкой мышцы. Он является маркером миофибробластов, который в неизменной печени локализуется лишь в мышечном слое ее сосудов. Увеличение миофибробластов сопровождается массивным синтезом коллагена и прогрессированием фиброза.

3. Определением экспрессии CD34 оценивали степень капилляризации синусоидов в печени. Определение CD34 в эндотелии синусоидов возникает лишь при их капилляризации. Последнее формируется в случае, когда при типичном для ЦП в пространстве Диссе формируется перисинусоидальный фиброз. Отложение на развивающемся патологическом фоне коллагена сопровождается формированием атипичной базальной мембраны в эндотелии синусоидов и следствием этого нарушается диффузия веществ из сосудистого русла в гепатоциты.

Исследование микроциркуляции поверхности печени методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) мы проводили перед трансплантацией в печень АММСК (при моделированном ЦП), а также на 8 неделе лечения путем помещения датчика непосредственно в область правой доли печени. Исследования осуществляли на аппарате ЛАКК-01 (Лазма, Россия) со встроенным программным обеспечением, позволяющим анализировать полученные данные в автоматизированном режиме с помощью Вейвлет-анализа.

Эффективность различных способов введения в печень АММСК на макрогемодинамику печени при моделированном циррозе печени оценивали при помощи ультразвукового доплеровского исследования (УЗДИ).

### **Характеристика клинических наблюдений**

Клиническая часть данной работы посвящена изучению результатов лечения 78 больных ЦП и ПГ, получавших лечение в Донецком институте неотложной и восстановительной хирургии

имени В.К.Гусака (АМН Украины) за период с 2007 по 2014 гг. Исследуемые больные поступили в стационар в плановом порядке.

Среди наблюдаемых пациентов 27 (34,6%) составили представители женского, а 51 (65,4%) мужского пола.

Средний возраст исследуемых пациентов составил  $43,5 \pm 9,8$  лет (от 23 до 72 лет), подавляющее большинство из которых представлялись лицами молодого и трудоспособного возраста.

По анамнестическим данным длительность заболевания исследуемых больных составляла от 2 до 6 лет, средний период при котором составил  $4,6 \pm 1,2$  лет.



Рис. 1. Этиологические факторы развития у исследуемых больных цирроза печени и портальной гипертензии.

Среди причин развития ЦП и ПГ – вирусная этиология была выявлена у 34 (43,6%), алкогольная у 28 (35,9%), аутоиммунная у 6 (7,7%) из наблюдаемых больных. Первичный билиарный ЦП был диагностирован у 2 (2,6%), а в 8 (10,3%) случаях установить причину заболевания установить не удалось (рис.1).

Оценку тяжести цирротического поражения печени мы проводили критериями Child-Pugh. Функциональный класс «А» мы наблюдали у 23 (29,5%), функциональный класс «В» - у 53 (67,9%), функциональный класс «С» - у 2 (2,6%) из исследуемых больных. 24 из 78 больных после трансплантации в печень АММСК не назначался комплекс лечения, направленный на компенсацию заболевания. В случаях суб-,

либо декомпенсированных форм заболевания была назначена соответствующая диета, а при необходимости диуретики (по показаниям).

Наблюдаемым нами 23 (29,5%) больным с ЦП и ПГ ранее, еще до поступления в стационар перед осуществлением трансплантации АММСК для устранения либо же наличия угрозы кровотечения были выполнены указанные в таблице 2 хирургические вмешательства.

Таблица 2

Проведенные наблюдаемым больным циррозом печени хирургические вмешательства

Вид хирургического вмешательства	Количество больных	
	Абс	%
Эндоскопическое лигирование ВРВПЖ	15	19,2
Операция Поциори	4	5,1
Эмболизация селезеночной артерии	2	2,6
Спленэктомия	2	2,6
Всего	23	29,5

Следует отметить, что для изучения эффективности трансплантации в печень АММСК мы условно разделили наблюдаемые нами на 3 группы:

Во I и II группу вошли 55 пациентов (23 и 25 соответственно), которым наряду с общепринятыми хирургическими и терапевтическими методами лечения была осуществлена трансплантация в печень (посредством воротной вены и собственной печеночной артерии соответственно) ранее полученных из костного мозга АММСК.

В III группу вошло 30 больных, у которых лечебно-профилактические мероприятия основывались на традиционных, принятых в клинике.

Следует отметить, 23 (29,5%) больным трансплантацию АММСК в печень осуществляли введением клеточной культуры в бассейн v. Portae чрескожным способом под контролем УЗИ.

25 (32,1%) больным в отличие от других групп трансплантацию АММСК в печень осуществляли посредством собственной

печеночной артерии. Последнюю мы производили рентгенэндоваскулярно чрезбедренным доступом по Сельдигеру.

Проведенные исследования осуществлялись не только для диагностики самого заболевания, но и для изучения эффективности проводимого лечения. Последние применялись для определения степени тяжести ЦП и ПГ, перед процедурой получения клеточной культуры, непосредственно перед трансплантацией, а также для сравнительной характеристики полученных результатов на 8 неделе после введения в печень АММСК (путем транспортального или трансартериального введения).

Следует отметить, что наблюдаемые нами больные поступили в стационар в плановом порядке, после чего им были проведены комплексные исследования.

Диагноз цирротического поражения печени при этом ставился на основании изучения жалоб больных, данных объективного исследования, клиники заболевания, а также данных лабораторно-инструментальных исследований.

**Статистическая обработка результатов.** Полученные в ходе исследования все числовые показатели были статистически проанализированы согласно современным рекомендациям. Все расчеты проводились в программе EXCEL, результаты исследования отражены в таблицах и диаграммах.

### **Характеристика результатов исследований полученных в эксперименте**

Для оценки эффективности использования исследуемым животным с моделированным ЦП АММСК мы на этапах лечения провели биохимические исследования, характеризующие функциональное состояние печени. Для осуществления сравнительной характеристики на первом этапе мы изучили исходные значения показателей до начала лечения при моделированном ЦП. Данные результаты также помогали подтверждать наличия у наблюдаемых животных цирротического поражения.

У исследуемых нами животных при сформированном в эксперименте ЦП отмечались наглядные изменения в изучаемых параметрах, характеризующих функциональное состояние печени.

Проведенные нами исследования влияния трансплантации АММСК на морфофункциональное состояние печени в динамике лечения показали наглядные преимущества.

Во всех группах животных наблюдалось достоверная стабилизация изучаемых показателей в сравнении и исходными данными. Данное обстоятельство свидетельствует о сравнительном улучшении функционального состояния печени.

В первую очередь изменения характеризовались улучшением белковосинтетической функции печени. На 4 неделе после трансплантации в печень АММСК отмечается положительная тенденция изменений в показателях общего белка и альбумина в сравнении с исходными данными.

Так, у животных I группы на 4 неделе после трансплантации в воротную вену АММСК уровень общего белка составил  $44,2 \pm 3,1$  г/л. Данный показатель если и превышал исходные значения на 8,4%. Положительная динамика продолжалась и в последующем периоде. На 8 неделе после трансплантации в воротную вену АММСК данный показатель был выше исходного (при моделированном ЦП) на 16,5%. В указанные сроки наблюдения показатель общего белка в сыворотке крови у животных I группы был ниже аналогичного показателя нормы на 17,1% ( $p < 0,05$ ).

Результаты полученные у крыс из II группы были статистически сопоставимы. Так, на 4 и 8 неделях после осуществления трансплантации в печень АММСК посредством собственной печеночной артерии, уровень общего белка в сыворотке крови превышал аналогичные показатели животных I группы на 13,3% и 12,3% соответственно. У животных II группы на 8 неделе после трансплантации АММСК уровень общего белка был ниже нормы лишь на 6,8% ( $p < 0,001$ ).

