

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-43-69>

Клеточная терапия пациентов с ушибом спинного мозга тяжелой степени (фаза I/IIa): оценка безопасности и первичной эффективности терапии

Контакты:

Владимир Александрович
Смирнов
vla_smirnov@mail.ru

В.А. Смирнов¹, М.А. Хвостова¹, Я.В. Морозова^{1,2}, С.М. Радаев¹, С.Е. Зуев¹, В.А. Каранадзе¹,
З.А. Барбакадзе¹, С.И. Рябов², М.А. Звягинцева², С.А. Базанович², А.Ю. Кордонский¹, А.В. Царев¹,
А.Э. Талыпов^{1,2}, А.А. Гринь^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, ул. Академика Чазова, 15а

Введение. Крайне остро стоит проблема патогенетического лечения травм спинного мозга (ТСМ), особенно на фоне растущего числа ТСМ в современных условиях. В мировой литературе широко представлены научные изыскания по разработке и применению регенеративных технологий и клеточной терапии, эффективных для пациентов с ТСМ. Одно из наиболее перспективных направлений – применение стволовых клеток. Один из источников их получения – клетки пуповинно-плацентарной крови человека (ППКЧ), которые обладают рядом серьезных преимуществ, в том числе высокой эффективностью в лечении пациентов с травматическими поражениями центральной нервной системы.

Цель работы – оценка безопасности и первичной эффективности серийных системных (внутривенных) введений аллогенных мононуклеарных клеток ППКЧ взрослым пациентам с ушибом спинного мозга тяжелой степени в остром периоде и с грубым неврологическим дефицитом.

Материал и методы. В фазу I исследования SUBSCI I/IIa включены 10 пациентов (опытная и контрольная группы) с ушибом спинного мозга (шейного/грудного/верхнепоясничного отделов) тяжелой степени в остром периоде и с грубым неврологическим дефицитом (А/В по шкале ASIA). Проведенное лечение: 4 системных (внутривенных) введения клеток ППКЧ (аллогенных и совместимых по АВ0 и резус-фактору) в течение 3 сут с момента получения травмы спинного мозга, строго после проведения первичного хирургического вмешательства. Наблюдательный период – 12 мес после получения травмы. Оценка безопасности: регистрация всех нежелательных явлений (НЯ) за период наблюдения, их дальнейшая классификация по тяжести (СТСАС v. 5.0) и потенциальной связи с проводимой клеточной терапией. Оценка первичной эффективности: выявление динамики неврологического дефицита (ASIA) – оценка степени восстановления двигательной и чувствительной функций нижних конечностей в течение 1-го года.

Результаты и обсуждение. У 10 пациентов суммарно выявлено 419 НЯ. Только 2 из них (клинически незначимые) расценены как вероятно связанные с проведением клеточной терапии, остальные 417 не были связаны с терапией. У всех обследованных пациентов отсутствовали признаки иммунизации к введенным образцам ППКЧ. Анализ динамики неврологического дефицита свидетельствует о достоверном восстановлении двигательных функций пациентов после клеточной терапии, в том числе, по сравнению с группой контроля.

Заключение. Системное введение аллогенных клеток ППКЧ, подобранных без учета системы HLA, на основании полученных результатов можно считать безопасным и эффективным методом лечения контузионной ТСМ в остром периоде.

Ключевые слова: травма спинного мозга (ТСМ), ушиб спинного мозга, травматические поражения центральной нервной системы, неврологический дефицит, регенеративная терапия, клеточно-регенеративная терапия (КРТ), терапия стволовыми клетками, мононуклеарные клетки пуповинной крови человека, пуповинно-плацентарная кровь человека, шкала ASIA

Для цитирования: Смирнов В.А., Хвостова М.А., Морозова Я.В. и др. Клеточная терапия пациентов с ушибом спинного мозга тяжелой степени (фаза I/IIa): оценка безопасности и первичной эффективности терапии. Нейрохирургия 2025;27(2):43–69.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-43-69>

Cell therapy for patients with severe spinal cord injury (phase I/IIa): Assessment of safety and primary efficacy of therapy

V.A. Smirnov¹, M.A. Khvostova¹, Ya.V. Morozova^{1,2}, S.M. Radaev¹, S.E. Zuev¹, V.A. Karanadze¹, Z.A. Barbakadze¹, S.I. Ryabov², M.A. Zvyagintseva², S.A. Bazanovich², A.Yu. Kordonskiy¹, A.V. Tsarev¹, A.E. Talypov^{1,2}, A.A. Grin^{1,2}

¹*Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;*

²*National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 5a, Akademika Chazova St., Moscow 121552, Russia*

Contacts: Vladimir Aleksandrovich Smirnov vla_smirnov@mail.ru

Background. The problem of pathogenetic treatment of spinal cord injury (SCI) is extremely acute, especially against the background of the growing number of SCI in modern conditions. The world literature widely presents the scientific research on the development and application of regenerative technologies and cell therapy effective for patients with SCI. One of the most promising areas is the use of stem cells. The human umbilical cord blood cells (HUCBCs) is one of the sources for obtaining stem cells having a number of serious advantages such as high efficiency in the patients' treatment with traumatic lesions of the central nervous system.

Aim. To evaluate the safety and primary efficacy of serial systemic (intravenous) administration of allogeneic mononuclear cells of the HUCBC to adult patients with gross neurological deficit because of acute period of severe contusion SCI.

Material and methods. Phase I of the SUBSCI I/IIa study included 10 patients (experimental and control groups) with severe SCI (cervical/thoracic/upper lumbar) in the acute period with gross neurological deficit (A/B on the ASIA scale). The conducted treatment included 4 systemic (intravenous) administrations of HUPBC (allogeneic and compatible by AB0 and Rh factor) within 3 days from the moment of SCI, strictly after the primary surgical intervention. Observation period lasted 12 months after trauma. Safety assessment included the registration of all adverse events (AE) during the observation period with their further classification by severity (CTCAE v. 5.0) and potential connection with the cell therapy. The primary efficacy assessment was the identification of the neurological deficit dynamics (ASIA) – assessment of the restoration degree of motor and sensory functions of the lower extremities during the 1st year.

Results and discussion. A total of 419 AEs were detected in 10 patients, but only 2 of them (clinically insignificant) were assessed as probably related to cell therapy, the remaining 417 were not related to therapy. All patients had no signs of immunization to the administered HUPBC samples. The analysis of the neurological deficit dynamics indicates the reliable restoration of motor functions in patients after cell therapy, compared with the control group.

Conclusion. Based on the results obtained, the systemic administration of allogeneic HUPBC, selected without taking into account the HLA system, can be considered as a safe and effective method for treating contusion SCI in the acute period.

Keywords: spinal cord injury (SCI), contusion spinal cord injury, traumatic injury of central nervous system, neurological deficit, regenerative therapy, cellular regenerative therapy (CRT), stem cell therapy, human cord blood mononuclear cells, human cord-placental blood, ASIA scale

For citation: Smirnov V.A., Khvostova M.A., Morozova Ya.V. et al. Cell therapy for patients with severe spinal cord injury (phase I/IIa): Assessment of safety and primary efficacy of therapy. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):43–69. (In Russ., In Engl.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-43-69>

ВВЕДЕНИЕ

Травма спинного мозга (ТСМ) — это тяжелое поражение центральной нервной системы, приводящее к формированию грубого неврологического дефицита, значительному снижению качества жизни и стойкой инвалидизации. В активных условиях современного мира наблюдается неуклонный рост числа пациентов с ТСМ, особенно в наиболее развитых странах.

Ежегодно в России регистрируется в среднем до 70–90 взрослых пострадавших с ТСМ на 1 млн населения. Более 200 тыс. пациентов имеют двигательные нарушения вследствие перенесенной ранее ТСМ, из них более 35 тыс. — грубые двигательные нарушения: пара- или тетраплегию [1, 2]. Показатели встречаемости ТСМ в других развитых странах неоднородны, но также остаются высокими: на 1 млн населения до 27–83 случаев в США и Канаде [3], до 18–30 —

в странах Европейского союза [4]. Наибольшее число случаев ТСМ отмечается среди самых молодых и трудоспособных лиц. Так, в России более 80 % пострадавших с ТСМ моложе 30 лет [1, 2]. В США наблюдается бимодальное возрастное распределение: первый пик приходится на пациентов 15–29 лет, второй — старше 65,5 года [4, 5].

Доступные методы лечения ТСМ весьма ограничены в своей эффективности и либо представлены симптоматической терапией, либо являются экспериментальными. В то же время патогенетические методы терапии, одобренные разрешительными органами различных государств и направленные на нейропротекцию и (или) нейрорепарацию спинного мозга либо влияющие на ключевые механизмы патогенеза травматического процесса, отсутствуют [2, 6]. Применяемые в настоящее время методы лечения ТСМ включают

хирургическое лечение, физиотерапию, медикаментозное лечение и регенеративные технологии/клеточную терапию [6].

Учитывая, что ТСМ является следствием травмы позвоночника, обязательным первым этапом лечения каждого пациента с ТСМ должно быть хирургическое лечение [7, 8]. Тем не менее в отношении именно спинного мозга хирургическая декомпрессия и стабилизация служат скорее паллиативными, а не патогенетическими методами лечения, и направлены на восстановление структуры позвоночного столба, а не спинного мозга [7, 9]. Хирургическая декомпрессия и стабилизация фактически лишь обеспечивают условия для самовосстановления спинного мозга [8]. Во многих доклинических и клинических исследованиях показано, что результаты лечения пострадавших с ТСМ имеют лучшие исходы при проведении оперативного вмешательства в более ранние сроки от момента получения травмы [6–8]. Однако степень регресса неврологического дефицита и восстановления функций спинного мозга в значительной степени зависит от степени повреждения нервной системы и остается низкой даже при условии выполнения ранней и полноценной хирургической декомпрессии спинного мозга и стабилизации поврежденных сегментов позвоночного столба [5].

Методы лечения, такие как физические (контролируемая гипотермия, гипербарическая оксигенация, лечебная физкультура) [8] и медикаментозные (применяют глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, ганглиозиды, антиоксиданты, аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов и др.) [10], в основном направлены на вторичные факторы повреждения. Однако их эффективность также остается низкой и не обеспечивает достаточный уровень восстановления функций спинного мозга [10]. Более того, многие препараты могут быть противопоказаны пациентам или ассоциированы с серьезными побочными эффектами (с высокой частотой) [11]. Имеющиеся ограничения в лечении ТСМ диктуют острую необходимость в разработке альтернативных эффективных и безопасных, в идеале патогенетических, методов лечения в остром периоде.

