УДК 616.33

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ЖЕЛУДКЕ

Абдулатипова З.М.

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ, Москва, e-mail: z.abdulatipova@yandex.ru

Нарушение сроков и качества заживления ран продолжает оставаться серьезной клинической проблемой после оперативных вмешательств, потому что это увеличивает риск присоединения хирургических инфекций, удлиняет сроки послеоперационной госпитализации, а также увеличивает материальные расходы на медицинское обслуживание. Замедленное заживление ран и раневую инфекцию по-прежнему можно назвать обычным явлением, особенно у больных в преклонном возрасте, страдающих сахарным диабетом или другими системными заболеваниями. Недавние исследования показали, что стволовые клетки играют важную роль в создании и развитии новых кровеносных сосудов, что является одним из важнейших процессов в раннем заживлении послеоперационных ран, благодаря прямому (эндотелиальной дифференцировке) и опосредованному (продукции различных факторов ангиогенеза) механизмам. Стволовые клетки могут также производить многие другие факторы, такие как цитокины, которые, как известно, влияют на заживление ран.

Ключевые слова: операция, регенерация, стромальные клетки

USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS AFTER OPERATIONS ON THE STOMACH

Abdulatipova Z.M.

Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, e-mail: z.abdulatipova@yandex.ru

Delayed wound healing continues to be a serious clinical problem after surgery because it increases the risk of surgical site infections, extends postoperative hospitalizations, and increased medical expenses. Delayed wound healing and wound infection are still common occurrences, especially in patients with an advanced age, diabetes mellitus or other systemic diseases. Recent studies have demonstrated that stem cells play important roles in promoting the development of new vessels, one of the critical processes during early wound healing, through direct (endothelial differentiation) and indirect (release of various angiogenic factors) mechanisms. Stem cells can also produce many other factors, such as cytokines, which are known to be involved in wound healing.

Keywords: operation, regeneration, stem cell

Раны являются одним из наиболее частых видов травм. Учение о ранах составляет одну из важнейших теоретических основ хирургии. Наука, занимающаяся изучением ран (лат. vulnus, eris n.), называется вульнерологией. Послеоперационные раны – механическое нарушение целостности тканей, возникающее при проведении необходимого хирургического лечения.

В связи с развитием диагностических методов, хирургических технологий, анестезиологии и реаниматологии значительно возросло число и объем проводимых операций на органах брюшной полости, в частности, на желудке. В то же время, даже учитывая применение высокотехнологичных вмешательств, по-прежнему сохраняется существенный процент послеоперационных осложнений.

Актуальность

Среди актуальных задач современной хирургии важное место занимает проблема несостоятельности швов. По данным литературы, данное осложнение при операциях на желудке наблюдается в 1,5–3 % случаев, частота несостоятельности анастомозов составляет 10 %, частота эвентраций приближается к 8 %, внутрибрюшные абсцессы, перитонит встречаются в 24 % случаев [1, 8]. Вероятность несостоятельности швов увеличивается при технически трудных случаях и при наличии воспалительных изменений желудочной стенки. Несостоятельность швов после оперативных вмешательств на желудке также связывают с анатомо-физиологическими особенностями строения, характером и вирулентностью населяющей его микрофлоры.

Создание оптимальных условий для заживления швов желудка – основной резерв улучшения ближайших результатов в хирургической гастроэнтерологии. Кроме этого, гнойно-воспалительные раневые осложнения брюшной стенки ухудшают результаты лечения, удлиняют послеоперационный период и увеличивают стоимость пребывания больных в стационаре [3].

Не всегда инфекция или технические ошибки хирурга являются причиной осложнений после операций на органах брюшной полости. Зачастую это обусловлено состоянием регенераторных процессов и иммунного статуса в организме. Эти данные свидетельствуют об актуальности и нерешенности проблемы заживления

и восстановления прежней структуры органа на месте повреждения. Нет полной ясности и понимания механизмов «качественного» и «некачественного» заживления. В вопросах регенерации и репарации тканей современная вульнерология базируется на фундаментальных научных исследованиях молекулярной и клеточной биологии, результаты которых ставят больше вопросов, чем дают ответов.