Как показали исследования, динамика альбуминсинтетической функции печени после трансплантации в последнюю АММСК также повышалась в обеих группах животных. Однако результаты, полученные после транспортной и трансартериальной трансплантации были статистически значимыми.

У крыс из I группы, которым трансплантацию АММСК в печень осуществляли посредством воротной вены, спустя 4 недели уровень альбумина превышал значения при моделированном ЦП на 22,01%. На 8 неделе после введения культивируемой ранее клеточной культуры, данный показатель повышался до  $22,5 \pm 1,2$  г/л. Однако, его

уровень был все еще низким. В указанные сроки данный показатель был ниже нормы на 29,02%.

Более наглядная положительная динамика в увеличении альбуминсинтетической функции печени была отмечена у животных, которым трансплантацию АММСК осуществляли посредством собственной печеночной артерии.

Как показали проведенные сравнительные исследования, на 4 неделе лечения уровень альбумина в сыворотке крови превышал исходные данные (при завершении моделирования ЦП) на 49,7%. На 8 неделе после трансплантации АММСК его показатель составил  $28,4 \pm 3,3$  г/л. Данный уровень альбумина если и был ниже показателя нормы на 10,4%, он был выше аналогичного I группы крыс на 26,2% ( $p < 0,05$ ).

Вышеуказанные данные свидетельствуют о повышении белковосинтетической функции печени после трансплантации в нее АММСК. Однако, наглядные преимущества интраартериальной трансплантации являются неоспоримыми, что рекомендует их для клинического применения.

Исследования показали, что у крыс I группы, которым трансплантацию АММСК в печень проводили посредством воротной вены уровень АЛТ составил  $6,9 \pm 1,3$  мМоль/г\*л. Данный показатель хотя и был ниже аналогичного, полученного при моделировании ЦП на 16,8%, он превышал норму в 2,6 раз ( $p < 0,05$ ). Анализ результатов, полученных на 8 неделе исследования показал дальнейшее снижение данного показателя. Однако и в эти сроки уровень АЛТ в сыворотке крови был выше данных контроля (норма) почти в 2 раза ( $p < 0,01$ ).

Результаты, полученные у животных II группы были статистически значимыми. Трансартериальная трансплантация в печень АММСК сопровождалась более усиленными восстановительными процессами в печени в сравнении с интрапортальной трансплантацией. Через 4 и 8 недель после трансплантации АММСК в печень посредством собственной печеночной артерии способствовало снижению уровня АЛТ на 33,2% и 60,7% соответственно. На 8 неделе лечения уровень последнего в сыворотке крови составил  $4,2 \pm 0,6$  мМоль/г\*л. Если данный показатель и превышал показатель нормы на 23,5%, он был ниже аналогичного I группы животных на 18,6% ( $p < 0,01$ ).

Результаты, полученные у крыс II группы были также статистически значимыми. Трансплантация АММСК посредством собственной печеночной артерии сопровождалась более интенсивным



усилением функционального состояния печени в сравнении с введением клеточной культуры. Положительная динамика снижения уровня АСТ на 4 и 8 неделе лечения во II группе была более наглядной в сравнении с животными из I группы. Так, к концу наблюдения, уровень данного показателя во II группе животных был ниже аналогичного I группы животных на 29,9% ( $p < 0,05$ ).

Как известно, одним из основных показателей пигментного обмена является билирубин, который продуцируется гепатоцитами. Изучение его уровня считается наиболее информативным для оценки функционального состояния, как при паренхиматозном, так и механическом поражении печени при различных заболеваниях.

Как показали исследования, трансплантация в печень АММСК способствовало понижению уровня билирубина в наблюдаемых группах животных. В крови крыс I группы на 4 неделе после транспортального введения в печень предварительно полученных (до моделирования ЦП) АММСК содержание общего билирубина была незначительно ниже (на 3,9%) аналогичного при моделированном ЦП. Более наглядное его понижение было отмечено на 8 неделе лечения. Однако и в эти сроки, у животных I группы его уровень достигал  $6,1 \pm 1,7$  мкмоль/л. Данный показатель если и был ниже исходного на 37,1%, он был выше среднего уровня нормы в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Более наглядная тенденция снижения уровня билирубина была отмечена среди животных после трансплантации АММСК в печень посредством общей печеночной артерии.

Так, на 4 неделе после интраартериальной трансплантации в печень предварительно полученной клеточной культуры уровень билирубина в сыворотке крови был ниже аналогичного показателя животных I группы на 11,8%. Более положительная тенденция прослеживалась в последующие сроки. На 8 неделе лечения у крыс II группы хотя уровень билирубина был выше показателя нормы на 21,4%, он был ниже исходного и аналогичного показателя I группы животных на 64,9% и 44,3% ( $p < 0,05$ ).

Результаты, полученные во II группе животных были статистически сопоставимыми. На 4 и 8 неделях лечения во II группе крыс содержание ГГТП в сыворотке крови был ниже аналогичного I группы животных соответственно на 23,3% и 29,2%. Крысам, которым трансплантацию АММСК в печень осуществляли посредством общей печеночной артерии на 8 неделе лечения уровень

ГГТП хотя и был выше нормы на 32,2%, он был ниже исходного (полученного при моделировании ЦП) на 62,04% ( $p < 0,001$ ).

Результаты полученные у животных III группы показали низкую эффективность использования чрескожной пункционной внутрипеченочной трансплантации в печень АММСК. Анализируя уровни изучаемых показателей функционального состояния печени были обнаружены сравнительные преимущества интраартериальной трансплантации аутогенных СК в сравнении с транспортальным и транспеченочными путями введения.

Таким образом, проведенные нами в эксперименте сравнительные биохимические исследования сыворотки крови показали, что введение костномозговых АММСК в печень сопровождается ощутимым усилением регенераторных механизмов в поврежденной паренхиме печени.

Отсутствие литературных данных, посвященных оценке органной микроциркуляции при лечении экспериментальной модели ЦП СК-ми показывают целесообразность проведения исследований в указанном аспекте.

Следует отметить, отсутствие литературных данных о изучении ЛДФ-ей показателей микроциркуляции поверхности печени побудило нас на начальном этапе изучить их в норме, а также при моделированном ЦП.

Как показали исследования, при сформированной модели ЦП параметр микроциркуляции (ПМ) был достоверно ниже аналогичных показателей животных группы контроля на 31,1% ( $p < 0,05$ ). Данное обстоятельство совпадает с литературными данными и свидетельствует о значимых нарушениях органной микроциркуляции при ЦП. На 8 неделе лечения, ПМ в группе животных, которым трансплантацию СК осуществляли посредством печеночной артерии превышал аналогичные данные I и III группы животных на 19,5% и 29,1%.

Таким образом, исследования микроциркуляции методом ЛДФ в динамике лечения животных с моделированным ЦП показывают преимущества использования трансартериальной трансплантации АММСК. По нашему мнению это связано с более выраженными восстановительными процессами в паренхиме печени после введения культивированной клеточной культуры в печеночную артерию. Полученные результаты делают актуальным продолжение и перспективность исследований в этой области.

Иммуногистохимическую оценку эффективности трансплантации АММСК мы провели посредством анализа биоптатов печени изъятых у наблюдаемых животных до и на 8 неделе после трансплантации. Для этого, как было указано в разделе материалы и методы исследования биоптаты окрашивали с антителами против к PCNA,  $\alpha$ -SMA и CD34.

