

**Никоненко А. С.<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, профессор, академик НАМН Украины, чл.-корр. НАН Украины, ректор

**Русанов И. В.<sup>1</sup>**, канд. мед. наук, доцент кафедры трансплантологии и эндокринной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии

**Никоненко Т. Н.<sup>1</sup>**, канд. мед. наук, доцент кафедры общей патологии

**Вильданов С. Р.<sup>2</sup>**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии

<sup>1</sup>ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», г. Запорожье, Украина

<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

## Стволовые клетки в лечении болезней почечного трансплантата

**Резюме.** Большой интерес в последние годы вызвало использование стволовых клеток в качестве терапевтического средства для восстановления поврежденных тканей и органов.

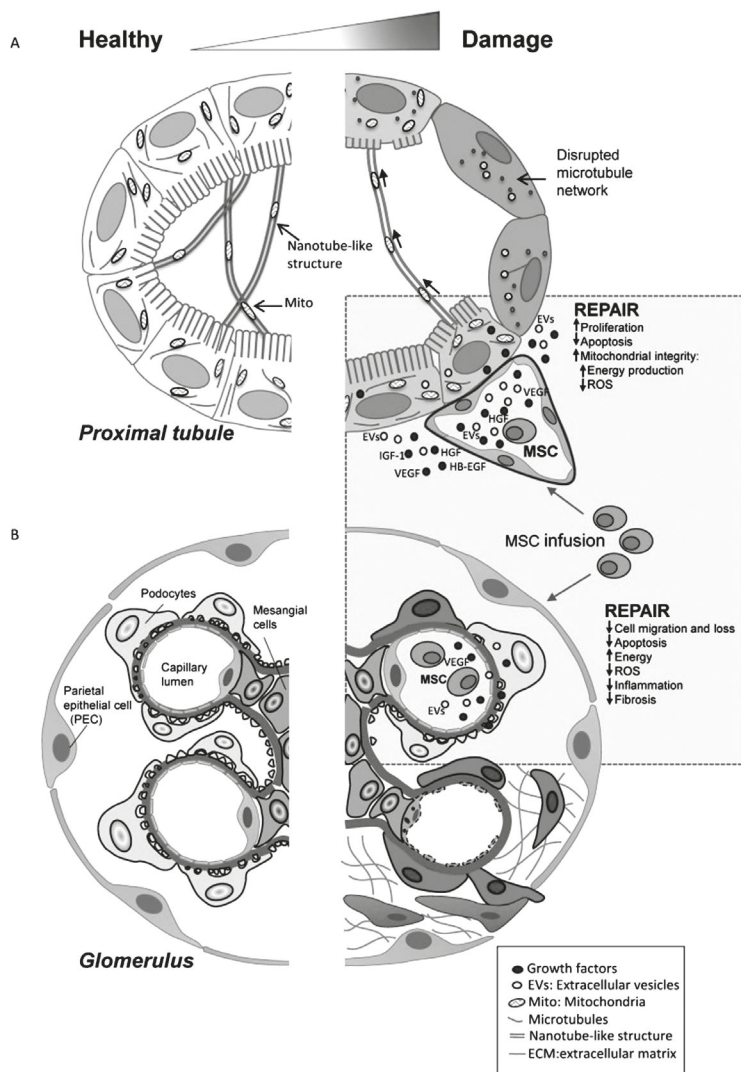
Приводим клиническое наблюдение. Мужчина, 39 лет. Диагноз: гломерулонефрит. 09.10.2012 г. проведена гетеротопическая аллотрансплантация почки от живого родственного донора. 23.09.2020 г. поступил с клиникой пиелонефрита почечного аллотрансплантата. 28.10.2020 г. – инфузия клеточного препарата донорской пуповинной крови.

Клеточная терапия позволила минимизировать последствия повреждения трансплантата, сохранить функцию трансплантата и удовлетворительное состояние реципиента.