В последние десятилетия активно развивается направление по разработке новых регенеративных технологий и клеточной терапии ТСМ. Перспективные регенеративные технологии включают блокаторы миелин-ассоциированных ингибиторов роста аксонов (антитела, блокирующие Nogo A), растворимый NgR, рекомбинантные ДНК-вакцины, ингибиторы Rho, а также применение различных нейротрофических и нейропротективных факторов (нейротрофический фактор головного мозга, фактор роста нервов, нейротрофины и др.) [12]. Во многих доклинических и ряде клинических исследований все упомянутые методы показали свою терапевтическую эффективность [12],

однако в значительной степени ограниченную. Даже сочетание нескольких указанных методов обеспечивает относительно невысокую степень восстановления неврологических функций у пострадавших [13].

Одно из наиболее активно развивающихся и перспективных направлений — клеточная регенеративная терапия. Различным видам стволовых клеток свойственно множество терапевтических эффектов [14]:

- паракринный, реализуемый через секрецию трофических и протективных факторов;
- активация эндогенных стволовых клеток и клеток-предшественников (нейрональных стволовых клеток эпендимы в случае ТСМ);
- прямой нейрорегенеративный/нейрорепаративный;
- противовоспалительный;
- ангиогенный;
- потенциальная дифференцировка стволовых клеток в клетки поврежденных структур.

Практически все виды стволовых клеток реализуют вышеперечисленные механизмы, однако степень реализации каждого из механизмов в терапевтическом действии отличается у разных видов клеток [15]. Во многих доклинических и ряде клинических исследований описывается терапевтический потенциал в лечении ТСМ следующих видов стволовых клеток — эмбриональных, индуцированных плюрипотентных, нейрональных и мезенхимальных [15].

Один из наиболее перспективных источников стволовых клеток для клеточной терапии — пуповинно-плацентарная кровь человека (ППКЧ) [16]. Клетки ППКЧ имеют ряд преимуществ (по сравнению с иными источниками стволовых клеток):

- по своей природе все они постнатальные, что полностью устраняет какие-либо этические ограничения [17];
- представляют собой легкодоступный криоконсервированный материал, подходящий для длительного хранения в замороженном виде в условиях криобанка;
- легко доступны практически в неограниченном количестве [18];
- подготовка образца к введению быстрая (до нескольких часов), не требует предварительного сбора и культивирования аутологичных клеток пациента;
- это иммунологически наивные клетки, доступные для применения у иммунокомпетентных пациентов без учета системы совместимости HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens — человеческие лейкоцитарные антигены, отвечающие за регуляцию иммунного ответа и тканевую совместимость), что позволяет проводить неродственное лечение и использовать аллогенные клетки;
- возможно введение различными путями, включая системный (внутривенный и внутриартериальный)

и локальный (интраспинальный и интратекальный);

- реализуют большинство из перечисленных терапевтических эффектов, за исключением прямой дифференцировки в нервные клетки.

Наиболее выражены следующие механизмы воздействия клеток ППКЧ: паракринный, реализуемый за счет секреции протективных, трофических и регенеративных факторов; иммуномодулирующий, направленный на предотвращение инфильтрации поврежденных зон спинного мозга нейтрофилами и макрофагами [16].

Эффективность и безопасность применения клеток ППКЧ подтверждены во многих доклинических и клинических исследованиях. Доклинические данные нашей группы также подтверждают, что в экспериментах на животных моделях ТСМ клетки ППКЧ обеспечивают восстановление функций поврежденного спинного мозга до 63 % по сравнению с контрольной группой [18, 19].

Текущее клиническое комплексное исследование «Системное применение клеток пуповинно-плацентарной крови человека у пациентов с ушибом спинного мозга тяжелой степени в остром периоде» (англ. Systemic Umbilical Cord Blood Administration in Patients with Acute Severe Contusion Spinal Cord Injury, SUBSCI) разделено на две части: первая представлена в настоящей публикации, вторая будет описана в последующих.

Цель первой части исследования состояла в оценке безопасности и первичной эффективности серийных системных (внутривенных) введений аллогенных моноклеарных клеток ППКЧ взрослым пациентам с ушибом спинного мозга (УСМ) тяжелой степени в остром периоде и с грубым неврологическим дефицитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн и обзор исследования

Исследование было проспективным, одноцентровым, открытым и проводилось на базе научного отдела неотложной нейрохирургии и нейрореанимации ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (далее — НИИ скорой помощи).

Образцы аллогенных моноклеарных клеток ППКЧ получены из ГБУЗ «МЦ Династия» (г. Самара, Россия) в рамках научного гранта № 2312-18/22 АНО ДЗМ «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

Исследование одобрено Ученым советом и Этическим комитетом НИИ скорой помощи и научным руководством криобанка ГБУЗ «МЦ Династия», зарегистрировано на портале www.ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT04331405) [20].

В исследование были включены 10 пациентов с УСМ тяжелой степени в остром периоде и с наиболее выраженным неврологическим дефицитом А/В по классификации, предложенной Американской ассоциацией травмы позвоночника (англ. American Spinal Injury Association, ASIA), с диапазоном от А до Е (А — наиболее выраженный неврологический дефицит, Е — норма) [21]. Первичное хирургическое лечение проведено всем пациентам в течение 3 сут с момента получения травмы. Участники исследования получали с интервалом в 1 нед по 4 внутривенных введения образцов моноклеарных клеток ППКЧ (аллогенных, банкированных, неродственных, без учета HLA-антигенной системы), подобранных по группе крови и резус-фактору. В каждом случае первое введение проводили не позднее первых 3 сут после получения травмы. В период набора группы между пациентами № 3 и № 4 был сделан перерыв в 3 мес для проведения мониторинга безопасности данных (англ. Data Safety Monitoring Board, DSMB). После выписки наблюдательный период составил 12 мес, пациентам настоятельно рекомендовали прохождение курсов реабилитации. В течение всего наблюдательного периода все выявленные нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы и проанализированы исследовательской группой и членами DSMB.

Критерии включения и исключения. В исследование включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, имеющие УСМ тяжелой степени в остром периоде и грубый неврологический дефицит, исключительно А или В по шкале ASIA.

Структуру повреждения позвоночника и спинного мозга оценивали с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В исследование были включены только пациенты с подтвержденным УСМ (по данным нейровизуализации). Кроме того, обязательным условием включения было выполнение 1-го этапа декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства по поводу травмы позвоночника в течение первых 3 сут с момента получения травмы.

Критерии исключения: тяжелая сочетанная травма (ISS >35); нарушение жизненно важных функций (искусственная вентиляция легких, выраженная гипотония/гипертензивная поддержка, неконтролируемая артериальная гипертензия, острый инфаркт миокарда и др.); недостаточность внутренних органов; заболевания иммунной системы (аутоиммунные заболевания, проходящие иммуносупрессивную терапию); выявленные аллергические реакции на компоненты образцов ППКЧ; гематологические заболевания и персистирующая коагулопатия; отягощенный онкологический анамнез, наличие онкологических заболеваний или не оперированные доброкачественные опухоли. Подробный список критериев включения и исключения представлен в табл. 1.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА 1-М ЭТАПЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа DSMB была организована с целью оценки безопасности клеточной терапии на первом этапе проведения исследования. В ее состав вошли два нейрохирурга, невролог, реаниматолог и специалист по клиническим исследованиям. Мониторинги безопасности проводились каждые 2 мес на протяжении всего наблюдательного периода пациентов, вошедших в исследование. Более детальный мониторинг был проведен до включения в исследование пациента № 4. Внеплановый мониторинг DSMB был проведен после смерти пациента № 5 (в результате подтвержденной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) на фоне флотирующего тромбоза вен нижних конечностей). Все зарегистрированные НЯ были проанализированы и обсуждены членами группы и классифицированы с использованием протокола СТСАЕ v. 5.0. Заключительный обзор и анализ НЯ были выполнены по окончании наблюдательного периода, спустя 12 мес после ТСМ у последнего пациента (пациент № 10).

Отбор и подготовка образцов клеток пуповинно-платцентарной крови человека. Образцы клеток ППКЧ получены из аккредитованного банка пуповинной крови ГБУЗ «МЦ Династия». Образцы отбирали с учетом группы крови и резус-фактора. Дополнительный (желательный, но не обязательный) критерий: возможность отбора 4 образцов от 1 донора для введения 1 пациенту (для исключения потенциальных перекрестных реакций при создании химерной смеси). Для 3 пациентов были отобраны образцы от 2 доноров.

Критерии отбора образцов клеток ППКЧ:

- 1) $TNCC > 250 \times 10^6$, где TNCC (от англ. total number of nucleated cells) – общее число ядросодержащих клеток;
- 2) жизнеспособность клеток: более 90 % (по результатам теста с трипановым синим);
- 3) совместимость по показателям АВ0 и резус-фактору;
- 4) отсутствие любых гемотрансмиссивных инфекций;
- 5) общая стерильность.

На получение всех образцов было дано информированное согласие матерями-донорами не менее чем за 6 мес до отбора образцов. Все отобранные образцы успешно прошли карантинный период. Жизнеспособность клеток оценивалась дважды: во время обработки образцов и после их размораживания. Приемлемой считалась жизнеспособность более 92 %.

Анализ материнской крови сделаны в сертифицированной донорской лаборатории ГБУЗ «МЦ Династия» и включали анализ на антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) IgM, вирусам гепатита В (HBV), гепатита С (HCV), вирусу простого герпеса (HSV) IgM, токсоплазме IgM, Т-клеточному лимфотропному вирусу I и II типа (IgG), вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) I и II и поверхностным антигенам гепатита В,

сифилиса, ЦМВ, ВПГ I и II, *Toxoplasma gondii* (335TOG) и ВГС. Отобрали только образы с отрицательными результатами для всех вышеперечисленных агентов. Далее образцы были заморожены по стандартному протоколу и хранились в емкости Дьюара на протяжении не менее 6 мес до момента введения. В последующем доноры повторно обследовались на предмет вышеперечисленных инфекционных агентов. После окончания карантина образцы были допущены для клинических испытаний. Плазма клеток ППКЧ также была проверена на наличие гемотрансмиссивных инфекций и общую стерильность.