Исследования показали положительную динамику в экспрессии  $\alpha$ -SMA. До трансплантации у всех животных наблюдали наличие в соединительнотканых септах миофибробластов, что указывало на прогрессирование фиброза. На 8 неделе после трансплантации количество миофибробластов заметно уменьшилось, и  $\alpha$ -SMA клетки обнаруживали единично. В основном они локализовались в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов.

Как было указано ранее, у всех наблюдаемых животных на фоне лечения АММСК обращают на себя внимание два факта – резкое снижение пролиферативной активности гепатоцитов и уменьшение CD34 в мембранах эндотелия синусоидов после трансплантации. Высокая пролиферативная активность в гепатоцитах до трансплантации в печень АММСК посредством общей печеночной артерии указывает на напряженность регенераторного ответа. Такого рода напряженность всегда наблюдается при повреждении гепатоцитов и является ответной реакцией на уменьшение клеточной массы или повреждение гепатоцитов.

Через 2 месяца после трансплантации число пролиферирующих гепатоцитов во II группе не превышает 16%, что является показателем, близким к норме.

При сформированной модели ЦП у наблюдаемых нами животных III группы процент пролиферирующих гепатоцитов составил 46%. На 8 неделе после трансплантации предложенным нами способом аутологических СК процент пролиферирующих гепатоцитов не превышает 37%, что было сравнительно выше аналогичного показателя животных I и II группы на 54,2% и 131,3%.

Таким образом, вышеуказанные данные гистоморфологических и иммуногистохимических исследований в динамике лечения животных с моделированным ЦП показывают преимущества использования трансартериальной трансплантации в печень АММСК. Полученные результаты свидетельствуют о наличии более благоприятных факторов для размножения АММСК в периваскулярной зоне артериального русла печени при цирротическом ее поражении. По

нашему мнению это связано с морфофункциональными изменениями паренхимы печени на фоне повышенного индекса застоя в портальной вене, а также уменьшением индекса резистентности общей печеночной артерии. Указанные выше обстоятельства и стали причиной наглядного уменьшения зоны разросшейся соединительной ткани именно в периваскулярном пространстве артериального русла печени (в сравнении с венозным) за счет активного размножения трансплантированных АММСК и вытеснения последними измененной ткани.

### **Характеристика клинических результатов лечения.**

**Характеристика клеточного материала.** Следует отметить, что АММСК из костного мозга мы получали за  $42 \pm 3,8$  дня перед осуществлением трансплантации их в печень, после предварительного их выделения и культивирования. Культуру АММСК у наблюдаемых пациентов мы предварительно выделяли из костного мозга, полученного пункцией крыла подвздошной кости (за 1,5 месяца до трансплантации АММСК). Изъятый аспират костного мозга на начальном этапе разбавляли раствором Хэнкса («Биолот», Россия) при соотношении 1:2/5. В центрифужные пробирки, емкость которых составляла 50 мл наливали градиент плотности Histopaque 1077 (Sigma, USA) при расчёте 1 мл градиента на 1 мл изъятых костного мозга. В последующем этапе, аккуратно наслаивали разбавленный костный мозг на градиент и центрифугировали пробирку при температуре  $18^{\circ}\text{C}$  и режиме 1800-2000 оборотов в минуту в течение 30-40 мин. Клетки интерфазы, содержащие мезенхимальные стромальные стволовые клетки собирали в центрифужные пробирки емкостью 15 мл. На следующем этапе небольшим количеством раствора Хэнкса и полученную взвесь ресуспендировали и центрифугировали ту же пробирку в течение 8-10 минут в режиме 800-1000 оборотов в минуту. Срок культивации полученных нами АММСК составило 42 дня. Следует отметить, что при культивации СК мы учитывали и осуществляли необходимую коррекцию выявленных функциональных и фенотипических нарушений в зависимости от причины развития ЦП и ПГ (табл.3).

Исследования выявили, что добавление FGF в культуру АММСК сопровождалось снижением периода культивирования клеток до получения монослоя, а также возрастанию числа клеток в

соответствующей фазе (S/G2M) клеточного цикла (с  $2,86 \pm 0,94$  до  $8,72 \pm 2,31$ ) в общем числе наблюдаемых нами пациентов.

Таблица 3

Сравнительная характеристика пролиферативного потенциала, а также числа клоногенных предшественников аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток исследуемых больных циррозом печени

Этиология ЦП	Исследуемые показатели			
	Количество КОЕ-Ф на $10^6$ МНК	Длительность первичного культивиров. (дни)	Выход АММСК в расчете на 1 КОЕ-Ф	Количество удвоений клеточной популяции
1. Показатели нормы (n=10)	$33.4 \pm 1.81$ (24.2-41.3)	$13.8 \pm 2.11$ (9.8-18.6)	$1602.8 \pm 146.4$ (900-2420)	$11.5 \pm 0.85$ (8.1-14.9)
2. Вирусная (n=18)	$25.8 \pm 1.58$ (14.2-37.4)	$14.6 \pm 0.76$ (9.8-21.2)	$866.5 \pm 57.1$ (580-1250)	$12.5 \pm 0.54$ (8.9-15.7)
3. Алкогольная (n=13)	$16.3 \pm 1.30$ (10.2-23.6)	$15.8 \pm 1.28$ (10.9-22.3)	$819.9 \pm 44.6$ (610-1070)	$11.5 \pm 0.43$ (8.3-12.9)
4. Аутоиммунная (n=4)	$19.3 \pm 3.40$ (11.6-26.3)	$17.1 \pm 1.42$ (13.6-20.1)	$890.3 \pm 131.6$ (620-1240)	$11.4 \pm 0.98$ (8.5-12.7)
P <sub>1-2</sub>	<0.05	>0.05	<0.001	>0.05
P <sub>1-3</sub>	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05
P <sub>1-4</sub>	<0.01	>0.05	<0.05	>0.05
P <sub>2-3</sub>	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05
P <sub>2-4</sub>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
P <sub>3-4</sub>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Необходимо отметить, что возрастание пролиферативной активности АММСК под воздействием FGFb не при каждой форме ЦП (в зависимости от причин вызвавшей ЦП) приводило к усилению супрессорной активности. Усиление супрессорной активности в присутствии FGFb отмечалось в культурах АММСК изъятых из костного мозга пациентов с алкогольной и аутоиммунной формой

заболевания. FGFb не усиливал супрессорную активность АММСК больных с аутоиммунным ЦП.

Таким образом из вышеуказанного становится понятным, что фенотипические и функциональные свойства АММСК у больных ЦП различной этиологии различаются (табл.3). Для достижения позитивных результатов лечения СК проведение адекватной их культивации и необходимой коррекции является важным этапе в дотрансплантационном периоде лечения.

**Предоперационная подготовка.** Согласно принятому протоколу обязательным перед проведением сеансов трансплантации в печень АММСК всем исследуемым пациентам для коррекции имеющихся серьезных нарушений в тщательном порядке была проведена предоперационная подготовка. Она имеет немаловажное значение, как для профилактики развития осложнений, связанных непосредственно с манипуляциями, так и для получения позитивных ближайших и отдаленных результатов лечения.

Согласно принятому протоколу предоперационный комплекс мероприятий заключался в нижеследующем:

1. Максимально уменьшить активность цитолитического процесса в печени

2. Обязательная профилактика и коррекция осложнений ЦП, среди которых особо важным считались осложнения, связанные с проявлениями гипертензии в воротной вене (кровотечение из ВРВПЖ, асцит и др).