**Ключевые слова:** почечная недостаточность, мезенхимальные стромальные клетки, почечный аллотрансплантат.

Трансплантация почки у пациентов с терминальной почечной недостаточностью дает наилучшие шансы на выживание и улучшает качество жизни по сравнению с продолжением диализа. Более эффективные и сильнодействующие иммунодепрессанты значительно улучшили краткосрочные результаты операции за последние два десятилетия. Однако долгосрочная выживаемость трансплантата после первого года показала лишь небольшое увеличение. Клинический интерес в настоящее время сосредоточен на уменьшении иммунных и неиммунных факторов, которые постепенно приводят к нефросклерозу трансплантата. Для оптимизации сохранения почечной функции клеточная терапия с применением мезенхимальных стромальных клеток (МСК) могут оказаться полезными в этом контексте [1, 2].

Большой интерес в последние годы вызвало использование стволовых клеток в качестве терапевтического средства для восстановления поврежденных тканей и органов. Одной из наиболее важных характеристик стволовых клеток является их способность делиться и производить больше стволовых клеток, способность дифференцироваться в различные специализированные типы клеток (пластичность) [3, 4].



**Рисунок 1. Графическое изображение механизма действия терапии на основе МСК при остром почечном повреждении (А) и хроническом заболевании почек (В)**

Примечание. Приведено по "Stem Cell Therapies in Kidney Diseases: Progress and Challenges" by Rota C, Morigi M, Imberti B, 2019, Int J Mol Sci, 20(11).

---

Первый опыт применения МСК после трансплантации почки показал, что инфузии МСК безопасны, хорошо переносятся и не вызывают побочных эффектов, данные литературы дают право предположить, что основные эффекты МСК опосредованы паракринными механизмами действия на почечные клетки [5–7].

Установлено, что МСК обладают способностью мигрировать в поврежденные ткани в ответ на комбинационные сигналы [8]. Этот процесс впервые был описан при переносе лейкоцитов [9, 10].

Показан механизм действия терапии на основе МСК при заболеваниях почек (рисунок 1). После инъекции МСК приживаются в поврежденной почке и оказывают защитное действие на клетки проксимальных канальцев за счет высвобождения факторов роста, противовоспалительного и антиапоптотического действия. Более того, биопродукты МСК также снижают окислительный стресс, поддерживая снабжение энергией и митохондриальный обмен между соседними клетками канальцев, тем самым вызывая регенеративные процессы.

При хронической болезни почек после инфузии МСК локализуются в поврежденной почке и ограничивают миграцию и потерю подоцитов, повреждение эндотелиальных клеток клубочков и активацию париетальных эпителиальных клеток за счет высвобождения факторов роста. Терапия МСК снижает образование фиброзных и склеротических поражений клубочка, обладает ренопротекторным действием, индуцирует пролиферацию канальцевых клеток и ингибирует апоптоз канальцевых клеток [11].

Таким образом, анализ проведенных исследований свидетельствует о возможности применения клеточной терапии при дисфункции почечного трансплантата. Приводим клиническое наблюдение.

Мужчина, 1984 года рождения, с 2006 года страдает гломеруло-нефритом. С 03.2012 г. – терминальная стадия хронической почечной недостаточности. С 07.2012 г. получал гемодиализ. 09.10.2012 г. проведена гетеротопическая аллотрансплантация почки от живого родственного донора. Отмечена первичная функция трансплантата на операционном столе. Послеоперационное течение гладкое.

После трансплантации получал стандартную иммуносупрессивную терапию: сандиммун неорал, мифортик, медрол.

С 2014 г. наблюдается в Запорожском центре трансплантации, тогда же было отмечено повышение креатинина сыворотки крови до 233 мкмоль/л. В последующие годы креатинин колебался от 199 до 288 мкмоль/л, мочевины – от 6,5 до 12,5 ммоль/л, периодически в моче определялся белок (0,03–0,19 г/л).

23.09.2020 г. поступил с жалобами на олигоанурию, тошноту, рвоту, повышение температуры тела до 40 °С. Данные лабораторных исследований: креатинин – 870 мкмоль/л, мочевины – 24,4 ммоль/л; анализ мочи – белок 1,165 г/л, лейкоциты – все поле зрения, бактерии – +++.