На первом этапе отобранные образцы перемещали из жидкого азота в пары азота на 12–24 ч, затем размораживали в Декстрате 30–40 (АО «Биохимик», Саранск, Россия), 5 % растворе человеческого сывороточного альбумина (АО НПО «Микроген», Москва, Россия) и стерильном физиологическом растворе (ООО «Солофарм», Санкт-Петербург, Россия). Охлажденный раствор ППКЧ разбавляли до объема 45 мл. Пробирки центрифугировали с охлаждением при 600 g в течение 10 мин. Супернатант удаляли, затем ресуспендировали в 10 мл раствора. Для исследования жизнеспособности клеток отбирали 100 мкл охлажденного отмытого раствора. Все образцы с жизнеспособностью клеток менее 92 % утилизировали. Полученный объем клеточного концентрата довели до 100 мл при помощи буферного раствора, перенесли в стерильный трансфузионный пакет, в течение 3 ч доставили в НИИ скорой помощи. Вводили пациентам клетки ППКЧ в соответствии со стандартным протоколом трансфузии внутривенно капельно.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Согласно критериям включения/исключения, в исследовании участвовали пациенты с УСМ тяжелой степени в остром периоде, поступившие в стационар не позднее 3 сут с момента получения ТСМ. Все исследования, включая КТ и МРТ, были выполнены в течение 3 ч с момента поступления. Первичная декомпрессия спинного мозга и стабилизация поврежденных сегментов позвоночного столба были выполнены во всех случаях в течение 12–72 ч с момента получения травмы, с учетом общего состояния пациента и тяжести травмы. Первое введение клеток ППКЧ выполняли после первого этапа хирургического лечения. Вторым этапом оперативного вмешательства проводили в 5 случаях в течение 1–3 мес после травмы.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Всем пациентам при поступлении провели комплексное обследование, в том числе КТ и МРТ поврежденного участка позвоночника и спинного мозга. В исследование включили больных с подтвержденным на МРТ диагнозом УСМ (ключевой критерий – наличие очага миелопатии на уровне травмы). В 2 случаях

Таблица 1. Критерии включения и исключения в исследовании SUBSCI I/IIa*

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the SUBSCI I/IIa study*

Критерии Criteria	
включения inclusion	исключения exclusion
1. Возраст 18–75 лет. 1. Both males and females, 18 to 75 years old. 2. Контузионная ТСМ на уровне шейного/грудного/поясничного отдела позвоночника. 2. Contusion SCI at cervical, thoracic or upper lumbar (cone level) levels. 3. Острый период ТСМ (в течение первых 3 сут после травмы). 3. Acute period of SCI (first 3 days after trauma). 4. Наличие УСМ, подтвержденного по данным МРТ (T1- и T2-взвешенные изображения, STIR). 4. Presence of contusion SCI confirmed using MRI (T1- and T2-weighted images, STIR). 5. Уровень неврологического дефицита при поступлении — А или В (ASIA). 5. ASIA A/B neurological deficit. 6. Возможность выполнения первичной хирургической декомпрессии и стабилизации с последующим введением 1-й дозы концентрата клеток ППКЧ в течение первых 3 сут после травмы. 6. Possibility of primary decompressive and stabilizing surgery with the following administration of 1st sample of HUCBCs during first 3 days after trauma. 7. Уровень неврологического дефицита в течение 3 сут после ТСМ такой же, как исходный. 7. The level of neurological deficit during first 3 days after SCI is the identical to this parameter at the moment of trauma.	1. При поступлении сохранение любых движений в нижних конечностях (LEMS >0) или уровень неврологического дефицита С, D или E (ASIA). 1. Motor function preserved in lower limbs at admission (LEMS >0 points) or ASIA C, D or E deficit level. 2. Подтвержденный неконтузионный характер ТСМ (по данным МРТ). 2. The confirmed non-contusion character of SCI (according to MRI data). 3. Тяжелая сочетанная травма (шкала ISS >35). 3. Severe combined trauma (ISS >35 points). 4. Невозможность проведения первичной хирургической декомпрессии спинного мозга и стабилизации позвоночника, а также введения 1-й дозы концентрата клеток ППКЧ по любым причинам в течение первых 3 сут после ТСМ. 4. Inability to perform the primary decompression of spinal cord and stabilizing of vertebral column as well as impossibility (for any reason) of 1st sample of HUCBCs infusion during first 3 days after SCI. 5. Постоянное систолическое АД >185 мм рт. ст. или диастолическое АД >105 мм рт. ст. или необходимость агрессивного снижения АД с помощью внутривенных антигипертензивных препаратов. 5. Persistent systolic arterial pressure (AP) >185 mmHg or diastolic AP >105 mmHg or need of aggressive AP lowering using systemic antihypertensive medication at the moment of patient inclusion. 6. Острый инфаркт миокарда. 6. Acute myocardial infarction. 7. Гликемия <3,5 или >21 ммоль/л. 7. Blood glucose level <3.5 Mmol/L or >21 Mmol/L. 8. Острые заболевания или обострение хронических заболеваний ЦНС (инсульт, нетравматические субарахноидальные кровоизлияния, внутричерепные гематомы и любые другие заболевания ЦНС, по мнению исследователя). 8. Acute or deterioration of chronic diseases of central nervous system (CNS) (e. g. stroke, non-traumatic subarachnoid hemorrhages, intracranial hemorrhages and others CNS diseases at the discretion of investigator). 9. Гипотония — систолическое АД <90 мм рт. ст. или необходимость внутривенной инфузионной поддержки АД. 9. Hypotension — systolic AP <90 mmHg or need for intensive systemic inotropic therapy. 10. Необходимость искусственной вентиляции легких при поступлении или перед операцией 1-го этапа. 10. Objective need for artificial lung ventilation (ALV) at admission or prior to the surgery of 1st stage. 11. Острая почечная недостаточность или обострение хронической почечной недостаточности (креатинин >250 мкмоль/л, мочевины >25 ммоль/л). 11. Acute kidney failure or deterioration of chronic kidney failure (creatinin level >250 mumol/L or carbamide level >25 Mmol/L). 12. Печеночная недостаточность (билирубин общий >25 мкмоль/л, более чем 4-кратное увеличение концентрации трансаминаз (АЛТ, АСТ). 12. Liver failure (general bilirubin level >25 mumol/L, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels >4 times exceeding upper reference limit). 13. Иное тяжелое нарушение жизненно важных функций. 13. Other significant disorders of vital functions. 14. Острые заболевания или обострение хронических заболеваний внутренних органов, препятствующих введению концентрата клеток ППКЧ. 14. Acute or deterioration of chronic diseases of internal organs preventing from HUCBCs samples infusion. 15. Аутоиммунные заболевания (активные или анамнестические). 15. Autoimmune diseases (active or anamnestic). 16. Анамнестические указания на аллергические реакции любого типа на любой компонент концентрата клеток ППКЧ. 16. History of allergic reactions of any type for any component of HUCBCs samples. 17. Беременность или активная лактация. 17. Pregnancy or lactation. 18. Клинически значимое хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение 3 мес до поступления в стационар. 18. Significant surgeries or severe traumas within 3 months prior to patient inclusion in this study. 19. Острый инфекционный процесс либо обострение хронического инфекционного процесса (туберкулез, сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С). 19. Acute or chronic infection diseases (tuberculosis, lues, HIV, hepatitis B, hepatitis C). 20. Тяжелые гематологические или онкогематологические заболевания. 20. Moderate or severe hematological and/or oncohematological diseases. 21. Любые известные злокачественные опухоли (как неоперированные, так и оперированные) или любые клинические признаки злокачественных опухолей, выявленные до поступления. 21. Any known malignant tumors (both operated and not operated) or any clinical signs of malignant tumors revealed before inclusion in the study.

Окончание табл. 1

End of table 1

Критерии Criteria	
включения inclusion	исключения exclusion
8. Получение добровольного информированного согласия, подписанного пациентом или его законным представителем 8. Informed consent signed by the patient or his legal representative	22. Доброкачественные опухоли — не оперированные или не полностью удаленные до момента поступления. 22. Any benign tumors (not operated or not totally removed) at the moment of patient inclusion in the study. 23. Неврологические и (или) психические расстройства, препятствующие пониманию любой части протокола или предотвращающие соблюдение протокола. 23. Neurological and/or psychiatric diseases preventing patient from complete understanding of study protocol or fulfillment of the study protocol requirements. 24. Неспособность пациента соблюдать протокол клинического исследования или следовать плану исследования, невозможность контрольных визитов после выписки. 24. Other reasons preventing patient from complete understanding of study protocol or fulfillment of the study protocol requirements. 25. Включение в любые другие клинические исследования в течение 6 мес до проведения текущего исследования. 25. Patient's participation in any other clinical trials or studies within 6 months prior to inclusion in this study. 26. Постоянный прием каких-либо иммунодепрессантов. 26. Constant immunosuppressive therapy for any reason. 27. Любые анамнестические нежелательные реакции на переливание крови или ее компонентов. 27. History of any reaction for full blood or blood component transfusion. 28. Потребность в диализе при поступлении. 28. Need for hemodialysis at the moment of admission. 29. Анамнестическая трансплантация костного мозга или внутренних органов. 29. History of bone marrow or internal organs (both donor and relative) transplantation. 30. Анамнестическое или текущее лечение с использованием любых регенеративных технологий (факторы роста, цитокины, стволовые клетки, генная терапия и т.д.). 30. Previous or current treatment using any regenerative technologies (grow factors, cytokines, cell therapy, gene therapy etc.). 31. Любое другое состояние, препятствующее включению пациента, по мнению исследователей 31. Any other reasons preventing patient's inclusion according to the investigator's opinion

Примечание. ASIA — шкала Американской ассоциации травмы позвоночника с диапазоном от А до Е (А — наиболее выраженный неврологический дефицит, Е — норма); ISS — индекс тяжести сочетанной травмы; LEMS — шкала моторной функции нижних конечностей (максимум 50 баллов в 5 ключевых группах мышц нижних конечностей); STIR — инверсия-восстановление спинного эхо (режим МРТ); АД — артериальное давление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; МРТ — магнитно-резонансная томография, ППКЧ — пуповинно-плацентарная кровь человека; ТСМ — травма спинного мозга; УСМ — ушиб спинного мозга; ЦНС — центральная нервная система.

Note. ASIA — American Spinal Injury Association scale with a range from A to E (A — the most severe neurological deficit, E — normal); ISS — index of severity of combined injury; LEMS — lower extremity motor score (maximum 50 points in 5 key muscle groups of the lower limbs); STIR — Short Tau Inversion Recovery (MRI mode); BP — blood pressure; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; HIV — human immunodeficiency virus; MRI — magnetic resonance imaging, HUCBCs — human umbilical cord blood cells; SCI — spinal cord injury; CNS — central nervous system.