3. Проведение адекватной заместительной терапии для коррекции анемии, гипоальбуминемии, диспротеинемии, а также других биохимических изменений, отражающих функциональное состояние печени.

### **Способы трансплантации в печень стволовых клеток.**

Для трансплантации ранее полученных и культивируемых АММСК в печень мы использовали различные способы введения:

- введение клеточной культуры в печень посредством воротной вены
- трансплантация АММСК посредством общей печеночной артерии

### **Результаты морфологических исследований.**

Наши исследования совпали с мнением ряда ученых в том, что соединительная ткань при ЦП разрастается посредством увеличения

в зоне перипортального тракти фибробластов. Паренхима печени при цирротическом ее поражении подвергается массивной гиперплазии, результатом которой формируется множество различного по величине узелков. В подвергнутых к дистрофии гепатоцитах процесс регенерации резко снижается, и поэтому ЦП является необратимым процессом.

Осуществление исследуемым больным на тяжелом патофизиологическом фоне трансплантации в печень АММСК трансартериальным, либо же транспортальным путями благодаря паракринным функциям пересаженных клеток способствовало активизации процессов регенерации в паренхиме последней.

### **Результаты биохимических исследований, характеризующих функциональное состояние печени и почек у исследуемых больных циррозом печени в динамике лечения**

Для оценки эффективности использования исследуемых больных с ЦП АММСК мы на этапах лечения провели биохимические исследования, характеризующие функциональное состояние печени.

Как показали исследования, динамика альбуминсинтетической функции печени после трансплантации в последнюю АММСК также повышалась во всех группах больных в ближайшие месяцы после начала лечения. Результаты, полученные после транспортальной и трансартериальной трансплантации в печень АММСК, а также после традиционного лечения статистически значимо отличались.

У больных I группы, которым трансплантацию АММСК в печень осуществляли посредством воротной вены, через 2 месяца уровень альбумина в крови превышал исходные данные (полученные при первичной госпитализации) на 16,96%. Через 6 месяцев после трансплантации АММСК данный показатель повышался до  $34,7 \pm 2,6$  г/л. Положительная динамика отмечалась и в более поздние сроки лечения. Через год после трансплантации уровень альбумина в сыворотке крови пациентов I группы превышал аналогичный показатель здоровых лиц на 18,3%.

Более наглядная положительная динамика в увеличении альбуминсинтетической функции печени была отмечена у больных ЦП, которым трансплантацию АММСК осуществляли посредством собственной печеночной артерии. Динамика изменения уровня альбумина в сыворотке крови больных III группы отличалась от

пациентов, которым на этапах лечения использовали трансплантацию в печень АММСК. Прежде всего отличие заключалось в том, что относительно положительная динамика на фоне проводимого традиционного лечения продолжалась в течении первых 6 месяцев от начала наблюдения (после первичного поступления больных в стационар). К концу года исследования, уровень альбумина в сыворотке крови вновь имел тенденцию к снижению. На конечном этапе наблюдения уровень последнего был ниже аналогичного показателя I и II группы больных на 39,75% и 25,7% соответственно.

Вышеуказанные данные свидетельствуют о повышении белковосинтетической функции печени после трансплантации в нее АММСК. Однако, наглядные преимущества трансартериальной трансплантации являются неоспоримыми, что рекомендует их для клинического применения.

### **Результаты ультразвуковой доплерографии проведенной в динамике лечения больных циррозом печени**

В последние годы наблюдается улучшение возможностей ранней диагностики наличия у больных ЦП и портальной гипертензии, среди которых важное место отводится ультразвуковой доплерографии сосудов печени. Учитывая ее малоинвазивность данный вид диагностики является оптимальным для изучения гемодинамики печени на этапах лечения при различных ее патологиях.

Следует отметить, что индекс резистентности (RI) в ОПА у наблюдаемых больных при поступлении в стационар был выше показателей нормы на 8,7% соответственно. Наши результаты совпали с мнением большинства ряда исследователей в отношении повышения изменений указанного показателя при ЦП. Однако результаты, полученные в динамике лечения у наблюдаемых больных ЦП были статистически сопоставимы.

Проведенные нами сравнительные исследования показали наглядные преимущества осуществления трансартериальной трансплантации в печень АММСК на печеночную гемодинамику больных в сравнении с аналогичными при транспортальной их пересадке, а также традиционными способами лечения. Показатель RI во II группе больных через год после трансартериальной трансплантации в печень АММСК составил  $0,71 \pm 0,01$ . В указанные



сроки указанный показатель был ниже аналогичного показателя животных их I группы на 5,3% ( $p < 0,05$ ).

Увеличение интенсивности артериального кровотока в печени при цирротическом ее поражении в нашем исследовании было также подтверждено достоверным увеличением индекса артериальной перфузии. Однако, как показали исследования, данный показатель приобрел относительно положительную динамику на фоне трансартериальной трансплантации в печень АММСК.

Данные качественных и количественных показателей гемодинамики печени показали, что изучение индекса резистентности общей печеночной артерии является важным в плане диагностики ЦП, чувствительность которого по нашим данным составила 74 %, специфичность 96 %, а точность - 82 %,.

Таким образом, вышеуказанные данные ультразвукового доплеровского исследования, проведенного для изучения эффективности использования трансплантации в печень АММСК показывают наглядные их преимущества. Сравнительная же оценка эффективности между транспортальной, а также трансартериальной трансплантации в печень АММСК показало преимущества последней, что в первую очередь проявлялось уменьшением резистентности общей печеночной артерии, увеличением объемной скорости кровотока по воротной вене. По нашему мнению, указанные выше изменения гемодинамики печени были связаны с неоваскуляризацией, а также ускорением в сроки наблюдения регенерации периваскулярной зоны паренхимы пораженного органа пересаженными СК.

Следует отметить, исследование кровотока по воротной вене в динамике проводимого лечения мы осуществили 69 (36 пациента из I, и 33 из II группы) из исследуемых больных ЦП и ПГ. Степень снижения воротного кровотока оценивали придерживаясь классификации Плеханова (1996). Как показано в таблице 3.1 у 9 (25%) пациентов из I группы, у которых до трансплантации в печень АММСК отмечался низкий (ниже 600 мл/мин) воротный кровоток результаты лечения были удовлетворительными. В то время как у 15 (45,5%) больных с аналогичным уровнем уменьшения воротного кровотока, которым осуществили трансартериальную трансплантацию в печень АММСК у 12 (36,4%) из них был получен хороший, а у 3 (9,1%) - удовлетворительный результат лечения.

Данные обстоятельства свидетельствуют, что при наличии низкого воротного кровотока, а также высокого артериального, наблюдаемого при цирротическом поражении печени сравнительно положительные результаты выявлены после осуществления трансартериальной трансплантации в печень АММСК. Показанные выше данные свидетельствуют, что при низком воротном кровотоке, предпочтение следует отдавать трансартериальной трансплантации в печень АММСК.