---

24.09.2020 г. проведено ультразвуковое исследование (УЗИ): паренхима – 19 мм, корковое вещество – 8 мм. Снижение скорости кровотока по междолевым артериям верхнего, среднего и нижнего сегмента (13,5, 10,8 и 14,5 см/с соответственно), повышение индексов резистентности по междолевым и сегментарным артериям – от 0,72 до 0,80. Диагностирован острый пиелонефрит. Проводилась симптоматическая терапия и гемодиализ (24.09, 25.09, 30.09.2020). Состояние стабилизировалось. 28.10.2020 г.: креатинин – 258,2 мкмоль/л, мочевина – 12,2 ммоль/л.

05.10.2020 г. выполнена пункционная трепанобиопсия почечного аллотрансплантата. Заключение: трансплантационная нефропатия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия, атеросклероз интралобулярных артерий.

28.10.2020 г.: креатинин – 258,2 мкмоль/л, мочевина – 12,2 ммоль/л.

Для стабилизации функции трансплантата и замедления нефросклероза проведена клеточная терапия. 28.10.2020 – инфузия клеточного препарата донорской пуповинной крови, совместима по (ABO) – А (II). В контейнере содержится 1,5 мл пуповинной крови, количество ядросодержащих клеток  $30 \times 10^6$ , серия ДК 459, жизнеспособность клеточного препарата ДК 87 %, микробиологическое исследование отрицательно, результаты обследования маркеров инфекций пуповинной крови: Anti HIV 1/2, Anti HCV, Anti-Trepanema pallidum, Anti-CMV – не выявлено. Условия хранения клеточного препарата ДК – «-196 °С». Условия разморозки – на водяной бане +40 °С.

Методика введения: клеточный препарат донорской пуповинной крови предварительно размораживают на водяной бане под контролем температуры +40 °С, растворяют в стерильном растворе NaCl 0,9 % 400 мл. Вводят внутривенно капельным путем в периферийную вену, используя систему для переливания препаратов крови.

После введения у пациента проводился контроль температуры, артериального давления, общего самочувствия. На протяжении всего периода наблюдения побочных эффектов не выявлено. Иммуносупрессивная терапия не отменялась.

Выписан на амбулаторное лечение 03.11.2020 г. в удовлетворительном состоянии. Продолжена стандартная иммуносупрессивная терапия. 20.11.2020 г.: креатинин – 253,8 мкмоль/л, мочевина – 11,2 ммоль/л.

31.12.2020 г. УЗИ: паренхима – 16 мм, корковое вещество – 7 мм. Снижение скорости кровотока по междолевым артериям верхнего сегмента (13,9 см/с соответственно). Интрапаренхиматозная киста.

14.06.2021 г. УЗИ: паренхима – 16 мм, корковое вещество – 7 мм. Снижение скорости кровотока по междолевым артериям верхне-

---

го, середнього і нижнього сегмента (9,9, 14,9 і 13,6 см/с відповідно). Індекс резистентності в межах норми. Определяються кисти.

Таким образом, клітинна терапія безпечна для реципієнтів ниркового трансплантата. Ураховуючи тяжку травму трансплантата, гострий пієлонефрит з наступним формуванням кист, можна передбачити, що клітинна терапія дозволила мінімізувати наслідки пошкодження трансплантата, зберегти функцію трансплантата і задовільне стан реципієнта.

**Никоненко О. С.<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, ректор

**Русанов І. В.<sup>1</sup>**, канд. мед. наук, доцент кафедри трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії

**Никоненко Т. Н.<sup>1</sup>**, канд. мед. наук, доцент кафедри загальної патології

**Вільданов С. Р.<sup>2</sup>**, канд. мед. наук, доцент кафедри госпітальної хірургії

<sup>1</sup>ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

## Стовбурові клітини в лікуванні хвороб ниркового трансплантата

**Резюме.** Великий інтерес в останні роки викликало використання стовбурових клітин як терапевтичний засіб для відновлення пошкоджених тканин і органів.

Наводимо клінічне спостереження. Чоловік, 39 років. Встановлено діагноз: гломеруло-нефрит. 09.10.2012 р. виконано гетеротопічну алотрансплантацію нирки від живого рідного донора. 23.09.2020 р. поступив у клініку пієлонефриту ниркового алотрансплантата. 28.10.2020 р. проведено інфузію клітинного препарату донорської пуповинної крові.