*<https://ctv.veeva.com/study/cord-blood-cells-in-patients-with-acute-sci>

предприняли попытку выполнения МР-трактографии. Однако трактографическая картина оказалась малоинформативной как при поступлении, так и после хирургического лечения. В первом случае это было обусловлено отеком спинного мозга, тогда как после операции трактографический протокол нарушался вследствие близости металлоконструкций к области интереса, и картина искажалась из-за артефактов. В дальнейшем было решено исключить МР-трактографию из перечня обследований. Участникам исследования после хирургического вмешательства выполняли КТ с целью определения корректности установки фиксирующей системы и контроля полноценности

декомпрессии, затем КТ повторяли через 3, 6 и 12 мес после ТСМ. Контрольная МРТ проводилась через 6 и 12 мес после ТСМ.

ВВЕДЕНИЕ ОБРАЗЦОВ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Образцы клеток ППКЧ доставляли из криобанка при температуре +4°C в закрытом боксе, полностью готовыми для введения. Срок годности образцов ППКЧ составил 3 ч с момента разморозки. Испытуемые не принимали иммунодепрессанты или миелоаблативные препараты в течение всего периода исследования. Участникам исследования за 30 мин

до введения клеток проводили премедикацию 1 % раствором хлоропирамина (0,5 мг/кг). Необходимые лекарственные препараты, включая антигипертензивные, противоаритмические, противоаллергические, стероидные и жаропонижающие, при необходимости были доступны для пациентов. Введение клеточного концентрата проводили через периферический венозный катетер под постоянным контролем врача, строго в соответствии со стандартными требованиями к трансфузии компонентов крови, включая индивидуальные и биологические пробы: по 5 мл концентрата клеток ППКЧ вводили медленно (1 мл в течение 1–1,5 мин) капельно с последующей 5-минутной паузой для оценки потенциальных реакций. При отсутствии реакций оставшийся объем вводили непрерывно капельно. Мешки от введенных образцов хранили при 4 °C в течение 72 ч, затем утилизировали, если не было зарегистрировано никаких реакций. Проводили также дополнительную внутривенную гидратационную терапию — 400–800 мл физиологического раствора.

ЗАДАЧИ 1-Й ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичная задача — оценка безопасности системного применения клеток ППКЧ. Для этого регистрировали все НЯ в течение 1-го года после получения травмы у всех включенных в исследование пациентов. Кроме того, провели оценку потенциальных случаев проявления симптомов реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в течение всего обсервационного периода (12 мес после травмы). Вторичная задача — оценка динамики выраженности неврологического дефицита и уровня восстановления двигательной функции нижних конечностей.

1. Оценка безопасности

Безопасность применения клеточного препарата оценивали во время каждой инфузии клеток ППКЧ, ежедневно на протяжении всего срока стационарного лечения и после выписки через 3, 6 и 12 мес с момента получения травмы. На стационарном этапе лечения состояние пациентов ежедневно оценивал исследователь, а при необходимости привлекались иные специалисты. На следующий день после каждого введения проводили комплекс анализов крови и мочи (анализы крови — общеклинический, биохимический и коагулограмма, общий анализ мочи). В день введения клеточного препарата контролировали состояние пациентов непосредственно перед введением, постоянно во время введения, каждые 15 мин в течение последующих 2 ч, каждые 30 мин в течение последующих 4 ч и однократно в течение следующих 6 ч с целью выявления потенциальных НЯ и оценки функционального состояния.

Все НЯ, зарегистрированные в течение 12 мес наблюдения, классифицировали при помощи общей системы критериев нежелательных явлений (СТСАЕ v.5.0)

и обобщили в соответствии с тяжестью и потенциальной связью НЯ с проводимой клеточной терапией. В соответствии с системой СТСАЕ по тяжести состояния все НЯ разделили на 5 категорий (grade 1–5): легкие, умеренные, тяжелые, опасные для жизни и летальные. Другой параметр — потенциальная связь между клеточной терапией и выявленными НЯ, имеющая четыре уровня, включая определенно не связанные (А), возможно связанные (В), вероятно связанные (С) и определенно связанные с клеточной терапией (D). Окончательный анализ НЯ провели два исследователя независимо друг от друга.

Дополнительная оценка безопасности включала определение уровня иммунизации пациентов к введенным образцам клеток ППКЧ (реакция Кумбса). Такая оценка была выполнена для 5 пациентов во время заключительного визита (через 12 мес после получения травмы). Кроме того, на протяжении всего обсервационного периода (12 мес) тщательно контролировали возможные клинические проявления РТПХ.

2. Первичная оценка эффективности

В период стационарного лечения каждому пациенту ежедневно проводили общее физикальное и неврологическое обследование. После выписки, во время контрольных визитов совместное обследование проводили два исследователя. В 1-й части исследования основными оцениваемыми параметрами служили двигательная функция нижних конечностей и уровень неврологического дефицита (ASIA), включающий 5 степеней выраженности (ASIA A — наиболее грубый дефицит, ASIA E — отсутствие неврологического дефицита). Мышечную силу оценивали в 5 ключевых группах мышц верхних и нижних конечностей по 5-балльной шкале (0 баллов — парез, 5 баллов — норма). Оценивали суммарный результат по верхним (upper extremities motor scale, UEMS), нижним конечностям (lower extremities motor scale, LEMS — шкала моторной функции нижних конечностей с максимумом 50 баллов в 5 ключевых группах мышц нижних конечностей), а также суммарный показатель. В связи с тем, что опытная группа пациентов была неоднородна по уровням травмы (травма шейного отдела позвоночника и неврологический дефицит в верхних конечностях; травма грудного и верхнепоясничного отделов позвоночника без дефицита в верхних конечностях и пр.), в дальнейшем анализе первичной эффективности учитывали только показатель LEMS. Первичную оценку уровня неврологического дефицита проводили всем пациентам при поступлении в стационар. В исследовании участвовали только пациенты с уровнем неврологического дефицита А или В по шкале ASIA (ключевой показатель — отсутствие двигательных функций ниже уровня травмы). В дальнейшем оценку двигательной функции и динамики неврологического дефицита проводили ежедневно на этапе стационарного лечения

и во время контрольных визитов после выписки из стационара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В 1-ю часть исследования SUBSCI I/IIa были включены 10 взрослых пациентов, из них 9 мужчин. Средний возраст составил 41,9 года (25–66 лет), средний вес — 86,4 (58–122) кг. Три пациента включены в исследование с января 2015 г. по сентябрь 2015 г., остальные — с января 2016 г. по февраль 2017 г. У всех пациентов диагностирован УСМ на шейном ($n = 4$), грудном ($n = 4$) или верхнепоясничном ($n = 2$) уровнях. Уровень неврологического дефицита соответствовал ASIA A ($n = 6$) или ASIA B ($n = 4$). Исходный уровень LEMS во всех случаях оценен в 0 баллов. Самообслуживание у всех пациентов не было нарушено до момента получения ТСМ. Имелись сопутствующие заболевания, усугубляющие тяжесть течения травматического процесса: анкилозирующий спондилит ($n = 1$) и дегенеративный стеноз позвоночного канала на шейном уровне ($n = 1$). Причины травмы: падение с высоты ($n = 6$), спортивная ($n = 2$), при нырянии ($n = 1$) и мотоциклетная травма ($n = 1$). Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 2, исходные индивидуальные характеристики — в табл. 3.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В половине случаев ($n = 5$) 1-й этап хирургического лечения был единственным (первичная хирургическая декомпрессия и стабилизация поврежденных сегментов позвоночного столба), в других ($n = 5$) требовалось проведение 2-го этапа хирургического лечения, которое выполняли в отсроченном периоде: через 1–3 мес с момента получения травмы.

Интраоперационная кровопотеря и продолжительность операций были сопоставимы в подгруппах пациентов с ТСМ как на шейном уровне (75 ± 30 мл), так и на грудном/верхнепоясничном (920 ± 240 мл) уровнях и не влияли на послеоперационный уровень неврологического дефицита: у пациентов наблюдались одинаковые исходные и послеоперационные уровни по шкалам LEMS и ASIA. Всех больных оперировали сравнимые по опыту нейрохирурги. Все пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 1–9 сут после операции. Первое введение клеток ППКЧ проводили на следующий после хирургического вмешательства день.

Первый этап хирургического лечения. Проведен в течение 12–72 ч с момента получения травмы, всем пациентам выполнены:

- передняя декомпрессия, вправление вывиха (при наличии), корпорэктомия (при наличии), дискэктомия и передний межтеловой шейный спондилодез пластиной и винтами — в случаях ТСМ на шейном уровне;

Таблица 2. Исходные характеристики включенных в исследование пациентов и введенных аллогенных образцов клеток пуповинно-плацентарной крови человека

Table 2. Baseline characteristics of patients included in the study as well as characteristics of administrated allogeneic human umbilical cord blood cells samples

Характеристика Characteristics	Значение Value
Пациенты Patients	
Пол, n (%): Gender, n (%): мужчины male женщины female	9 (90,0) 1 (10,0)
Возраст: среднее значение (средний диапазон), лет Mean age (average range), years old	41,9 (25–66)
Вес: среднее значение (средний диапазон), кг Mean weight (average range), kg	86,4 (58–122)
Уровень неврологического дефицита по шкале ASIA, n (%) Severity of neurological deficit according to ASIA scale, n (%)	
ASIA A	6 (60,0)
ASIA B	4 (40,0)
ASIA C	0
ASIA D	0
ASIA E	0
Характеристики клеток ППКЧ, диапазон показателей Characteristics of cells HUCBCs, values range	
TNCC за 4 инфузии, ($\times 10^9$) TNCC for 4 infusions, ($\times 10^9$)	1,2 (1,04–1,39)
TNCC за 1 инфузию, ($\times 10^6$) TNCC for 1 infusion, ($\times 10^6$)	299,9 (252,6–378,1)
Введенная клеточная доза, ($\times 10^7$) кл/кг Administered cell dose, ($\times 10^7$) cell/kg	1,48 (0,89–2,14)
Жизнеспособность клеток (тест с трипановым синим), % Cell viability level (trypan blue test), %	96,9 (93,2–99,1)
Введенные жизнеспособные клетки CD34+, ($\times 10^6$) кл/кг Administered viable CD34+ cells, ($\times 10^6$) cell/kg	1,21 (0,73–1,76)

Примечание. TNCC (от англ. total nucleated cell count) — общее число ядросодержащих клеток. См. прим. к табл. 1.

Note. TNCC — total number of nucleated cells. See note to Table 1.

- ламинэктомия, декомпрессия спинного мозга, вправление вывиха (при наличии), винтовая или комбинированная крючково-винтовая фиксация поврежденного сегмента позвоночного столба — в случаях ТСМ на грудном и верхнепоясничном уровнях.