Таким образом, среди причин влияющих на нарушение целостности хирургических швов, помимо технических погрешностей (чрезмерная мобилизация стенки органа, грубое наложение швов с нарушением местного кровообращения) и неблагоприятных факторов, при которых накладываются анастомозы (гипопротеинемия, локальное инфицирование, повышение внутрикишечного давления), ведущей является патоморфологическое состояние ушиваемых или анастомозируемых органов [17].

В настоящее время механизмы развития травматических повреждений (в том числе относящиеся к хирургической травме при операциях на желудке) достаточно разработаны, однако по ряду направлений (использование новых технологий, клеточных воздействий, лазеротерапии и др.) продолжают дискутироваться. В частности, помимо традиционных методов ведения послеоперационного периода активно начало рассматриваться использование биологической терапии, а конкретно применение аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) с целью повышения качества заживления.

В биологическую терапию входит понятие о применении биологически активных веществ с различными механизмами действия, таких как биологические препараты крови и вакцины, содержащие живые, ослабленные или убитые микроорганизмы, рекомбинантные пептиды и белки, рибонуклеотиды, клеточная и генная терапия [20].

Феномен открытия стволовых клеток является третьим по важности событием в биологической науке XX века после открытия двойной спирали ДНК и расшифровки генома человека. В 1908 году выдающийся русский ученый, профессор Императорской Военно-медицинской академии и Петроградского университета Александр Александрович Максимов (1874-1928), создатель унитарной теории кроветворения, ввел термин «стволовые клетки». В 1909 году Александр Александрович издал статью «Лимфоцит как общая стволовая клетка разнообразных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих», где и изложил свои положения. Именно в этой работе А.А. Максимов впервые использовал термин «стволовая клетка» [19]. Он также выдвинул положение о стволовых клетках во взрослом организме, в частности, о стволовой клетке крови. Сначала полагали, что во взрослом организме стволовых клеток нет, и существуют они лишь в самом раннем периоде эмбрионального развития [22]. Настоящий прорыв произошёл в 70-е годы, когда А.Я. Фриденштейн с соавторами обнаружили стволовые клетки в мезенхиме (строме) «взрослого» костного мозга; в дальнейшем их стали называть мезенхимальными стромальными клетками [18].

При активации клеток воспалительного инфильтрата, который образуется в результате травматического воздействия, происходит образование обширного спектра медиаторов воспаления – эйкозаноидов, фактора активации тромбоцитов, гистамина, кининов, цитокинов, активных кислородных радикалов, которым принадлежит важная роль в прогрессировании воспаления и вовлечении в патологический процесс новых участков ткани. Перспективным направлением в исследовании патогенеза послеоперационных осложнений и в создании новой стратегии их лечения считается изучение цитокинов.

В зависимости от выполняемых функций цитокины можно разделить на несколько основных групп: провоспалительные, противовоспалительные, цитотоксические, стимулирующие антителообразование, участвующие в аллергических реакциях, регулирующие клеточную пролиферацию и дифференцировку. Один и тот же цитокин может выполнять разные функции одновременно или в зависимости от конкретных условий, например, фазы воспалительного процесса. В нормальных здоровых тканях содержание клеточных субпопуляций, а соответственно и соотношение провоспалительных и противовоспалительных регуляторных цитокинов сбалансировано, что обеспечивает адекватный иммунный ответ на антигенное раздражение [17].

Группу цитокинов с провоспалительным действием составляют интелейкины (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18; α-ФНО, интерферон-γ (ИНФ-γ). К цитокинам с противовоспалительными свойствами относятся ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, эндогенные антагонисты рецепторов ИЛ-1, трансформирующий ростовой фактор-бета (ТРФ-β). Иммунорегуляторные цитокины интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-2 усиливают воспалительный ответ, активируя каскад иммунных клеток. Цитокины ИЛ-4, -5 и -10 приводят в движение преимуществен-

но гуморально опосредованный ответ гиперчувствительности через стимуляцию иммуноглобулинов IgG, IgA, IgE и активацию эозинофилов. Кроме хорошо известной противовоспалительной активности, цитокины обладают иммуноподавляющим действием, что модулирует воспалительный ответ.

Цитокины ИЛ-1 и ά-ФНО индуцируют выделение защитных простагландинов и кортизола, ά-ФНО подавляет пролиферацию лимфоцитов и снижает образование макрофагов, ИЛ-4 угнетает пролиферацию лимфоцитов и образование лимфокинов [16].