Таблица 4

Степень тяжести цирротического поражения печени у  
исследуемых больных по Child-Pugh

Этапы исслед.	Функц. класс	I гр. n=32		II гр. n=31		III гр. n=30	
		abc	%	abc	%	abc	%
До лечения	A	11	34.4	9	29.0	10	33.3
	B	20	62.5	21	67.7	19	63.3
	P <sub>A-B</sub>	<0.02		<0.001		<0.01	
	C	1	3.1	1	3.2	1	3.3
	P <sub>A-C</sub>	<0.005		<0.02		<0.01	
	P <sub>B-C</sub>	<0.001		<0.001		<0.001	
Через 2 месяца	A	15	46.9	16	51.6	11	36.7
	B	16	50.0	14	45.2	17	56.7
	P <sub>A-B</sub>	>0.05		>0.05		>0.05	
	C	1	3.1	1	3.2	2	6.7
	P <sub>A-C</sub>	<0.001		<0.001		<0.01	
	P <sub>B-C</sub>	<0.001		<0.001		<0.001	
Через 6 месяцев	A	12	37.5	15	48.4	10	33.3
	B	18	56.3	16	51.6	18	60.0
	P <sub>A-B</sub>	>0.05		>0.05		<0.05	
	C	2	6.3	0	0.0	2	6.7
	P <sub>A-C</sub>	<0.01		<0.001		<0.05	
	P <sub>B-C</sub>	<0.001		<0.001		<0.001	
За период от 1 года до 5 лет	A	9	28.1	8	25.8	6	20.0
	B	17	53.1	20	64.5	15	50.0
	P <sub>A-B</sub>	<0.05		<0.001		<0.01	
	C	6	18.8	3	9.7	9	30.0
	P <sub>A-C</sub>	>0.05		>0.05		>0.05	
	P <sub>B-C</sub>	<0.01		<0.001		>0.05	

Сравнительная характеристика результатов лечения наблюдаемых пациентов II группы показало, что у 9 (29,03%) из них еще до начала лечения по степени тяжести относились к функциональному классу «А», 21 (67,7%) - к функциональному классу «В», а 1 (3,2%) пациент относился к функциональному классу «С» (табл.4).

На фоне проводимого лечения через 2 месяца после трансаретриальной трансплантации в печень АММСК наблюдалось более достоверная в сравнении с результатами, полученными в I и III группах больных изменений в степени тяжести заболевания.

Так, на 8 неделе после введения клеточной культуры в собственную печеночную артерию наглядная положительная динамика, характеризующаяся стойким клиническим эффектом была отмечена у 18 (58,1%) больных, 7 (22,6%) из которых из функционального класса «В» перешли в функциональный класс «С».

У 4 (12,9%) пациентов класса «В» и 1 больной из класса «С» (II группа) за 2 месяца наблюдения неоднократно требовал назначения коррекции, направленной на уменьшение асцитического синдрома.

Вышеуказанная аналогия среди пациентов I группы достоверно отличалась.

Так, среди больных I группы сравнительно длительная коррекция асцитического синдрома была проведена 8 (25%) из исследуемых больных ЦП.

Ухудшения общего состояния среди больных I и II групп в отличие от группы контроля ни в одном клиническом наблюдении выявлено не было.

Как было указано выше, 7 (22,6%) больных из II группы положительная динамика морфофункционального состояния печени способствовало переходу пациентов по тяжести заболевания из функционального класса «В» в функциональный класс «А». Однако, спустя 6 месяцев после трансплантации 1 (3,2%) обратно перешел в функциональный класс «В» по Чайлду-Пью.

Аналогичная динамика среди пациентов I и III групп была более различимой. Так, если через 2 месяца после транспортальной трансплантации в печень АММСК 4 (12,5%) перешли из вышестоящего функционального класса в функциональный класс «А», то через 6 месяцев 3 (9,4%) обратно перешли в функциональный класс «В», а у одного пациента прогрессирование ЦП послужило переходу его в функциональный класс «С».

Результаты III группы значительно отличались от таковых I и II групп пациентов.

Вышеуказанные успешные результаты трансплантации АММСК показывают научный и практический интерес при лечении больных ЦП. Полученные первые данные об успешных результатах использования трансплантации различного рода стволовых клеток, применяемых для усиления и стимулирования поврежденных тканей различных органов, в том числе и при ЦП.

При изучении в динамике лечения у исследуемых групп (I и II) больных (в сроки от одного года до 5 лет) степени тяжести заболевания (на основании критерий по Child-Pugh) осложнений связанных непосредственно с трансплантацией клеточной культуры не было.

Результаты показали, что у всех больных из I группы спустя 6 месяцев после трансплантации в печень АММСК в динамике лечения было выявлено сравнительное улучшение общего самочувствия. Анализируя изменения степени тяжести у указанных больных было выявлено, что 12 (37,5%) пациентов соответствовали функциональному классу «А», 18 (56,3%) – «В», а у 2 (6,25%) – «С».

Как было указано ранее, еще до начала лечения АММСК-ми у 11 (34,4%) больных из I группы степень тяжести ЦП соответствовала классу «А», а у 20 (62,5%) – классу «В». Через 6 месяцев после осуществления трансплантации АММСК в печень посредством воротной вены явилось эффективным в большинстве случаев. Последнее проявило себя в отсутствии в большинстве случаев прогрессирования заболевания. Умеренно выраженное прогрессирование заболевание в сравнении с предыдущими результатами лечения было отмечено в 3 (9,4%) случаях, что послужило переходу 2 (6,3%) больных из функционального класса «А» в «В», а также 1 (3,1%) пациента в класс «С».

Во II группе больных динамика клинического течения заболевания также была положительной. Однако результаты были статистически значимыми. Так, на 6 месяце лечения среди больных II группы трансплантация в печень АММСК была эффективной во всех случаях наблюдения. Следует отметить, что в указанные сроки лечения 5 (16,1%) больных, которые до начала лечения по тяжести заболевания соответствовали функциональному классу «В» (по Чайлду-Пью) перешли в функциональный класс «А», а 1 (3,2%) из функционального класса «С» перешел в функциональный класс «В».

Приведенные выше данные показывают эффективность проведения трансплантации в печень АММСК посредством воротной вены, а также собственной печеночной артерии. Однако, более наглядная положительная динамика проследивалась среди больных II группы, у которых через 6 месяцев после начала лечения отмечалась не только остановка прогрессирования заболевания, но и улучшение морфофункционального состояния печени у 19,4% (6 пациентов) больных, что в первую очередь характеризовалось переходом заболевания в стадию компенсации.

### **Отдаленные результаты лечения.**

Отдаленные результаты лечения исследуемых больных с ЦП и ПГ мы изучали в сроки от года до 5 лет. При этом оценивалась и выживаемость пациентов I и II групп по методу Каплан-Майера.

Для оценки клинического течения, а также динамики симптомов и синдромов у больных ЦП также использовали критерии и изменения функционального класса Чайлду-Пью.

Сравнительные исследования осуществляли в динамике проводимого лечения. Анализ результатов проводился через 2, 6 и 12 месяцев, а также в сроки от года до 5 лет после трансплантации в печень АММСК.

При изучении в динамике лечения у исследуемых групп (I и II) больных (в сроки от одного года до 5 лет) степени тяжести заболевания (на основании критерий по Чайлду-Пью) осложнений связанных непосредственно с трансплантацией клеточной культуры не было.

Результаты показали, что у всех больных из I группы спустя 6 месяцев после трансплантации в печень АММСК в динамике лечения было выявлено сравнительное улучшение общего самочувствия. Анализируя изменения степени тяжести у указанных больных было выявлено, что 12 (37,5%) пациентов соответствовали функциональному классу «А», 18 (56,3%) – «В», а у 2 (6,25%) – «С».

Как было указано ранее, еще до начала лечения АММСК-ми у 11 (34,4%) больных из I группы степень тяжести ЦП соответствовала классу «А», а у 20 (62,5%) – классу «В». Через 6 месяцев после осуществления трансплантации АММСК в печень посредством воротной вены явилось эффективным в большинстве случаев. Последнее проявило себя в отсутствии в большинстве случаев прогрессирования заболевания. Умеренно выраженное прогрессирующее

ние заболевание в сравнении с предыдущими результатами лечения было отмечено в 3 (9,4%) случаях, что послужило переходу 2 (6,3%) больных из функционального класса «А» в «В», а также 1 (3,1%) пациента в класс «С».