Клітинна терапія дала змогу мінімізувати наслідки пошкодження трансплантата, зберегти функцію трансплантата і задовільний стан реципієнта.

**Ключові слова:** ниркова недостатність, мезенхімальні стромальні клітини, нирковий алотрансплантат.

## Stem Cells in the Treatment of Renal Allograft Diseases

**O. S. Nykonenko<sup>1</sup>, I. V. Rusanov<sup>1</sup>, T. N. Nykonenko<sup>1</sup>, S. R. Vildanov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>2</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

**Abstract.** In recent years, there has been growing interest in the use of stem cells as a therapeutic agent for the restoration of the damaged tissues and organs.

---

We present a clinical case. Male, 39 y.o. Diagnosis: Glomerulonephritis. On 10/09/2012, he underwent heterotopic renal allotransplantation from a live relative donor. On 09/23/2020, he was admitted to the hospital due to renal allograft pyelonephritis. On 10/28/2020, a cell based donor umbilical cord blood product was infused.

Cell therapy enabled to minimize the consequences of the graft damage, to preserve the graft function and satisfactory condition of the recipient.

**Keywords:** renal failure, mesenchymal stem cells, renal allograft.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

### REFERENCES

1. Rota C, Morigi M, Cerullo D, Inrona M, Colpani O, Corna D, Capelli C, Rabelink TJ, Leuning DG, Rottoli D, Benigni A, Zoja C, Remuzzi G. Therapeutic potential of stromal cells of non-renal or renal origin in experimental chronic kidney disease. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Aug 14;9(1):220. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0960-8>
2. Ninichuk V, Gross O, Segerer S, Hoffmann R, Radomska E, Buchstaller A, Huss R, Akis N, Schlöndorff D, Anders HJ. Multipotent mesenchymal stem cells reduce interstitial fibrosis but do not delay progression of chronic kidney disease in collagen4A3-deficient mice. *Kidney Int.* 2006;70(1):121-129. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001521>
3. Trounson A, DeWitt ND. Pluripotent stem cells progressing to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Mar;17(3):194-200. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.10>
4. Blanpain C, Fuchs E. Stem cell plasticity. Plasticity of epithelial stem cells in tissue regeneration. *Science.* 2014 Jun 13;344(6189):1242281. <https://doi.org/10.1126/science.1242281>
5. Imberti B, Morigi M, Tomasoni S, Rota C, Corna D, Longaretti L, Rottoli D, Valsecchi F, Benigni A, Wang J, Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. Insulin-like growth factor-1 sustains stem cell mediated renal repair. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov;18(11):2921-2928. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121318>
6. Tögel F, Zhang P, Hu Z, Westenfelder C. VEGF is a mediator of the renoprotective effects of multipotent marrow stromal cells in acute kidney injury. *J Cell Mol Med.* 2009 Aug;13(8B):2109-2114. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00641.x>
7. Tögel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Jul;289(1):F31-42. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00007.2005>
8. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells: An Update. *Cell Transplant.* 2016;25(5):829-48. <https://doi.org/10.3727/096368915X689622>
9. Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, Fouillard L, Young RG, Frick J, Demarquay C, Cuvelier F, Mathieu E, Trompier F, Dudoignon N, Germain C, Mazurier C, Aigueperse J, Borneman J, Gorin NC, Gourmelon P, Thierry D. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J Gene Med.* 2003 Dec;5(12):1028-1038. <https://doi.org/10.1002/jgm.452>
10. Mahmood A, Lu D, Lu M, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in adult rats with intravenous administration of human bone marrow stromal cells. *Neurosurgery.* 2003 Sep;53(3):697-702; discussion 702-3. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000079333.61863.aa>
11. Morigi M, Rota C, Montemurro T, Montelatici E, Lo Cicero V, Imberti B, Abbate M, Zoja C, Cassis P, Longaretti L, Rebulla P, Inrona M, Capelli C, Benigni A, Remuzzi G, Lazzari L. Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem Cells.* 2010 Mar 31;28(3):513-22. <https://doi.org/10.1002/stem.293>

Стаття надійшла в редакцію 30.06.2021 р.