Учитывая, что при оперативном вмешательстве происходит дисбаланс цитокинового и иммунологического статуса, что в свою очередь приводит к нарушению процессов регенерации [13], повышение эффективности заживления послеоперационных ран (в случае необходимости) заключается в выработке новых лечебных стратегий. Одной из перспективных представляется «биологическая стратегия». Её концепции основана на ведущей роли воспалительных цитокинов (ά-ФНО, ИЛ-1, ИНФ-γ и др.) в патогенезе воспалительных изменений в тканях, подвергшихся операционной травме, и возможной их блокаде биологическими агентами [14]. Это относится к реакциям, включающим синтез провоспалительных цитокинов и других сигнальных молекул, миграции клеточных элементов в зону воспаления и сосудистые изменения, а также презентации антигенов и Т-клеточной активации в слизистой оболочке. Основная задача «биологической стратегии» – подавление эффекторных сигналов на разных уровнях и разрыв порочного круга воспаления.

Стволовые клетки взрослого организма принимают активное участие в регенеративных процессах после повреждений (травматических, лучевых, химиотерапевтических, инфекционных и т.п.). Введенные в кровь аллогенные МСК способны циркулировать в крови и оседать в различных тканях организма, избирательно накапливаясь в поврежденных участках и способствуя их репарации [15] благодаря большой внутренней степени пластичности [2]. Они длительно присутствуют в тканях желудочно-кишечного тракта, проявляя иммуномодулирующую активность в результате подавления функций лимфоцитов [4,5]. При этом после инфузии аллогенному реципиенту МСК не подвергаются реакции «трансплантат против хозяина», так как их поверхностный клеточный фенотип плохо распознается Т-клетками [6].

Учитывая названные свойства стромальных клеток, в последнее время широко дискутируется вопрос о целесообразности их применения с целью коррекции репаративных свойств тканей в хирургической практике. МСК способны дифференцироваться в клетки самых разных типов тканей взрослого организма, трансплантация стволовых клеток в разные органы приводит к формированию тканеспецифичных ростков [9, 10, 11, 12]. Доказано их системное иммуномодулирующее действие. Так же как и другие виды стволовых клеток, МСК способны интенсивно размножаться in vitro. МСК in vitro и in vivo дают начало клеткам мезенхимальных тканей. Эти свойства позволяют надеяться на успешное внедрение МСК в клинику [7, 9].

Единичные сообщения свидетельствуют, что при использовании стволовых клеток процесс заживления ран ускоряется за счет снижения воспалительной инфильтрации и увеличения темпов развития сосудистой сети и грануляционной ткани [19].

При использовании МСК с целью стимуляции регенерации в ране в несколько раз интенсивнее развиваются репаративные процессы, разрешение морфологических проявлений воспаления в слизистой желудка происходит быстрее. Это согласуется с данными о регуляторных эффектах пептидов, продуцируемых клетками костного мозга, при лечении многих хронических заболеваний и патологических процессов, сопровождающихся угнетением репаративных процессов.

Вывод

Благодаря внедрению в медицинскую практику достижений фундаментальных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, стало возможным разрабатывать новые способы лечения с использованием костномозговых стволовых клеток, которое получило название «регенеративная медицина». Целью биологической терапии является замещение, регенерация и обновление поврежденных клеток и тканей, восстановление их функции путем дифференциации клеток-предшественников и/или путем активации эндогенных резидентных стволовых клеток. Данная триада признана в настоящее время парадигмой регенеративной медицины [21].

Использование аллогенных МСК костного мозга, являющихся наиболее характерными представителями стволовых клеток с высокой степенью пластичности, может рассматриваться как перспективный метод повышения эффективности заживления послеоперационных ран.

Список литературы

1. Бонд В. Сравнительная клеточная и видовая радиочувствительность. Желудочно-кишечный синдром. – М.: Атомиздат, 1974. – С. 159–166.

2. Васильева И.А., Конопляников А.Г., Ерохин В.В. и др. Лечебный эффект системной трансплантации культивируемых аутогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у больных с резистентными формами туберкулеза легких // Клеточная трансплантология. – 2007 – № 1. – С. 77–80.