Во II группе больных динамика клинического течения заболевания также была положительной. Однако результаты были статистически значимыми. Так, на 6 месяце лечения среди больных II группы трансплантация в печень АММСК была эффективной во всех случаях наблюдения. Следует отметить, что в указанные сроки лечения 5 (16,1%) больных, которые до начала лечения по тяжести заболевания соответствовали функциональному классу «В» (по Чайлду-Пью) перешли в функциональный класс «А», а 1 (3,2%) из функционального класса «С» перешел в функциональный класс «В».

Приведенные выше данные показывают эффективность проведения трансплантации в печень АММСК посредством воротной вены, а также собственной печеночной артерии. Однако, более наглядная положительная динамика проследивалась среди больных II группы, у которых через 6 месяцев после начала лечения отмечалась не только остановка прогрессирования заболевания, но и улучшение морфофункционального состояния печени у 19,4% (6 пациентов) больных, что в первую очередь характеризовалось переходом заболевания в стадию компенсации.

Отдаленные результаты лечения в сроки от 1 года до 5 лет показали, что трансплантация в печень АММСК посредством воротной вены способствовало длительной клинико-лабораторной ремиссии заболевания у 9 (28,1%) больных.

Неполная ремиссия ЦП была отмечена в 17 (53,1%) наблюдениях, основными проявлениями которой явилось прогрессирование заболевания и переходу его по тяжести заболевания в нижеследующий функциональный класс.

Выраженное прогрессирование заболевания за указанный период наблюдения было отмечено у 5 (15,6%) из исследуемых больных (I группа).

Среди пациентов из I группы, у 15 (46,9%) пациентов больных периодически возникало обострение заболевания, что требовало периодической консервативной коррекции (таблица 4).

Всего из наблюдаемых больных из I группы смертность в сроки до 5 лет от начала лечения составила 28,1% (9 больных). Во всех случаях летальный исход мы наблюдали в результате прогрессирования

заболевания. У 6 (18,8%) больных причиной смерти явилось профузное и не поддающееся различным способам коррекции кровотечение из ВРВПЖ, а у 4 (12,5%) пациентов летальный исход наблюдали на фоне прогрессирования печеночно-почечной, а также полиорганной недостаточности (табл.5).

Таблица 5

Летальность в наблюдаемых группах больных циррозом печени и портальной гипертензией

Группы больных	Летальность		Достоверность различия
	абс	%	
I группа (n=32)	9	28.1	$P_{I-II} > 0.05$
II группа (n=31)	5	16.1	$P_{I-III} > 0.05$
III группа (n=30)	12	40.0	$P_{II-III} < 0.05$
Всего (n=93)	26	27.96	

Таким образом, 5-летняя выживаемость среди больных I группы по Каплан-Майеру составила 71,9%.

Изучаемая динамика клинических симптомов, а также течения заболевания у больных ЦП из II группы у наблюдаемых пациентов также показала преимущества проведения трансплантации в печень АММСК посредством собственной печеночной артерии.

Как показали наши исследования, у 10 (32,3%) пациентов была отмечена длительная ремиссия заболевания, которая отражалась и в наглядной положительной динамике клинического течения.

У 6 (19,4%) больных из II группы, вследствие преиодического обострения заболевания назначалась периодическая консервативная коррекция общепринятыми способами.

Прогрессирование ЦП в указанные сроки лечения мы наблюдали у 3 (9,7%) из исследуемых больных.

Как видно из полученных данных выживаемость исследуемых пациентов из II группы в сроки от года до 5 лет (по Каплан-Майеру) была выше аналогичной в сравнении с аналогичными I и III группы пациентов.

Так, летальный исход заболевания среди пациентов II группы был отмечен у 5 (16,1%) больных, среди которых у 1 (3,2%) при анализе причины смерти было установлено профузное и некоррегируемое

кровотечение из ВРВПЖ, у 2 (6,5%) вследствие нарастания асцитического синдрома, вследствие прогрессирования печеночно-почечной недостаточности. У 1 пациента через 12 месяцев после трансартериальной трансплантации в печень развился ограниченный пельвиоперитонит, вследствие инфицирования асцитической жидкости в малом тазу. Данные обстоятельства обусловили прогрессирование гепатоцеллюлярной недостаточности с переходом в летальный исход.

Следует отметить, что в основном (69,2%) летальный исход наблюдали среди больных, у которых был диагностирован функциональный класс «С» по Чайлду-Пью.

Вышеуказанные данные показывают, что трансплантация в печень культивированных по предложенной методике АММСК посредством собственной печеночной артерии является наиболее оптимальной и эффективной в сравнении с транспортальным их введением.

## **ВЫВОДЫ**

1. Гистоморфологические исследования в эксперименте позволили выявить заметное снижение пролиферирующих гепатоцитов (до 16%) после трансартериальной трансплантации стволовых клеток в сравнении с альтернативными методами введения (21% и 32,4% при транспортной и внутрипаренхиматозных способах соответственно).
2. Выявлено, что уровень альбумина в сыворотке крови животных которым введение клеточной культуры осуществляли в печень через общую печеночную артерию на 8 неделе наблюдения был на 39,97% и 25,7% выше аналогичного показателя у животных, которым трансплантацию осуществлялась транспортальным и пункционным способами ( $p < 0.001$ ).
3. Проведенные в эксперименте исследования с помощью лазерной доплеровской флоуметрии показали высокую эффективность транспортной и трансартериальной трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток на восстановление нарушенной органной микроциркуляции на фоне развившейся реваскуляризации.
4. Доказано, что пролиферативная способность костномозговых стволовых клеток (число дочерних клеток, образующихся из одного клоногенного прекурсора) у больных с циррозом печени неизвестной



этиологии в 1,5 и 2 раза выше аналогичного показателя у пациентов с вирусной и алкогольной этиологией заболевания, что необходимо учитывать при коррекции пролиферативного, дифференцировочного и иммуносупрессивного потенциала гепатоцитов.

5. Морфологические исследования показали, что периваскулярная зона артериального русла печени является наиболее эффективной для приживания, роста и размножения пересаженных клеток. Исследование гемодинамики цирротически измененной печени показало, что к концу года от начала наблюдения, если максимальная линейная скорость кровотока по общей печеночной артерии во II группе больных превышала норму на 7,6%, то в I и III группе на 13,02% и 9,02% соответственно. Показатель индекса резистентности во II группе больных через год после трансартериальной трансплантации в печень стволовых клеток составил  $0,71 \pm 0,01$ . В указанные сроки указанный показатель был ниже аналогичного показателя больных I группы на 5,3% ( $p < 0,05$ ).

6. Разработанный и внедренный в клиническую практику способ катетеризации печеночной артерии оказался эффективным при отсутствии оборудования для эндоваскулярных вмешательств.

7. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что введение культивированной клеточной культуры в печень исследуемым больным способствовало предупреждению прогрессирования заболевания, а также уменьшению летальности в первые 3 года наблюдения с 40% до 28,1% после транспортальной и 16,1% ( $p < 0,05$ ) после трансартериальной трансплантации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения витальных возможностей аутологических стволовых клеток после их трансплантации в цирротически измененную печень, культивировать их следует в зависимости от этиологии заболевания.

2. Трансплантацию аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в печень может быть использована для улучшения морфофункционального состояния печени при цирротическом ее поражении. При этом процедуру введения клеточной культуры следует проводить в условиях специализированных центрах, а также научно-исследовательских институтах.

