

УДК 616.23/25–000.34+616–089.843

Поляченко Ю. В.<sup>1</sup>, Ніконенко О. С.<sup>2</sup>, Салютін Р. В.<sup>1,3</sup>, Комаров М. П.<sup>3</sup>, Паляниця С. С.<sup>3</sup>, Борис Р. М.<sup>3</sup><sup>1</sup>ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна<sup>2</sup>Запорізька медична академія післядипломної освіти, Запоріжжя, Україна<sup>3</sup>Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ, Українаe-mail: [r.salutin@mail.ru](mailto:r.salutin@mail.ru)

# КЛІТИННА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ: НОРМАТИВНО-ПРАВОВІ АСПЕКТИ, ПЕРСПЕКТИВИ ТА НАПРЯМКИ КЛІНІЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ

## РЕЗЮМЕ

В огляді проаналізовано сучасний стан розвитку клітинних та тканинних технологій в Україні та світі. Детально розглянуто здобутки та проблеми вітчизняного і закордонного нормативно-правового забезпечення даної галузі. Наведено нормативну базу, що регулює дослідження та клінічне застосування клітинних і тканинних трансплантатів в Україні.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** клітинна та тканинна трансплантація, клінічне випробування, біотехнологічний продукт.

За останнє десятиріччя у світі різко зросла кількість трансплантацій донорського або аутологічного клітинно-тканинного анатомічного матеріалу. Особливу цікавість у дослідників та практичних лікарів викликає можливість клінічного використання потенціалу стовбурових клітин аутологічного, аlogenного та ксеногенного походження.

Унікальні та до кінця не досліджені характеристики стовбурової клітини, ореол таємничості та містифікації, яким вони оточені, та поступове розчарування клініцистів можливостями продукції фармацевтичної галузі (відсутність ефективності лікарських засобів та зростаюча їх агресивність і токсичність для організму пацієнта) насамперед і зумовлюють інтерес практичної медицини до наукових досліджень стовбурових клітин. Саме з трансплантацією стовбурових клітин пов'язують майбутнє сучасної медицини та перспективні напрямки її розвитку.

За інформацією з відкритих джерел у 2002 році у світі було зареєстровано більш ніж 30 біотехнологічних компаній з бюджетом понад 1,5 млн доларів США, що займалися дослідженнями, виробництвом та клінічним застосуванням клітинних та тканинних трансплантатів, в тому числі з генетично модифікованим матеріалом, і кількість їх з року в рік прогресивно збільшувалась. Вже наприкінці 2011 року пов'сюду світу працювали більш як 300 великих провідних біотехнологічних компаній, а кількість невеликих лабораторій та дослідних центрів нараховує десятки тисяч.

Необхідно зазначити деякі особливості досліджень стовбурових клітин, а саме факт проведення наукових робіт під грифами від «конфіденційно» до «таємно». Прикладом зазначеного є те, що в 2000 році за темою досліджень властивостей стовбурових клітин опубліковано відносно небагато фундаментальних наукових робіт, в той час як провідними біотехнологічними компаніями було запатентовано більш ніж 2,5 тис. технологічних процесів та методів, пов'язаних з стовбуровими клітинами. Конфіденційність досліджень і наукових розробок пов'язана в тому числі і з фінансовими перевагами застосування передових клітинних технологій. У 2005 році світовий ринок клітинних технологій оцінювався в 26,6 млрд доларів США, а вже в 2010 році – більш ніж 56,2 млрд доларів США. За прогнозами фахівців до 2015 року фінансова складова клітинних технологій буде оцінюватися в понад 96,3 млрд доларів США.

Враховуючи вищезазначене, необхідно відмітити цілком прогнозоване стрімке впровадження в клінічну практику наукових теоретичних та експериментальних розробок. Незважаючи на порівняно незначний досвід клінічної трансплантації стовбурових клітин (окрім трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку та периферичної крові) дана методика увійшла до арсеналу сучасних підходів до лікування тяжких спадкових та набутих патологій. Донорські гемопоетичні стовбурові клітини, в тому числі клітини кордової крові, застосовуються для відновлення кровотворення, пригніченого хіміо- та радіотерапією та при гематологічних захворюваннях.

Мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини активно використовуються в комплексному лікуванні пацієнтів з ускладненнями ішемічної хвороби серця – інфаркту міокарду, хронічна серцева недостатність. Трансплантація клітинного матеріалу покращує роботу серцевого м'язу, збільшуючи серцевий викид за рахунок відновлення м'язової тканини та локальної мікроциркуляції.

Активно впроваджуються методи клітинної трансплантації в комплексному лікуванні захворювань, що раніше вважалися малокурабельними, а відновлення пацієнтів після закінчення гострої фази фактично безперспективним, а саме: тяжких інсультів, нейродегенеративних захворювань, травм головного та спинного мозку. На основі клітин, що виділені з кордової крові, розроблені клітинні препарати, які проходять клінічне тестування у групі пацієнтів, що страждають на СНІД. Методи клітинно-тканинної трансплантації вже впроваджені в комплексне лікування пацієнтів з патологією кістково-хрящового апарату, печінки, цукровим діабетом, дефектами шкіри і м'яких тканин.

Крім того, клітинна трансплантація є альтернативою органним пересадкам або попереднім етапом перед трансплантацією донорського органу, оскільки клітинно-тканинна трансплантація значною мірою може вирішувати терапевтичні завдання, котрі досягаються пересадкою органів.

Використовуючи клітинний матеріал, біотехнологічні компанії, наприклад «Geron», вже виробляють клітинні препарати та біоматеріали, що застосовуються в клінічній практиці для замісної терапії, а в найближчій перспективі можуть бути використані для створення біоінженерних органів та тканин, придатних до тимчасового або довгострокового функціонування.

Унікальні характеристики стовбурових клітин та горизонти використання клітинної трансплантації зумовлюють пильну увагу державного апарату. Більшість досліджень та клінічних випробувань в цій сфері проводяться за рахунок державних коштів, а в деяких країнах (наприклад, КНР) все, що стосується стовбурових клітин, є пріоритетом та компетенцією держави.

Новизна, медико-фінансова та соціальна перспективність клітинно-тканинної трансплантації, а також ціла низка особливостей даної медичної галузі (етичні аспекти, комерційна та державна таємниця, інформаційні війни тощо) обумовлюють прагнення державного апарату чітко врегулювати діяльність, пов'язану з клітинною трансплантацією та біотехнологічними лабораторіями, які є виробниками клітинно-тканинних трансплантатів.

Найбільш активно в плані формування нормативно-правової бази щодо дослідження, застосування стовбурових клітин та виготовлення клітинно-тканинних трансплантатів діють США. Саме США на даний час мають найбільш розгалужену регуляторну базу по клітинам, тканинам та продуктам людського походження. З 1997 року Управлінням за контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) було введено новий регуляторний підхід щодо продуктів на основі тканин і клітин людського походження. Було опубліковано основні правила, що імплементують відповідні регламентуючі норми щодо реєстрації трансплантатів, відповідності донорів та належну якість медичної практики. Окрім того, FDA регулює використання ксенотрансплантатів та препаратів і продуктів, що являють собою комбінацію біологічних препаратів та виробів медичного призначення, наприклад ксеногенні клітини у складі апарату для екстракорпоральної детоксикації. Для отримання дозволу на реєстрацію та виробництво клітинно-тканинних трансплантатів їх виробник повинен обов'язково надати до FDA, а саме до Центру оцінки та дослідження біопрепаратів, документи щодо технології виробництва та безпечності в клінічному використанні таких трансплантатів.

До останнього часу національне законодавство країн Європейського Союзу, що регламентує клітинно-тканинну трансплантацію та вироблення трансплантатів, суттєво відрізнялось. Фактично лише в 2007 році була прийнята постанова Ради Європи щодо застосування лікарських засобів в передових методах терапії, яка є додатком

до директив Ради Європи. Постанова про препарати для передових методів терапії (препарати для генної терапії, лікування соматичними стовбуровими клітинами та продукти тканинної інженерії) є спеціальною щодо Директиви 2001/83. Такі препарати, як відмічено в постанові, повинні відповідати всім вимогам, що встановлюються до біотехнологічних препаратів та продуктів інших типів. Чітко визначено вимоги до якості та процесу виробництва біотехнологічного продукту/препарату та порядку доклінічної та клінічної оцінки безпечності та ефективності клітинно-тканинного трансплантата. Положення нормативної бази чітко вказують на обов'язкове виробництво біотехнологічного продукту в умовах належної виробничої практики (GMP), які можуть бути адаптовані відповідно до технологічного процесу виготовлення та специфічних характеристик трансплантата.