Второй этап хирургического лечения. Выполнен во всех случаях в среднем в течение 3 мес после ТСМ (в диапазоне от 3 нед до 3 мес). Для восстановления

полной опороспособности позвоночника половине пациентов ($n = 5$) потребовалось провести:

- дополнительную заднюю винтовую фиксацию в случаях ТСМ шейного отдела позвоночника ($n = 2$);
- переднюю торакоскопическую/торакотомическую или ретроперитонеальную дискэктомию/корпорэктомию и межтеловой спондилодез телескопическим протезом тела позвонка в случаях ТСМ грудного и верхнепоясничного отделов позвоночника ($n = 3$).

В табл. 4 представлены индивидуальные параметры хирургического лечения пациентов, включенных в исследование, и подробная информация о типах и уровнях травмы позвоночника и спинного мозга, а также ряд уточняющих характеристик 1-го и 2-го этапов хирургического лечения.

ВВЕДЕНИЕ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Все образцы клеток ППКЧ были совместимы по группе крови (система АВ0) и резус-фактору (Rh). Один из критериев исключения из исследования – наличие нарушений со стороны иммунной системы больного, поэтому совместимость по системе HLA не нужно было учитывать. Все пациенты получили по 4 курса инфузии клеток ППКЧ с $TNCC = 1,48 \times 10^7$ ($(0,89–2,14) \times 10^7$), кроме одного пациента (№ 5), умершего на 16-е сутки с момента травмы в результате подтвержденного эпизода ТЭЛА. Данный пациент был исключен из дальнейшего анализа эффективности

клеточной терапии. Однако, учитывая 2 проведенные инфузии клеточного препарата, больной был включен в анализ безопасности. Общие характеристики введенных образцов клеток ППКЧ представлены в табл. 2, а индивидуальные характеристики каждого образца, введенного пациенту, – в табл. 3. Все пациенты получили сопоставимое общее число клеток, относительно равномерно разделенных на 4 введения – в среднем $1,2 \times 10^9$ (диапазон $(1,04–1,39) \times 10^9$). Каждый введенный образец содержал общее число моноклеарных клеток $(252,6–378,1) \times 10^6$ (медиана – $299,9 \times 10^6$). Среднее число введенных жизнеспособных CD34+ клеток составило $1,21 \times 10^6$ (диапазон $(0,73–1,76) \times 10^6$). Уровень жизнеспособности клеток как на этапе хранения, так и после разморозки во всех использованных образцах превышал 92 %: в среднем 96,9 (93,2–99,1) %.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ СИСТЕМНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

По результатам анализа в течение обсервационного периода (12 мес) было выявлено 419 НЯ у 10 пациентов; среднее значение на каждого пациента – 34,6 (14–72) НЯ.

Все НЯ, зарегистрированные в течение 12 мес наблюдения, классифицировали по критериям СТСАЕ (v. 5.0), в соответствии с тяжестью НЯ, а также с потенциальной связью НЯ с проводимой клеточной терапией (рис. 1 и 2, табл. 5).

Отметим обратную зависимость числа и степени НЯ, т. е. тяжелых НЯ было зарегистрировано меньше:

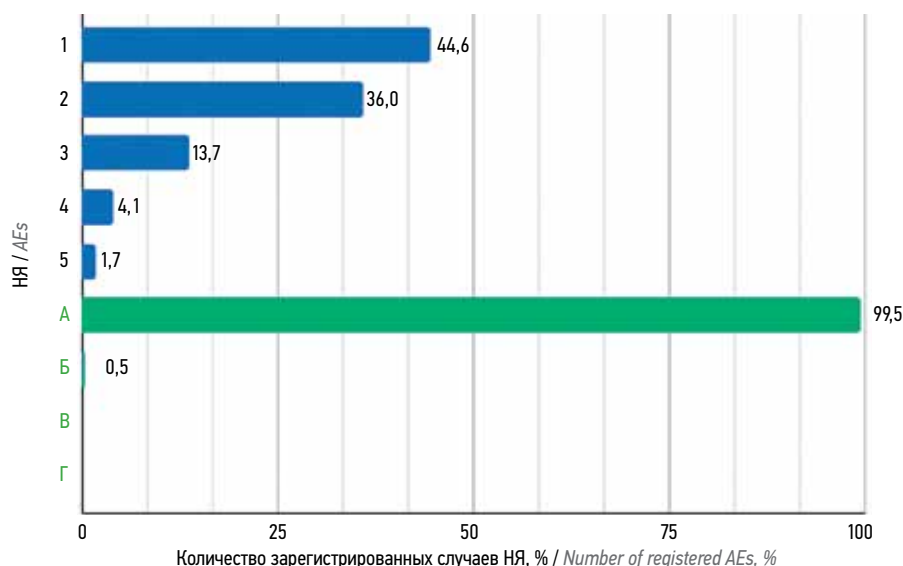


Рис. 1. Сводная информация о зарегистрированных нежелательных явлениях (НЯ) у 10 пациентов. Представлены зависимости НЯ от степени их тяжести и проводимой терапии клетками пуповинно-плацентарной крови человека. Степени тяжести НЯ: 1 – легкие; 2 – средней тяжести; 3 – тяжелые; 4 – опасные для жизни; 5 – летальные. Уровни связи между клеточной терапией и выявленными НЯ: А – определено не связанные с клеточной терапией; В – возможно связанные; С – вероятно связанные; D – определено связанные

Fig. 1. Summary of adverse events (AE) reported in 10 patients. The dependence of AE on their severity and the therapy with human umbilical cord blood cells is presented. AE severity levels: 1 – mild; 2 – moderate; 3 – severe; 4 – life-threatening; 5 – fatal. Levels of association between cell therapy and identified AE: A – definitely not related to cell therapy; B – possibly related; C – probably related; D – definitely related

Таблица 3. Индивидуальные характеристики включенных в исследование пациентов, образцов клеток пуповинно-плацентарной крови человека и методов хирургического лечения
Table 3. Individual characteristics of the included patients, human umbilical cord blood cells samples and surgical treatment methods

Паци- ент (№) Patient (No.)	Возраст, лет Age, years old	Пол Gender	Вес при поступле- нии, кг Weight at admis- sion, kg	Тип ПСМТ (классификация AO Spine) Type of Spine Injury (AO Spine classification)	Механизм травмы Cause of injury	Уровень невро- логического дефицита при поступлении (по шкале ASIA) Neurological deficit severity at admission (ASIA scale)	Инфузия TNCC, ($\times 10^9$) TNCC infusion, ($\times 10^9$)	Введенная клеточная доза, ($\times 10^7$) кл/кг Administered cell dose, ($\times 10^7$) cell/kg	Число инфузий Number of infusions	День вы- полнения оператив- ного вмеша- тельства* Day of surgery*	День 1-го введения клеток ППКЧ* Day of first HUCBCs administ- ration*
1	43	М M	122	Перелом Th6 (A4) Th6 fracture (A4)	Падение с высоты 3,5 м Fall from a height 3.5 m	A	1,09	0,89	4	0	2
2	51	М M	91	Вывих C7 (C), перелом Th1 (A3) C7 dislocation (C), Th1 fracture (A3)	Падение с высоты 1 м (сопутствующий анкилозирующий спондилит) Fall from a height 1 m (concomitant ankylosing spondylitis)	B	1,20	1,32	4	1	2
3	65	М M	112	Переломы Th12, L1 (A4) Fractures of Th12, L1 (A4)	Падение с высоты 3 м Fall from a height 3 m	A	1,18	1,06	4	2	3
4	29	М M	74	Двусторонний вывих C4 (C), травматическая грыжа C4–C5 Bilateral C4 dislocation (C), traumatic C4–C5 hernia	Спортивная травма (борьба) + алкогольная интоксикация Sport injury (wrestling) + alcoholic intoxication	B	1,39	1,88	4	0	2
5	34	М M	92	Переломовывих Th5 (C), перелом Th6 (A3) Th5 fracture – dislocation (C), Th6 fracture (A3)	Авария на мотоцикле Motorcycle accident	A	0,69	0,75	2	2	3
6	28	Ж F	65	Двусторонний вывих Th11 (C), перелом Th12 (A1) Bilateral Th11 (C), Th12 fracture (A1)	Спортивная травма (прыжок на батуте) Sport injury (trampoline tumbling)	A	1,15	1,77	4	1	2
7	28	М M	75	Переломовывих C5 (C), перелом C6 (A4) C5 fracture – dislocation (C), C6 fracture (A4)	Травма при нырянии Diving	A	1,23	1,64	4	1	3

Окончание табл. 3
End of table 3

Паци- ент (№) Patient (No.)	Возраст, лет Age, years old	Пол Gender	Вес при поступле- нии, кг Weight at admis- sion, kg	Тип ПСМТ (классификация АО Spine) Type of Spine Injury (AO Spine classification)	Механизм травмы Cause of injury	Уровень невро- логического дефицита при поступлении (по шкале ASIA) Neurological deficit severity at admission (ASIA scale)	Инфузия TNCC, ($\times 10^9$) TNCC infusion, ($\times 10^9$)	Введенная клеточная доза, ($\times 10^7$) кл/кг Administered cell dose, ($\times 10^7$) cell/kg	Число инфузий Number of infusions	День вы- полнения оператив- ного вмеша- тельства* Day of surgery*	День 1-го введения клеток ППКЧ* Day of first HUCBCs administ- ration*
8	25	M M	58	Переломы L1, L2 (A4) Fractures of L1, L2 (A4)	Падение с высоты 15 м Fall from a height 15 m	B	1,24	2,14	4	2	3
9	66	M M	86	Переломы Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4) Fractures of Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4)	Падение с высоты 4 м Fall from a height 4 m	A	1,04	1,21	4	2	3
10	50	M M	89	Вывих C5 (C), разрыв диска C5–C6 C5 dislocation (C), ruptured C5–C6 disc	Падение с высоты 3 м (сопутствующий дегенеративный стеноз на уровне C4–C7) Fall from a height 3 m (concomitant degenerative stenosis of the vertebral canal at the C4–C7 level)	B	1,28	1,44	4	1	3

Примечание. Ж – женщины; М – мужчины. См. прим. к табл. 1, 2.

*Сутки с момента получения ТСМ.

Note. F – female, M – male. See note to Tables 1, 2.

* Day from the SCI.