3. Транспортальную трансплантацию аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в печень при цирротическом ее поражении следует осуществлять при минимальном и умеренном снижении воротного кровотока (>600 мл/мин). При более выраженных нарушениях портального кровотока предпочтение следует отдавать трансартериальной трансплантации.
4. Проведение на этапах трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток ультразвукового доплеровского исследования является эффективным не только в качестве мониторинга эффективности лечения, но и может использоваться для непосредственного введения клеточной культуры в сосуды печени.
5. Трансплантации в печень аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток целесообразно осуществлять пациентам, соответствующим функциональному классу «А» и «В» по Чайлду-Пью.
6. Основными противопоказаниями к проведению трансплантации больным циррозом печени и портальной гипертензией аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток является наличие высокого риска развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, декомпенсация заболевания, выраженная гипотрофия печени, а также индивидуальная непереносимость по отношению к рентгеноконтрастным растворам.
7. Разработанный алгоритм позволяет дать объективную оценку для выбора способа трансплантации в цирротически измененную печень аутологических костномозговых стволовых клеток для предупреждения прогрессирования заболевания.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Use of cell technology in the treatment of liver cirrhosis / Abstracts of XIII International Euroasian congress of surgery and gastroenterology, Baku, 2013, p.78 (соавт.: Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).
2. Stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis / Abstracts of XIII International Euroasian congress of surgery and gastroenterology, Baku, 2013, p.114.
3. Применение стволовых клеток в комплексном лечении цирроза

печени / ə.e.x., t.e.d., professor Bəybala Xutkar oğlu Abbasovun 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, c. 124-125

4. Portal hipertenziya sindromu ilə müşaiət edilən qaraciyər sirrozunun müalicəsində autogen kök hüceyrələrin intraarterial transplantasiyası / Azərbaycan-Türkiyə cərrahiyyə və qastroenterologiya günləri, 2014, c. 45-47 (soavt.: Ağaev B.A., Ağaev P.M., Попандопуло А.Г., Алиев Ф.Х.).

5. Siçovullarda qaraciyər sirrozunun və portal qipertenziyanin eksperimental modelləşdirilməsi zamanı qaraciyərin qemodinamikası / Azərbaycan-Türkiyə cərrahiyyə və qastroenterologiya günləri, Bakı, 2014, c. 47-49 (soavt.: Ağaev B.A., Ağaev P.M., Попандопуло А.Г.).

6. Использование клеточной терапии в лечении цирроза печени различной этиологии / Вестник трансплантологии и искусственных органов. Материалы VII всероссийского съезда трансплантологов, Москва, с. 255 (soavt.: Гринь В.К., Попандопуло А.Г., Селезнева О.И., Буше В.В., Иванникова М.В., Сергиенко Н.В.)

7. Современные понятия о стволовых клетках и перспективах их применения в медицине // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2013, №3, с. 104-109.

8. Изменения индекса резистентности общей печеночной артерии при лечении цирроза печени аутологическими стволовыми клетками // Вестник Авиценны (Паеми Сино), №2 (59), 2014, с. 135-139

9. Portal hipertenziya sindromu ilə səciyyələnən qaraciyər sirrozunun müalicəsində autogen kök hüceyrələrinin transplantasiyası təcrübəsi // Cərrahiyyə, №3, 2014, с. 29-35.

10. Состояние печеночной гемодинамики при экспериментальном моделировании цирроза печени и портальной гипертензии у крыс // Вестник хирургии Казахстана, 2014, №1 (37), с. 15-17.

11. Hemodynamics approaches in patient with liver cirrhosis and portal hypertension after stem cells treatment // Вестник хирургии Казахстана, 2014, №2 (38), с. 20-22.

12. Efficacy of intraarterial transplantation of mesenchymal multipotent stem cells in patient with liver cirrhosis and portal hypertension // Вестник хирургии Казахстана, №4 (40), 2014, с. 31-34

13. Особенности печеночной гемодинамики при лечении цирроза печени аутологическими мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (экспериментальное исследование) // Гены и клетки, №1, 2014, с. 58-63 (soavt.: Ağaev B.A., Ağaev P.M., Попандопуло А.Г.).

14. Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на

регенераторную активность печени при цирротическом ее поражении (экспериментальное исследование) // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, №1, 2014, с. 48-54.

15. Трансплантация аутогенных стволовых клеток при цирротическом поражении печени и наличием портальной гипертензии в эксперименте // *Sağlamlıq*, №3, 2014, с. 130-134

16. Influence of mesenchymal stem cells transplantation on regeneration activity of cirrotic liver // *Euroasian Journal of Hepatogastroenterology*, № 2, Vol 4, 2014, p. 83-86 (соавт.: Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).

17. Использование стволовых клеток в лечении цирроза печени // *Хирургия им. Пирогова*, №4, 2014, с. 77-81 (соавт.: Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).

18. Некоторые аспекты трансплантации аутологических мононуклеарных мультипотентных стволовых клеток костного мозга больным циррозом печени // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, 2014, №43, с. 9-13

19. Функциональные свойства мезенхимальных мультипотентных стромальных стволовых клеток костного мозга больных циррозом печени // *Казанский медицинский журнал*, №5, 2014, с. 669-674 (соавт.: Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).

20. Клиническая эффективность трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией // *Georgian Medical News*, №9, 2014, с. 39-44 (соавт.: Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).

21. Трансплантация аутологических костномозговых мультипотентных стволовых клеток в общую печеночную артерию больным с циррозом печени и портальной гипертензией // *Cərrahiyyə*, №4, 2014, с. 37-41.

22. Патоморфология печени после трансплантации аутологических мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток при цирротическом ее поражении / сборник материалов международной научной конференции посвященной 95-летию юбилею создания кафедры анатомии человека Азербайджанского Медицинского Университета, с. 125-126 (соавт.: Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).

23. Qaraciyər sirrozunun müalicəsində autoloji multipotent mezenximal stromal kök hüceyrələrinin tətbiqinin nəticələri (eksperimental tədqiqat) // akademik M.A.Torçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin Elmi

Məqalələr toplusu, 2014, с. 41-56 (соавт.: Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г., Алиев Ф.Х.).

24. Влияние трансплантации аутологических костномозговых стволовых клеток на состояние воротного кровотока у больных циррозом печени алкогольной этиологии // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, №4, 2014, с. 145-149

25. Results of applying autologous multipotent mesenchymal stromal stem cells in liver cirrhosis treatment // Akademik Gastroenteroloji Dergisi, İstanbul, 2015, с. 84-91

26. Morphofunctional condition of treatment of liver cirrhosis with autologous multipotent mesenchymal stem cells in the experiment // Терапевтический вестник, №4 (44), 2014, с. 30-33

27. Клинический случай чрескожной чреспеченочной внутрипортальной трансплантации больному циррозом печени аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток // Академический журнал западной сибирей, №6 (10), 2014, с. 55-57 (соавт.: Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).

28. Qaraciyər sirrozunun müalicəsində autogen multipotent mezenximal kök hüceyrələrin transplantasiyasının bəzi kliniki aspektləri / t.ü.e.d. Əzəm Təyyar oğlu Ağayevin anadan olmasının 70 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları, 2014, с. 10-11 (соавт.: Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).

29. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver of patient with liver cirrhosis // International Journal of Biomedicine, vol. 5(1), 2015, p. 41-43, (соавт.: Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).