Необхідно зазначити, що дія директив не розповсюджується на клітинні трансплантати, що готуються не рутинно та використовуються в країні-виробнику виключно під відповідальність фахівця охорони здоров'я, який провадить спеціальне лікування пацієнта, застосовуючи даний тип клітинного або тканинного трансплантата. Оскільки експертиза таких продуктів потребує специфічних знань та вимог, в Європейському агентстві з медицини та лікарських засобів планують створити Комітет з передових методів терапії.

В Росії пакет нормативно-правових актів, що регламентують діяльність, пов'язану з трансплантацією стовбурових клітин та тканинних трансплантатів, лише розробляється. Фактично на сьогодні федеральні правила проведення клінічних випробувань клітинно-тканинних трансплантатів відсутні. Проведення клінічних випробувань повністю покладається на вчені ради науково-дослідних установ, інститутів та керівництво республіканських клінік, що зумовлює відсутність чітких вимог до проведення випробувань та їх об'єктивної оцінки. «Временная инструкция о порядке исследований в области клеточных технологий и их использовании в учреждениях здравоохранения», а також наказ Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації «О развитии клеточной технологии в Российской Федерации» не в повному обсязі відповідають сучасним вимогам та реаліям часу.

Розроблений фахівцями Міністерства соціального розвитку Російської Федерації проект Закону «О биомедицинских клеточных технологиях» обговорюється представниками медичної спільноти більш ніж два роки та, на жаль, чітке розуміння щодо напрямків корекції цього законопроекту відсутнє. При цьому необхідно зазначити, що в запропонованому законопроекті відсутнє рішення актуального питання про порядок реєстрації та патентування клітинно-тканинних трансплантатів як комерційного продукту, призначеного для використання в клінічній практиці, патентування методу лікування, а також відсутня чітка відповідь на питання – хто буде головним координатором та оцінювачем клінічних випробувань. Окрім того, навіть при поверхневому аналізі законопроекту можна дійти висновку, що даний нормативний акт є розширеною та доволі заплутаною версією наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10 жовтня 2007 року № 630 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань...». Суттєвим недоліком проекту Закону «О биомедицинских клеточных технологиях» є різке обмеження джерел клітинно-тканинних трансплантатів, що фактично забороняє роботи з матеріалами ембріонального та фетального походження.

В Україні використання клітинно-тканинних трансплантатів в клінічній практиці базується на положеннях Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині», постановах Кабінету Міністрів України та цілій низці нормативно-правових актів, виданих Міністерством охорони здоров'я України. Діюча нормативно-правова база з питань клітинно-тканинної трансплантації дозволяє використовувати в клінічній практиці увесь спектр анатомічного матеріалу: як аутологічного, так і алотеного походження.

Окрім того, на законодавчому рівні урегульовані фактично всі вимоги до здійснення діяльності, пов'язаної з клітинно-тканинною

трансплантацію, насамперед це стосується клінічного використання клітинних та тканинних трансплантатів. Відповідно до цих вимог, клінічне використання клітинних та тканинних трансплантатів, отриманих з анатомічного матеріалу, як аутологічного, так і аlogenного або ксеногенного походження, дозволяється лише після проведення клінічних випробувань. Вимоги до клінічних випробувань чітко визначені наказом МОЗ України від 10 жовтня 2007 року № 630 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань й унесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13 лютого 2006 року № 66, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10 березня 2006 року за № 252/12126».

Законодавством України, а саме Законом України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» та постановою Кабінету Міністрів України від 5 вересня 2007 року № 1100 «Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ, пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин» саме на Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України покладена функція головної установи, що проводить та оцінює результати клінічних випробувань клітинних та тканинних трансплантатів.

На даний час, відповідно до положень зазначеного наказу, до широкого клінічного використання дозволено метод клітинно-тканинної трансплантації в комплексному лікуванні пацієнтів з гострим деструктивним панкреатитом (панкреонекрозом). В якості трансплантатів використовують стовбурові клітини кордової крові та тканини пуповинного канатика, які виробляють в біотехнологічній лабораторії ТОВ «Інститут клітинної терапії».