Таблица 4. Индивидуальные характеристики включенных в исследование пациентов и хирургического лечения (1-й и 2-й этапы)

Table 4. Individual characteristics of patients included in the study as well as surgical treatment (stages 1 and 2)

Пациент (№) Patient (No.)	Тип ПСМТ (классификация АО Spine) Type of SI (AO Spine classification)	Этапы оперативного вмешательства Stages of surgical treatment	
		1	2
1	Перелом Th6 (A4) Th6 fracture (A4)	Ламинэктомия Th5, комбинированная винтово-крючковая фиксация Th4–Th5–Th7–Th8 Th5 laminectomy, combined hook-screw fixation of Th4–Th5–Th7–Th8	—
2	Вывих C7 (C), перелом Th1 (A3) C7 dislocation (C), Th1 fracture (A3)	Дискэктомия C7–Th1, спондилодез пластиной C7–Th1 Discectomy C7–Th1, C7–Th1 fusion by plate	Фиксация крючками C6–Th1 Posterior screw fixation C6–Th1
3	Переломы Th12, L1 (A4) Fractures of Th12, L1 (A4)	Ламинэктомия Th12, L1, винтовая фиксация Th10–Th11–L2–L3 Th12 laminectomy, L1, screw fixation of Th10–Th11–L2–L3	Торакоскопическая дискэктомия Th11–Th12, Th12–L1, L1–L2, межтеловой спондилодез кейджами Thoracoscopic discectomy of Th11–Th12, Th12–L1, L1–L2, interbody fusion by cage
4	Двусторонний вывих C4 (C), травматическая грыжа C4–C5 Bilateral C4 dislocation (C), traumatic C4–C5 hernia	Вправление вывиха, дискэктомия C4–C5, спондилодез пластиной C4–C5 Reduction of dislocation, C4–C5 discectomy, C4–C5 fusion by plate	—
5	Переломовывих Th5 (C), перелом Th6 (A3) Th5 fracture – dislocation (C), Th6 fracture (A3)	Комбинированная винтово-крючковая фиксация Th4–Th5–Th7–Th8–Th9 Combined hook-screw fixation of Th4–Th5–Th7–Th8–Th9	—
6	Двусторонний вывих Th11 (C), перелом Th12 (A1) Bilateral Th11 (C), Th12 fracture (A1)	Вправление вывиха, ламинэктомия Th11–Th12, винтовая фиксация Th10–Th11–Th12–L1 Reduction of dislocation, laminectomy Th11–Th12, screw fixation Th10–Th11–Th12–L1	Торакоскопическая дискэктомия Th11–Th12, межтеловой спондилодез Th11–Th12 кейджем Thoracoscopic discectomy of Th11–Th12, interbody fusion of Th11–Th12 by cage
7	Переломовывих C5 (C), перелом C6 (A4) C5 fracture – dislocation (C), C6 fracture (A4)	1. Корпорэктомия C6, спондилодез пластиной C5–C7. 1. Corpectomy C6, C5–C7 fusion by plate. 2. Ревизия, дискэктомия C7–Th1, замена пластины C5–Th1 2. Revision, discectomy C7–Th1, plate replacement C5–Th1	—
8	Переломы L1, L2 (A4) Fractures of L1, L2 (A4)	Ламинэктомия L1, L2, винтовая фиксация Th11–Th12–L3–L4 Laminectomy of L1 and L2, screw fixation Th11–Th12–L3–L4	Торакоскопическая корпорэктомия L1, L2, межтеловой спондилодез Th12–L3 протезом тела позвонка Thoracoscopic corpectomy of L1, L2, interbody fusion of Th12–L3 by vertebral body prosthesis
9	Переломы Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4) Fractures of Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4)	1. Ламинэктомия Th3, Th4, комбинированная крючко-винтовая фиксация Th1–Th2–Th4–Th5–Th6. 1. Laminectomy Th3, Th4, combined hook-screw fixation of Th1–Th2–Th4–Th5–Th6. 2. Ревизия и дренирование раны 2. Revision and wound drainage	—
10	Вывих C5 (C), разрыв диска C5–C6 C5 dislocation (C), ruptured C5–C6 disc	Корпорэктомия C5–C6, спондилодез пластиной C4–C7 Corpectomy C5–C6, C4–C7 fusion by plate	Винтовая фиксация C4–C5–C6–C7 за боковые массы Screw fixation of C4–C5–C6–C7 by lateral masses

Примечание. ПСМТ – позвоночно-спинномозговая травма. (–) – 2-й этап не потребовался. См. прим. к табл. 1, 2.

Note. SI – spinal injury. (–) stage 2 was not required. See notes to Tables 1, 2.

легких — 187; средней степени тяжести — 151; тяжелых — 57; опасных для жизни — 17; критических (летальных) — 7.

В подавляющем большинстве случаев НЯ оказались или следствием ТСМ, или сопутствующими патологиями, выявленными у пациентов после выписки. Частота встречаемости зарегистрированных НЯ у 10 пациентов: желудочно-кишечные расстройства —

87 (20,8 %); расстройства нервной системы — 50 (11,9 %); отклонения лабораторных показателей — 49 (11,7 %); инфекции и инвазии — 45 (10,7 %); общие расстройства — 31 (7,4 %); расстройства системы крови — 30 (7,2 %); метаболические нарушения и нарушения питания — 28 (6,7 %); сосудистые нарушения — 17 (4,1 %); нарушения функции почек и мочевыводящих путей — 15 (3,6 %). Частота встречаемости иных НЯ составила



Рис. 2. Частота нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных у 10 пациентов, включенных в исследование SUBSCI, в течение 12 мес наблюдения (классификация СТСАЕ, в. 5.0). кППКЧ — клетки пуповинно-плацентарной крови человека

Fig. 2. Frequency of adverse events (AEs) reported in 10 patients included in the SUBSCI study during 12 months of follow-up (CTCAE classification, v. 5.0). HUCBCs — human umbilical cord blood cells

Таблица 5. Список зарегистрированных у пациентов ($n = 10$) всех нежелательных явлений (419), классифицированных по критериям CTCAE (v. 5.0) и разделенных по тяжести на 5 степеней**Table 5.** List of all adverse events (419) reported in patients ($n = 10$), classified according to CTCAE (v. 5.0) criteria and divided by severity into 5 degrees

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Расстройства кровеносной и лимфатической системы Blood and lymphatic systems disorders							
Анемия Anemia	7	5	3	4	—	19	7
Синдром диссеминированного внутрисосуди- стого свертывания крови Disseminated intravascular blood coagulation	—	1	—	—	—	1	1
Другие: лейкоцитоз менее 100 000/мм³ Others: leucocytosis less than 100,000/mm³	8	2	—	—	—	10	10
Всего Total	15	8	3	4	—	30	*
Сердечно-сосудистые расстройства Cardiovascular disorders							
Асистолия Asystole	—	—	—	—	1	1	1
Атриовентрикулярная блокада 1-й степени Auriculoventricular block 1 grade	1	—	—	—	—	1	1
Расстройства проведения Disorders of heart conduction	—	1	—	—	—	1	1
Дисфункция правого желудочка Right ventricular dysfunction	—	—	—	—	1	1	1
Синусовая тахикардия Sinoventricular tachycardia	2	1	—	—	—	3	3
Всего Total	3	2	—	—	2	7	*
Расстройства слухового анализатора Acoustic analyzer disorders							
Снижение слуха Hearing loss	1	1	—	—	—	2	2
Воспаление среднего уха Otitis media	—	2	—	—	—	2	1
Вестибулярные расстройства Vestibular disturbance	—	1	—	—	—	1	1
Всего Total	1	4	—	—	—	5	*
Эндокринные расстройства Endocrine disorders							
Синдром Кушинга Cushing syndrome	1	—	—	—	—	1	1
Всего Total	1	—	—	—	—	1	*
Расстройства зрительного анализатора Visual analyzer disorders							
Катаракта Cataract	—	—	1	—	—	1	1
Глазная боль Eye pain	1	—	—	—	—	1	1

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Кератит Keratitis	2	—	—	—	—	2	1
Ретинопатия Retinopathy	—	1	—	—	—	1	1
Снижение зрения Visual impairment	—	3	1	—	—	4	4
Всего Total	3	4	2	—	—	9	*
Желудочно-кишечные расстройства Gastrointestinal disorders							
Боль в животе Abdominal pain	2	—	1	—	—	3	3
Анальное кровотечение Anal bleeding	—	1	—	—	—	1	1
Вздутие живота Abdominal distention	4	2	—	—	—	6	4
Колит Colitis	—	1	—	—	—	1	1
Запор Constipation	6	3	2	—	—	11	6
Диарея Diarrhea	7	4	1	—	—	12	8
Сухость во рту Dry mouth	1	1	—	—	—	2	2
Язва двенадцатиперстной кишки Duodenal ulcer	—	1	—	—	—	1	1
Диспепсия Dyspepsia	4	—	—	—	—	4	2
Недержание кала Faecal incontinence	2	6	—	—	—	8	8
Метеоризм Gaseous distention	3	4	—	—	—	7	7
Язва желудка Stomach ulcer	—	1	—	—	—	1	1
Гастрит Gastritis	8	2	—	—	—	10	8
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Gastroesophageal reflux disease	3	1	—	—	—	4	2
Гастропарез Gastroparesis	2	—	—	—	—	2	2
Геморроидальное кровотечение Hemorrhoidal bleeding	2	—	—	—	—	2	2
Геморрой Haemorrhoids	—	1	—	—	—	1	1
Тошнота Nausea	1	—	—	—	—	1	1

Продолжение табл. 5

Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Панкреатит Pancreatitis	—	1	—	—	—	1	1
Пародонтоз Paradontosis	2	—	—	—	—	2	2
Зубная боль Tooth ache	3	1	—	—	—	4	3
Рвота Vomiting	2	1	—	—	—	3	3
Всего Total	52	31	4	—	—	87	*
Общие расстройства и осложнения в месте введения General disorders, complications on site of injection							
Озноб Chills	1	1	—	—	—	2	2
Усталость Fatigue	3	—	—	—	—	3	3
Лихорадка Fever	8	1	—	—	—	9	6
Симптомы ОРВИ ARI symptoms	2	3	1	—	—	6	6
Боль Pain	4	4	1	—	—	9	9
Другое: транзиторная гипертермия менее 38 °С после введения клеточного концентрата Other: transient hyperthermia less than 38 °C after administration of cell concentrate	2	—	—	—	—	2	2
Всего Total	20	9	2	—	—	31	*
Гепатобилиарные расстройства Hepatobiliary disorders							
Холецистит Cholecystitis	—	1	—	—	—	1	1
Всего Total	—	1	—	—	—	1	*
Инфекции и инвазии Infections and infestations							
Аппендицит Appendicitis	—	—	1	—	—	1	1
Инфекции мочевого пузыря Bladder infections	—	5	2	—	—	7	5
Инфекции бронхов Bronchial infections	—	2	1	—	—	3	3
Катетер-ассоциированные инфекции Catheter-associated infections	—	1	—	—	—	1	1
Конъюнктивит Conjunctivitis	1	—	—	—	—	1	1
Имплант-ассоциированные инфекции Implant-associated infections	—	—	—	1	—	1	1