3. Викторов И.В., Сухих Г.Т. Медико-биологические аспекты применения стволовых клеток // Вест РАМН. – 2002. – № 4. – С. 24–31.

4. Воробьев П.А., Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / под ред. П.А. Воробьева. – М.: «Ньюдиамед», 2004. – 404 с.

5. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. и др.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 1.

6. Временная инструкция о порядке исследований в области клеточных технологий и их использования в учреждениях здравоохранения, разработана Экспертным Совета Минздрава России (18.04.2002).

7. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. и др. Состояние пулов стволовых клеток при экспериментальном сахарном диабете // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2006. – Vol. 3. – P. 123–127.

8. Гостищев В.К., Мисник В.И. Кафедра общей хирургии Московской Медицинской Академии им. И.А. Сеченова (200 лет истории). – М., 2005. – С. 221–225.

9. Закон РФ «О трансплантации органов и/или тканей человека» // Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, № 2, стр. 62 (с дополнениями, внесенными Федеральным законом от 20 июля 2000 года № 91-ФЗ) // Российская газета. – № 119 июня 2000 г.

10. Кадыров Ф.Н. Ценообразование медицинских и сервисных услуг учреждения здравоохранения. – М.: Грант, 2001. – С. 73–74; Клинико-экономический анализ / ред. П.А. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2004.

11. Колесникова А.И., Хоптынская С.К., Конопляников А.Г., Павлов В.В., Каплан В.П. Содержание стромальных и гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников в костном мозге человека и животных до и после спленэктомии. // Гематология. Трансфузиология. – 1985. – т. 30, № 10. – С. 31–33.

12. Конопляников А.Г. Радиационная медицина // Клеточные основы радиационных эффектов человека. – М.: ИздАТ, 2004. – т.1. – С. 189–277.

13. Темнов А.А. Клеточная трансплантация при лечении хронической сердечной недостаточности: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008.

14. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. – М., Медицина, 1980. – 216 с.

15. Aggarwal S., Pittinger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses // Blood. – 2005. – № 105(4). – P. 1815–22.

16. Aisenberg J., Ebert E. C., Mayer L. T-cell activation in human intestinal mucosa: the role of superantigens // Gastroenterology. – 1993. –Yol. 105. – P. 1421–1430.

17. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis // Gastroenterology. – 1998. – № 115 (1). – P. 182–205.

18. Friedenstein A.J., Piatetzky S., Petrakova K.V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells // J Embryol Exp Morphol. – 1966. – № 16. – P. 381–90.

19. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. (Demonstrationsvortrag, gehalten in der ausserordentlichen Sitzung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft am 1. Juni 1909) // Folia Haematologica. – 1909. – № 8. – P. 125–134.

20 Sandier R.S., Eisen G.M. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel disease (ed. by J.B. Kirshner) // Fifth edition. – Saunders. – 2000. – № 89 – P. 113.

21. Timothy J., Nelson, M.D., Ph.D., Atta Behfar, M.D., Ph.D., and Andre Terzic, M.D., Ph.D., Strategies for Therapeutic Repair: The “R3” Regenerative Medicine Paradigm, Marriott Heart Disease Research Program, Division of Cardiovascular Diseases, Departments of Medicine, Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, and Medical Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA, Clin Transl Sci. 2008 September 10; 1(2): 168–171.

22. Yamashita J. et al. Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. Nature 2000; 408; 6808: 92–96.

References

1. Bond V. Sravnitel’naja kletochnaja i vidovaja radiochuvstvitel’nost’. Zheludochno-kishechnyj sindrom. M., Atomizdat, 1974, pp. 159–166.

2. Vasil’eva I.A., Konopljanikov A.G., Erohin V.V. i dr. Lechebnyj jeffekt sistemnoj transplantacii kul’tiviruemyh autogennyh mezenhimal’nyh stvolovyh kletok kostnogo mozga u bol’nyh s rezistentnymi formami tuberkuleza legkih. Zh.Kletochnaja transplantologija 2007; 1: 77–80.

3. Viktorov I. V., Suhih G. T. Mediko-biologicheskie aspekty primenenija stvolovyh kletok. Vest RAMN, 2002; 4: 24–31.

4. Vorob’ev P.A., Vorob’ev P.A., Avksent’eva M.V., Jur’ev A.S., Sura M.V. Kliniko-jekonomicheskij analiz (ocenka, vybor medicinskih tehnologij i upravlenie kachestvom medicinskoj pomoshhi) (Pod red. Vorob’eva P.A.) M.: «N’judiamed», 2004. 404 p.