Також до завершення добігають клінічні випробування з визначення ефективності використання клітинно-тканинних трансплантатів в лікуванні пацієнтів з травматичними та опіковими ураженнями, дефектами м'яких тканин, а також хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну ішемію нижніх кінцівок. В цих клінічних випробуваннях, які проводяться на базі ДУ «Інститут невідкладної та відновної хірургії ім. В. К. Гусака НАМН» застосовують анатомічний матеріал аутологічного походження, а саме – клітини кісткового мозку.

В Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України завершуються клінічні випробування з визначення ефективності використання клітинних трансплантатів, отриманих з матеріалу фетального походження та аутологічної жирової тканини, в лікуванні пацієнтів з хронічною ішемією нижніх кінцівок, що зумовлена нереконструктабельним ураженням периферичного судинного русла. Результати попереднього аналізу матеріалів клінічного дослідження свідчать про безумовну перспективність використання клітинної трансплантації в лікуванні даної категорії хворих.

Йде підготовка до проведення клінічного дослідження, метою якого є визначення ефективності трансплантації клітин кордової крові та матеріалу фетального походження в корекції кардіоміопатичного синдрому у хворих з ускладненнями ішемічної хвороби серця.

Питанням впровадження в клінічну практику методу трансплантації аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин, що виділені з периферичної крові, в лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця займаються фахівці Одеського Національного медичного університету в співпраці з спеціалістами Одеської обласної клінічної лікарні.

В інституті нейрохірургії ім. О. П. Ромоданова НАМН України розпочинаються клінічні випробування з визначення ефективності використання мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин, що виділені з аутологічної жирової тканини, в комплексному лікуванні дегенеративно-дистрофічних процесів міжхребцевих дисків.

Результати використання стовбурових клітин кордової крові та фетального походження в лікуванні пацієнтів, що страждають на ДЦП, міодистрофію Дюшена, наслідки травм головного та спинного

мозку, є позитивними і відкривають нові обрії та перспективи лікування тяжкої неврологічної патології.

Перспективним джерелом стовбурових клітин є кордова кров, яка широко використовується для лікування хворих з онкогематологічною патологією. В 2010 році в США кількість трансплантацій стовбурових клітин кордової крові у осіб молодше 18 років перевищила кількість трансплантацій клітин кісткового мозку, що насамперед вказує на перспективність, ефективність та безпечність їх клінічного використання.

Відповідно до світових тенденцій, в Україні стрімко розвивається напрямок використання кордової крові в лікуванні хворих з неонкогематологічною патологією, а саме: з хронічною ішемією кінцівок, гепатитами, в тому числі вірусної етіології, цирозом печінки, цукровим діабетом тощо. Перспективним є використання трансплантації препаратів кордової крові в протоколі лікування хворих з онкологічною патологією, зокрема у пацієнтів, що тяжко переносять виснажливі курси хіміо- та радіотерапії.

Результати клінічного застосування стовбурових клітин свідчать про безумовну ефективність клітинної трансплантації в лікуванні тяжких захворювань та патологічних станів. Окрім ефективності застосування клітинних трансплантатів в медичному аспекті, має місце значна соціально-економічна складова, а саме: зменшення тривалості госпіталізації, рання соціальна та трудова реабілітація, зменшення відсотку летальних випадків, інвалідизуючих операцій та пов'язаних з ними фінансових виплат.

Однак, незважаючи на значні досягнення у застосуванні стовбурових клітин, однією з головних проблем є нелегітимне та невідповідне до клінічної картини використання клітинних трансплантатів, в тому числі аутологічного походження, в клінічній практиці, що призводить до спотворення та дискредитації даного сучасного методу лікування. Враховуючи актуальність та безумовну перспективність застосування клітинної трансплантації, зацікавленість держави в розвитку новітніх медичних технологій та необхідність контролю за діяльністю, пов'язаною з трансплантацією клітин і тканин, виникає потреба в створенні єдиної державної структури, яка б проводила всі дії, пов'язані з цим напрямком трансплантаційної допомоги.