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Инфекции почек Kidney infections	—	2	1	—	—	3	1
Ларингит Laryngitis	—	1	—	—	—	1	1
Инфекции легких Lung infections	—	—	2	—	—	2	2
Средний отит Otitis media	—	2	—	—	—	2	1
Инфекции полового члена Penile infections	1	—	—	—	—	1	1
Фарингит Pharyngitis	—	1	—	—	—	1	1
Инфекции слюнных желез Salivary gland infections	—	1	—	—	—	1	1
Синусит Sinusitis	—	—	1	—	—	1	1
Инфекции мягких тканей Soft tissue infections	—	—	—	1	—	1	1
Уретральные инфекции Urethral infections	—	3	2	—	—	5	4
Инфекции мочевыводящих путей Urinary tract infections	—	8	4	—	—	12	5
Прочее: гнойное воспаление, связанное с имплантатом Other: implant-associated suppurative inflammation	—	—	—	1	—	1	1
Всего Total	2	26	14	3	—	45	*
Травмы, отравления и осложнения манипуляций Trauma, intoxication and complications of manipulations							
Интраоперационное кровотечение Intraoperative bleeding	—	—	1	—	—	1	1
Серома Seroma	1	—	—	—	—	1	1
Осложнения со стороны раны Wound complications	1	1	—	—	—	2	2
Диастаз краев раны Diastasis of wound edges	—	1	—	—	—	1	1
Всего Total	2	2	1	—	—	5	*
Изменения лабораторных данных Laboratory abnormalities							
Повышение АЧТВ Increased APTT	6	4	—	—	—	10	10
Повышение АЛТ Increased ALT	4	1	—	—	—	5	4
Повышение щелочной фосфатазы Increased alkaline phosphatase	1	—	—	—	—	1	1

Продолжение табл. 5

Continuation of table 5

CTCAE (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Повышение АСТ Increased AST	3	1	—	—	—	4	4
Повышение общего билирубина Increased total bilirubin	1	—	—	—	—	1	1
Повышение тропонина (Т) Increased troponin (T)	—	—	1	—	—	1	1
Повышение КФК Increased CPK	—	—	1	—	—	1	1
Повышение креатинина Increased creatinine	2	1	—	—	—	3	3
Снижение фибриногена Decreased fibrinogen	2	—	—	—	—	2	2
Повышение МНО Increased INR	4	—	1	—	—	5	5
Снижение количества тромбоцитов Decreased platelet count	1	1	1	—	—	3	3
Повышение сывороточной амилазы Increased serum amylase	1	—	—	—	—	1	1
Потеря веса Weight loss	2	2	6	—	—	10	10
Другое: повышение уровня Д-димера Other: increased D-dimer	—	1	1	—	—	2	2
Всего Total	27	11	11	—	—	49	*
Расстройства метаболизма и пищевые расстройства Metabolic and nutritional disorders							
Ацидоз Acidosis	2	—	1	—	1	4	4
Дегидратация Dehydration	1	2	—	—	—	3	3
Гипергликемия Hyperglycemia	4	—	1	—	—	5	5
Гиперкалиемия Hyperkalemia	1	—	—	—	—	1	1
Гиперлипидемия Hyperlipidemia	2	—	—	—	—	2	2
Гипернатриемия Hypernatremia	2	—	—	—	1	3	3
Гипоальбуминемия Hypoalbuminemia	5	2	1	—	—	8	8
Гипокальциемия Hypocalcemia	2	—	—	—	—	2	2
Всего Total	19	4	3	—	2	28	*
Мышечно-скелетные и соединительнотканые нарушения Musculoskeletal and connective-tissue disorder							
Мышечные спазмы Muscle spasms	4	1	1	—	—	6	6

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Миалгия Myalgia	1	2	2	—	—	5	5
Остеопороз Osteoporosis	3	1	—	—	—	4	4
Боль в конечностях Pain in extremities	3	2	2	—	—	7	7
Сколиоз Scoliosis	1	—	—	—	—	1	1
Всего Total	12	6	5	—	—	23	*
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные Neoplasms (benign, malignant and unspecified)							
Другое: хирургически удаленные полипы кишечника Other: surgically removed intestinal polyps	—	1	—	—	—	1	1
Всего Total	—	1	—	—	—	1	*
Расстройства нервной системы Nervous system disorders							
Плечевая плексопатия Brachial plexopathy	—	1	—	—	—	1	1
Истечение ЦСЖ CSF leakage	1	—	—	—	—	1	1
Головная боль Head ache	3	1	—	—	—	4	4
Невралгия Neuralgia	—	1	1	—	—	2	2
Парестезии Paresthesia	1	2	—	—	—	3	3
Припадки Seizures	—	—	—	—	1	1	1
Спастичность Spasticity	4	3	1	—	—	8	8
Компрессия спинного мозга Compression of spinal cord	—	—	—	10	—	10	10
Снижение сухожильных рефлексов Decrease of tendon reflexes	2	8	—	—	—	10	10
Другое: нижняя параплегия вследствие ТСМ Other: lower paraplegia as a consequence of SCI	—	10	—	—	—	10	10
Всего Total	11	26	2	10	1	50	*
Психические расстройства Psychiatric disorders							
Тревожность Anxiety	1	—	—	—	—	1	1
Депрессия Depression	3	—	1	—	—	4	4

Продолжение табл. 5

Continuation of table 5

CTCAE (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Эйфория Euphory	—	1	—	—	—	1	1
Всего Total	4	1	1	—	—	6	*
Нарушения функции почек и мочевыводящих путей Renal and urinary tract disorders							
Глюкозурия Glycosuria	2	—	—	—	—	2	2
Гематурия Hematuria	1	1	—	—	—	2	2
Протеинурия Proteinuria	4	1	—	—	—	5	5
Почечные камни Kidney stones	—	1	—	—	—	1	1
Недержание мочи Incontinence of urine	2	3	—	—	—	5	5
Всего Total	9	6	—	—	—	15	*
Расстройства репродуктивной системы и молочных желез Disorders of reproductive system and mammary glands							
Эректильная дисфункция Erectile dysfunction	—	—	4	—	—	4	4
Нерегулярный менструальный цикл Menstrual disorders	—	1	—	—	—	1	1
Всего Total	—	1	4	—	—	5	*
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения Respiratory, breast and mediastinal disorders							
Другое: послеоперационный гидроторакс Other: postoperative hydrothorax	—	—	1	—	—	1	1
Всего Total	—	—	1	—	—	1	*
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки Diseases of the skin and subcutaneous tissue							
Другое: поверхностные пролежни в ягодичной и пяточной областях Other: superficial bed-sores in gluteal and calcaneal areas	—	1	1	—	—	2	2
Всего Total	—	1	1	—	—	2	*
Хирургические и другие медицинские манипуляции Surgical and other medical interventions							
Другое: миграция и/или отторжение импланта Other: migration and/or implant rejection	—	—	1	—	—	1	1
Всего Total	—	—	1	—	—	1	*
Сосудистые расстройства Vascular disorders							
Гематома Hematoma	—	1	1	—	—	2	2

Окончание табл. 5

End of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Гипертензия Hypertension	1	3	—	—	—	4	4
Гипотензия Hypotension	2	2	—	—	1	5	5
Тромбоэмболические осложнения tromboembolic complications	—	—	—	—	1	1	1
Другое: тромбоз глубоких вен нижних конечностей Other: deep vein thrombosis	3	1	1	—	—	5	5
Всего Total	6	7	2	—	2	17	*
ВСЕГО TOTAL	187	151	57	17	7	419	*

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; КФК — креатинфосфокиназа; МНО — международное нормализованное отношение; НЯ — нежелательные явления; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость. Степени тяжести НЯ: 1 — легкие, 2 — умеренные, 3 — тяжелые, 4 — опасные для жизни, 5 — летальные НЯ; (—) — нет; (*) — данные соответствующего столбца нельзя суммировать, поскольку некоторые НЯ могли быть зарегистрированы у одного пациента несколько раз в течение 12 мес наблюдения, а значит, число пациентов с НЯ может быть меньше общего числа НЯ. См. прим. к табл. 1.
Note. APTT — activated partial thromboplastin time; CPK — creatine phosphokinase; INR — international normalized ratio; AE — adverse events; ARVI — acute respiratory viral infection; CSF — cerebrospinal fluid. AE severity grades: 1 — mild, 2 — moderate, 3 — severe, 4 — life-threatening, 5 — fatal AE; (—) no; (*) data in the corresponding column cannot be summed up, since some AEs could be registered in one patient several times during 12 months of observation, which means that the number of patients with AEs could be less than the total number of AEs. See note to Table 1.

Таблица 6. Первичная оценка эффективности клеточной терапии

Table 6. Initial evaluation of the cell therapy effectiveness

Пациент (№) Patient (No.)	Уровень неврологического дефицита (ASIA) Severity of neurological deficit (ASIA)			Разница в тяжести неврологического дефицита между исходным уровнем и через 12 месяцев (ASIA), баллы Difference in the severity of neurological deficit between baseline and in 12 months (ASIA), scores	Моторные функции (LEMS), баллы Motor functions (LEMS), scores	
	исходно baseline	через 6 мес in 6 months	через 12 мес in 12 months		исходно baseline	через 12 мес in 12 months
1	A	C	C	2	0	14
2	B	D	E	3	0	50
3	A	D	D	3	0	39
4	B	D	E	3	0	50
5	A	—	—	—	0	—
6	A	B	B	1	0	0
7	A	C	C	2	0	9
8	B	D	D	2	0	46
9	A	C	C	2	0	26
10	B	D	D	2	0	45
Среднее значение Mean value				2,2	0	31
Диапазон Range				1–3	0–0	0–50

Примечание. См. прим. к табл. 1.
Note. See notes to Table 1.

менее 3 %. Диаграмма, отражающая распределение зарегистрированных НЯ по группам, представлена на рис. 2.

Нежелательные явления 4-й степени тяжести (опасные для жизни). Выявлено 17 таких НЯ, в том числе 4 случая анемии (тяжелой степени, $Hb < 60$ г/л), развившихся у 3 пациентов после хирургического вмешательства и у 1 — после перенесенной ТЭЛА. Остальные НЯ 4-й степени включали случаи имплант-ассоциированного воспаления ($n = 2$) и инфицирования мягких тканей в области операции ($n = 1$), связанные с послеоперационной ликвореей. В обоих случаях были проведены ревизионные оперативные вмешательства и терапия антибиотиками широкого спектра действия (и их комбинациями). Неврологические осложнения 4-й степени: 10 случаев нижней параплегии, которые, очевидно, были связаны с ТСМ.