5. Vorob’ev G.I., Halif I.L. i dr.// Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. no. 1, 2006.

6. Vremennaja instrukcija o porjadke issledovanij v oblasti kletochnyh tehnologij i ih ispol’zovanija v uchrezhdenijah zdravoohranenija, razrabotana Jekspertnym Soveta Minzdrava Rossii (18.04.2002).

7. Gol’dberg E.D., Dygaj A.M., Zhdanov V.V. i dr. Sostojanie pulov stvolovyh kletok pri jeksperimental’nom saharnom diabete//Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. 2006. Vol. 3. R. 123–127.

8. Gostishhev V.K., Misnik V.I. Kafedra obshhej hirurgii Moskovskoj Medicinskoj Akademii im. I.A. Sechenova (200 let istorii). M., 2005. pp. 221–225.

9. Zakon R.F. O transplantacii organov i/ili tkanej cheloveka // Vedomosti S#ezda narodnyh deputatov Rossijskoj Federacii i Verhovnogo Soveta Rossijskoj Federacii, 1993, т 2, str. 62 (s dopolnenijami, vnesennymi Federal’nym zakonom ot 20 ijulja 2000 goda no. 91-F3) // Rossijskaja gazeta, no. 119 ijunja 2000 g.

10. Kadyrov F.N. Cenoobrazovanie medicinskih i servisnyh uslug uchrezhdenija zdravoohranenija M.: «Grant». 2001. pp. 73–74; Kliniko-jekonomicheskij analiz/(red. P.A. Vorob’ev). M.: «N’judiamed». 2004.

11. Kolesnikova A.I., Hoptynskaja S.K., Konopljanikov A.G., Pavlov V.V., Kaplan V.P. Soderzhanie stromal’nyh i granulocitarno-makrofagal’nyh kletok-predshestvennikov v kostnom mozge cheloveka i zhivotnyh do i posle splenjektomii. // Gematologija. Transfuziologija, 1985, t. 30, no. 10, pp. 31–33.

12. Konopljanikov A.G. «Radiacionnaja medicina», Kletochnye osnovy radiacionnyh jeffektov cheloveka, t.1, M, IzdAT, 2004, pp. 189–277.

13. Temnov A.A. Kletochnaja transplantacija pri lechenii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: Dis. d-ra med. nauk. M., 2008.

14. Fridenshtejn A.Ja., Lurija E.A. Kletochnye osnovy krovetvornogo mikrookruzhenija. M., Medicina, 1980, 216 p.

15. Aggarwal S., Pittinger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. // Blood 2005; 105(4): 1815–22.

16. Aisenberg J., Ebert E. C., Mayer L. T-cell activation in human intestinal mucosa: the role of superantigens // Gastroenterology. 1993. Yol. 105. pp. 1421–1430.

17. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. Gastroenterology 1998; 115 (1): 182–205.

18. Friedenstein A.J., Piatetzky S., Petrakova K.V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. J Embryol Exp Morphol 1966; 16: 381–90.

19. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. (Demonstrationsvortrag, gehalten in der ausserordentlichen Sitzung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft am 1. Juni 1909), Folia Haematologica, 8, 1909, 125–134.

20. Sandier R.S., Eisen G.M. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel disease (ed. by J.B. Kirshner). Fifth edition. Saunders, 2000: 89–113.

21. Timothy J., Nelson, M.D., Ph.D., Atta Behfar, M.D., Ph.D., and Andre Terzic, M.D., Ph.D., Strategies for Therapeutic Repair: The “R3” Regenerative Medicine Paradigm, Marriott Heart Disease Research Program, Division of Cardiovascular Diseases, Departments of Medicine, Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, and Medical Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA, Clin Transl Sci. 2008 September 10; 1(2): 168–171.

22. Yamashita J. et al. Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. Nature 2000; 408; 6808: 92–96.

Рецензенты:

Щербаков П.Л., д.м.н., профессор, руководитель отдела эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ, г. Москва;

Васнев О.С., д.м.н., заведующий отделением хирургии органов пищеварения, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 21.01.2014.