Окрім того, виникає потреба в створенні єдиного реєстру клітинних та тканинних трансплантатів, призначених для клінічного використання. Необхідність створення подібного реєстру обумовлена тим, що зареєструвати в Фармакопії клітинний або тканинний трансплантат, який складається з живих клітин і тканин, поряд з лікарськими препаратами та виробами медичного призначення не видається можливим. Жива клітинна система не статична, а динамічна та нестійка і навряд чи може бути регламентована в своїй функціональності одним чи декількома біохімічними процесами, характеристистикою яких необхідно надати у вигляді доказів ефективності лікарського засобу. Саме на створенні подібних реєстрів наполягають більшість спеціалістів з клітинної та тканинної трансплантації. Створення реєстру дозволяє вирішити болючі та суперечливі питання, пов'язані з стандартизацією та регламентацією при розробці та клінічному застосуванні аутологічної чи аlogenної клітинно-тканинної трансплантації.

Необхідно зауважити, що створення реєстру неможливе без діючої та добре оснащеної лабораторії контролю якості клітинно-тканинних трансплантатів. Наявність даної лабораторії дозволить пацієнтам мінімізувати ризик отримати неякісний та небезпечний трансплантаційний продукт та запобігти можливому інфікуванню.

Вищенаведені проблемні питання неможливо вирішувати без створення єдиної державної служби з питань трансплантації, яка б поєднала всі напрямки трансплантаційної допомоги, в тому числі і трансплантацію клітин і тканин. Аналогічні за напрямком служби та агентства цілком успішно діють в країнах Європи та Америки.

Це одним важливим моментом є взяття державою під контроль шляхом ліцензування діяльності банків пуповинної крові та інших тканин і клітин людини. На сьогодні саме ці структури виступають не

лише «сховищем» аутологічної адресної кордової крові, а й біотехнологічними лабораторіями, які є виробниками клітинно-тканинних трансплантатів як з аутологічного, так і донорського анатомічного матеріалу. Тому взяття під контроль держави важливого та значимого сегменту медичної галузі, а саме банків пуповинної крові та інших тканин і клітин людини, є цілком прогнозованим та необхідним кроком, що насамперед забезпечує біологічний захист пацієнта, якому потрібна клітинно-тканинна трансплантація, та піднімає на вищій рівень якість високоспеціалізованої медичної допомоги.

Таким чином, на сьогодні саме біотехнологічні підходи в лікуванні, що ґрунтуються на новітніх досягненнях та дослідженнях стовбурових клітин, є найбільш перспективним напрямком розвитку медичної галузі, свого роду технологічною платформою, на якій буде розбудовуватись медицина майбутнього. Індустрія біомедицини та стовбурових

клітин має високу комерційну та медико-соціальну значимість. Країни, що володіють даними технологіями, мають значні перспективи розвитку медичної галузі та гарантію національної безпеки.

На даний час є підстави стверджувати, що в Україні збережені унікальні досягнення з вивчення властивостей стовбурових клітин та їх впливу на перебіг тяжких захворювань і патологічних станів людини. Однак негативні моменти, що спостерігаються в економіці та фінансуванні медичної науки і практики, ставлять під сумнів подальший розвиток біотехнологій та створюють загрозу національній безпеці України. Лише в поєднанні зусиль центральних органів виконавчої та законодавчої влади, представників приватного сектору економіки можливо зберегти надбання минулих поколінь та розвинути інноваційну та передову галузь сучасної медицини – клітинно-тканинну трансплантацію.

## НОРМАТИВНА БАЗА, ЩО РЕГУЛЮЄ КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КЛІТИННИХ ТА ТКАНИННИХ ТРАНСПЛАНТАТІВ В УКРАЇНІ

- Закон України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» від 16 липня 1999 р. № 1007–XIV (зі змінами і доповненнями).
- Постанова Кабінету Міністрів України «Деякі питання реалізації Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині»» від 24 квітня 2000 р. № 695 (зі змінами і доповненнями).
- Постанова Кабінету Міністрів України «Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ, пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин» від 5 вересня 2007 р. № 1100.
- Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Державної цільової соціальної програми «Трансплантація» на період до 2012 року» від 8 жовтня 2008 р. № 894.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про вдосконалення нормативно-правової бази та адаптацію законодавства України до Європейських стандартів в галузі трансплантації органів, тканин і клітин» від 28 вересня 2006 р. № 650 (зі змінами і доповненнями).
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України та Академії медичних наук України «Про затвердження заходів МОЗ та АМН України щодо виконання Державної цільової соціальної програми «Трансплантація» на період до 2012 року» від 12 березня 2009 р. № 155/24.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Переліку тканин і клітин людини, з якими дозволено діяльність банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини» від 20 квітня 2012 р.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини» від 10 квітня 2012 р.