30. Влияние трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток на микроциркуляцию печени при экспериментальном циррозе печени у крыс // Казанский Медицинский Журнал, №2, 2015, с. 198-202

31. Наш опыт интраартериальной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток при лечении цирроза печени осложненного портальной гипертензией // Журнал хирургии Узбекистана, №4, 2014, с. 62-66

32. Трансплантация больному циррозом печени аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в собственную печеночную артерию с помощью ангиографии // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, №1, 2016, с. 51-55 (соавт.: Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г.).

33. Sümük iliyindən alınmış kök hüceyrələrin qaraciyər sirrozunun müalicəsində müxtəlif üsullarla transplantasiyası / Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 92-ci ildönümünə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri” elmi-praktiki konfransın materialları, 2015, c. 29 (soavt.: Ağaev B.A., Ağaev P.M., Popandopulo A.G.).
34. Влияние трансплантации стволовых клеток на нарушенное функциональное состояние печени при цирротическом ее поражении / tibb elmlər doktoru, professor Ə.Ə.Məmmədovun 60 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktiki konfransının materialları, 2015, c. 56-57
35. Трансплантация больному циррозом печени аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в собственную печеночную артерию с помощью ангиографии // Müasir Nailiyyətlər, №1, 2016, s. 51-55 (soavt.: Ağaev B.A., Ağaev P.M., Popandopulo A.G.).
36. Влияние трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток на неоваскуляризацию печени при цирротическом ее поражении (Экспериментальное исследование) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, принята к печати, (soavt.: Ağaev B.A., Ağaev P.M., Popandopulo A.G.).
37. Способ интраартериальной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток при лечении цирроза печени осложненного портальной гипертензией // подана заявка на приобретение патента (soavt.: Ağaev B.A., Ağaev P.M., Popandopulo A.G.).

## **RASİM ELXAN oğlu CƏFƏRLİ**

### **QARACİYƏR SİRROZU VƏ PORTAL HİPERTENZIYANIN KOMPLEKS MÜALİCƏSİNDƏ KÖK HÜCEYRƏLƏRİN TRANSPLANTASIYASI**

#### **XÜLASƏ**

Hazırkı dövrə qədər qaraciyər sirrozu və portal hipertenziyanın müalicəsi müasir təbabətin aktual problemlərindən biri olaraq qalır. İlk növbədə qeyd edilənlər, göstərilən kateqoriyalı xəstələrin sayının artması, eləcə də müalicə nəticələrin qeyri-qənaətbəxş olmaması ilə əlaqəlidir. Son illər müxtəlif tədqiqatçılar müxtəlif zədələnmiş orqanların morfofunksional vəziyyətinin yaxşılaşdırılması üçün kök hüceyrələrin transplantasiyasının zəruriyyətini göstərirlər. Ümumiyyətlə, göstərilən istiqamət gələcəkdə orqan transplantasiyasına alternativin yaradılması üçün müasir təbabətin bazis strategiyası hesab edilir.

İşin məqsədi müqayisəli şəkildə sirrotik dəyişiklikliyə uğramış qaraciyərə sümük iliyindən alınmış kök hüceyrələrin müxtəlif üsullarla transplantasiyasının effektivliyinin öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

Tədqiqatın eksperimental hissəsi sirroz modeli formalaşdırılmış 148 siçovul üzərində aparılmışdır. Sirrotik dəyişikliyə uğramış qaraciyərə müxtəlif üsullarla kök hüceyrələrin transplantasiyasının səmərəliliyinin öyrənilməsi üçün geniş spektrli və müasir tələblərə cavab verən müayinə üsullarından istifadə edilmişdir.

Kliniki müşahidələr isə qaraciyər sirrozu və portal hipertenziyası olan 78 xəstəyə kök hüceyrə transplantasiyasının müalicə nəticələrinin öyrənilməsinə əsaslanmışdır.

Alınmış nəticələr göstərmişdir ki, portal hipertenziya ilə səciyyələnən qaraciyər sirrozlu xəstələrin sümük iliyindən alınmış kök hüceyrələrin vitallığının artırılması üçün, onların transplantasiyadan öncə kultivasiyası xəstəliyin yaranma səbəbindən asılı olaraq aparılmalıdır.

Müalicə nəticələrinin müqayisəli təhlili göstərmişdir ki, qaraciyər sirrozu zamanı autoloji multipotent mezenximal kök hüceyrələrin qaraciyərə transarterial transplantasiyası xəstəliyin progressivləşməsinin və müalicə nəticələrinin yaxşılaşdırılması üçün daha səmərəli olmuşdur.

## **RASIM ELKHAN JAFARLI**

### **TRANSPLANTATION OF STEM CELLS IN THE COMPLEX TREATMENT OF LIVER CIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION**

#### **SUMMARY**

Treatment of patients with liver cirrhosis and portal hypertension remains one of the actual problems of the modern medicine. This is connected with the increase of the number of patients, as well as unacceptable results of treatment.

In the recent years there is a great interest among investigators in the use of stems cells in the recovery of the morphofunctional state of different organs. This area is a basic strategy of modern medicine aimed at the creation of an alternative to organ transplantation in the nearest future.

The purpose of the study is to carry out comparative study of different methods of transplantation into the liver with cirrhotic changes, of transplantation of autologic stem cells taken from the bone marrow.

The experimental part of the work was carried out on 148 animals, exposed to creation of a LC model. To assess the severity degree of functional and morphologic changes of cirrhotic liver tissues, as well as to study effectiveness of different methods of transplantation of stem cells in the cirrhotic liver there was used a wide range of investigation methods with the use of modern methods and facilities.

Clinical studies are based on the study and comparative analysis of the treatment results of 78 patients with liver cirrhosis and portal hypertension, into which transplantation of stem cells was carried out through the portal vein pool, as well as hepatic artery.

Results of the study show that to increase vitality of stem cells, taken from the bone marrow of patients with liver cirrhosis cultivation of the latter shall be carried out subject to the ethyology of the disease. Transarterial transplantation of autologic mesenchymal multipotent stem cells into liver turned out to be more effective for the prevention of progression of the disease and achievement of positive treatment results.



## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ - аланинаминотрансфераза  
АММСК — аутологические мезенхимальные мультипотентные  
стволовые клетки  
АсАТ – аспаратаминотрансфераза  
ВРВПЖ – варикозное расширение вен пищевода и желудка  
ДЯ – диаметр ядра  
КНПП – коэффициент нормализации паренхимы печени  
КС – коэффициент склеротизации  
МИ – митотический индекс  
ПВИ – плотность воспалительной инфильтрации  
ПГ – портальная гипертензия  
ПИ – протромбиновый индекс  
ТБ - трисбуфер  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УЗДИ – ультразвуковое доплеровское исследование  
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия  
ЦП – цирроз печени  
ЭСК – эмбриональная стволовая клетка  
ФСК – фетальные стволовые клетки

Kağız formatı 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Sifariş 474 Tiraj 100.

---

Azərbaycan Tibb Universitetinin  
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ**  
**AKADEMİK M.A.TOPÇUBAŞOV ADINA ELMİ**  
**CƏRRAHIYYƏ MƏRKƏZİ**

*Əlyazması hüququnda*

**RASİM ELXAN OĞLU CƏFƏRLİ**

**QARACİYƏR SİRROZU VƏ PORTAL HİPERTENZİYANIN**  
**KOMPLEKS MÜALİCƏSİNDƏ KÖK HÜCEYRƏLƏRİN**  
**TRANSPLANTASIYASI**  
**(EKSPERİMENTAL VƏ KLİNİKİ TƏDQIQAT)**

3213.01 – “Cərrahlıq”

Tibb üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün  
təqdim edilmiş dissertasiyanın

**AVTOREFERATI**

Bakı – 2016