Нежелательные явления 5-й степени тяжести (летальные). Все такие НЯ были зарегистрированы у 1 пациента, скончавшегося на 16-е сутки после травмы вследствие массивной ТЭЛА на фоне флотирующего тромбоза вен нижних конечностей. Причина смерти была подтверждена данными судебно-медицинской экспертизы. Данный пациент не был включен в дальнейший анализ эффективности клеточной терапии. Подробный список выявленных НЯ представлен в табл. 5.

Потенциальная связь нежелательных явлений с проводимой клеточной терапией. По данным анализа всех 419 НЯ у 10 пациентов в течение обсервационного периода (12 мес) определенно связанных и вероятно связанных с клеточной терапией НЯ не выявлено. Два НЯ отнесены к группе «возможно связанных»: в обоих случаях это была кратковременная субфебрильная гипертермия ($< 38^\circ\text{C}$) в течение 3 ч после введения клеток ППКЧ. Для купирования гипертермии введение дополнительных лекарственных средств или иные вмешательства не потребовались. Остальные 417 НЯ отнесены к группе «определенно не связанных с проводимой клеточной терапией». Подробная информация о структуре взаимосвязи выявленных НЯ с проводимой клеточной терапией представлена на рис. 1 и в табл. 5.

В ходе анализа потенциальных проявлений РТПХ в течение всего обсервационного периода не было выявлено ни одного случая. Учитывали общие симптомы РТПХ, кожные реакции, проявления со стороны печеночной системы и органов пищеварения. В конце обсервационного периода для 5 пациентов была проведена непрямая реакция Кумбса с введенными образцами клеток для исключения наличия эффекта иммунизации. Во всех 5 случаях результат был отрицательным, что подтверждает иммунологическую наивность моноклеарных клеток ППКЧ и отсутствие у всех обследованных пациентов иммунизации к введенным образцам.

ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Оценивали два взаимосвязанных параметра: уровень неврологического дефицита (ASIA) и двигательную функцию нижних конечностей (LEMS). Исходно все включенные в исследование пациенты имели уровень дефицита ASIA А или В и 0 баллов по шкале LEMS.

Уровень неврологического дефицита. Анализ проводили у 9 пациентов, так как 1 пациент был исключен из анализа эффективности после эпизода ТЭЛА. Все больные продемонстрировали хороший ответ на клеточную терапию, за исключением одной пациентки. У большинства пациентов ($n = 5$ (56 %)) отмечено повышение показателя ASIA на 2 балла: с уровня ASIA А до С ($n = 3$ (30 %)) либо с уровня ASIA В до D ($n = 2$ (22 %)). У некоторых пациентов ($n = 3$ (30 %)) отмечено увеличение показателя ASIA на 3 балла: с уровня ASIA В до E ($n = 2$ (22 %)) либо с уровня ASIA А до D ($n = 1$ (11 %)). У пациентки с полным сцепившимся вывихом позвонка Th11 показатель ASIA достиг уровня В (исходный уровень — ASIA А); у нее зафиксировано частичное восстановление глубокой чувствительности. Однако восстановления двигательной функции не произошло. После окончания обсервационного периода (12 мес) у данной пациентки выявлен дальнейший регресс неврологического дефицита до уровня ASIA С (через 2 года 4 месяца после ТСМ): появились движения в нижних конечностях с силой мышц до 1–2 баллов, что, однако, не повлияло на возможность вертикализации и самостоятельного передвижения. Тем не менее мы не учитывали этот результат в нашем анализе, поскольку эти симптомы проявились после обсервационного периода. Средний уровень регресса неврологического дефицита по шкале ASIA — 2,2 балла (диапазон составил 1–3 балла).

Динамика восстановления двигательной функции в конечностях. У 6 (67 %) пациентов показатель по шкале LEMS через 12 мес превысил 25 баллов. Порог в 25 баллов критически важен для пациентов с ТСМ: это минимальное значение для самостоятельной вертикализации.

У 2 (22 %) пациентов отмечено полное восстановление функций спинного мозга: показатель LEMS достигал 50 баллов (норма), а уровень неврологического дефицита регрессировал до ASIA E (отсутствие дефицита). У 2 других пациентов выявлено частичное восстановление двигательной функции: 14 и 9 баллов по шкале LEMS. У 1 пациентки эффекта клеточной терапии в отношении двигательной функции не было: к концу обсервационного периода (12 мес после травмы) показатель LEMS составил 0 баллов; через 2 года 4 месяца — 6 баллов. Общий средний уровень LEMS в конце срока наблюдения — 31 балл (диапазон составил 0–50 баллов). Подробное описание неврологического статуса и исходов лечения представлено в табл. 6.

Неврологические исходы лечения пациентов с острым УСМ тяжелой степени после проведения терапии клетками ППКЧ были проанализированы путем сравнения исходных показателей, а также данных через 6 и 12 мес после травмы. Показатель LEMS оценивался по 5-балльной шкале в 5 ключевых группах мышц нижних конечностей. У всех пациентов данный показатель составлял 0 баллов на исходном уровне, что соответствовало уровню ASIA A или B. Исходные значения оценивали при поступлении пациентов и перед первичным оперативным вмешательством. Показатели через 6 мес оценивали в телефонном опросе или во время личных посещений, через 1 год — при личном посещении пациентов по окончании срока наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР

Представленное открытое рандомизированное клиническое исследование, фаза I (SUBSCI I) ставило целью оценку безопасности и первичной эффективности клеточной терапии, проведенной 10 взрослым пациентам с УСМ (на шейном/грудном/верхнепоясничном уровне) тяжелой степени в остром периоде и с грубым неврологическим дефицитом (ASIA A или B). Проведено 4 внутривенных введения аллогенных банкированных криоконсервированных моноклеарных клеток ППКЧ, подобранных по группе крови и резус-фактору, но без учета HLA (антигенной совместимости). Средняя доза жизнеспособных моноклеарных клеток ППКЧ составила $1,48 \times 10^7$ клеток. Первое введение в курсе проводили не позднее 3 сут после получения пациентом травмы.

Точное значение эффективной терапевтической дозы моноклеарных клеток ППКЧ для системной клеточной терапии контузионной ТСМ в остром периоде пока остается не известным. В случае представленного исследования дозы были определены эмпирически, с учетом имеющейся информации о безопасности и эффективности в других зарегистрированных клинических исследованиях [22]. Важно отметить, что общее число ядросодержащих клеток, полученных участниками и разделенных на 4 инфузии, было сопоставимо с однократной дозой, вводимой пациентам в других клинических исследованиях, например в клиническом исследовании D.T. Laskowitz и соавт. [22] однократная инфузия составила $(0,83\text{--}3,34) \times 10^7$ клеток.

Основная задача 1-й фазы исследования — оценка безопасности клеточной терапии. Анализ всех НЯ, выявленных в течение наблюдательного периода (12 мес), продемонстрировал, что системное введение аллогенных банкированных криоконсервированных моноклеарных клеток ППКЧ, подобранных по группе и резус-фактору, но без учета HLA антигенной совместимости, оказалось безопасным и хорошо переносилось всеми включенными в исследование

пациентами. Подавляющее большинство зарегистрированных НЯ относилось к легкой степени тяжести (187 (44,6 %)) и средней тяжести (151 (36,0 %)). Тяжелых НЯ (57 (13,7 %)) и опасных для жизни (17 (4,1 %)) было значительно меньше. У 1 пациента зарегистрировано 7 (1,7 %) НЯ 5-й степени тяжести (из-за перенесенной фатальной массивной ТЭЛА) на фоне флотирующих тромбозов вен нижних конечностей (см. табл. 5). Данные посмертного исследования подтвердили, что причиной смерти послужила ТЭЛА, которая и привела к развитию всех выявленных НЯ 5-й степени. Нежелательные явления 3-й и 4-й степеней включали множественные осложнения и сопутствующую патологию, связанную с ТСМ (желудочно-кишечные и инфекционные осложнения, нарушения обмена веществ, миалгии, мышечно-тонический синдром и пр.), хирургическим лечением (тяжелая анемия вследствие интраоперационной кровопотери) и длительным нахождением в постели (снижение веса, тромбоз вен) (см. табл. 5). Характер связи НЯ с проводимой клеточной терапией: почти все зарегистрированные НЯ (417 (99,5 %)) были «определенно не связаны с клеточной терапией». Только в 2 (0,5 %) случаях выявленные НЯ легкой степени были «возможно, связаны с проводимой клеточной терапией». Оба события представляли собой кратковременную субфебрильную гипертермию (менее 38°C) в течение 2 ч после введения клеток. В обоих случаях не потребовалось применения лекарственных препаратов, так как гипертермия регрессировала самостоятельно. Очевидно, что у пострадавших с ТСМ нередко наблюдаются различные инфекционные осложнения, приводящие к эпизодам гипертермии. При этом у всех испытуемых не было выявлено признаков РТПХ. По истечении наблюдательного периода нам также удалось провести анализ на наличие иммунных реакций в отношении введенных образцов клеток у 5 пациентов (другие пациенты на момент анализа были недоступны), во всех случаях результат был отрицательным. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что аллогенные клетки ППКЧ безопасны и хорошо переносятся пациентами с ТСМ.

Вопрос о сроках восстановления пациентов после ТСМ или о сроках проведения регенеративной терапии до сих пор вызывает споры в научном сообществе [23]. Доказана значимость раннего проведения хирургической декомпрессии и стабилизации позвоночника у пациентов с ТСМ [7, 8]. Тем не менее до сих пор не определены доказанные оптимальные сроки проведения клеточной терапии. У большинства пациентов с ТСМ наблюдалась наибольшая степень восстановления неврологических функций в течение 6 мес после травмы, при этом самая высокая скорость восстановления наблюдалась в течение первых 3 мес [5]. Как правило, функциональное улучшение могло развиваться в течение 12 мес, в некоторых случаях — дольше.

Это послужило причиной ограничения обсервационного периода одним годом. У всех пациентов, кроме одного, наблюдалась высокая степень восстановления за 12 мес наблюдения, с наибольшей динамикой восстановления двигательных функций в течение первых 6 мес. Более половины (5 из 9) включенных в исследование пациентов достигли максимального уровня восстановления в течение 6 мес после получения ТСМ. В остальных случаях (4 из 9) этот период был несколько дольше — до 9 мес. За период 9–12 мес от момента получения ТСМ никаких существенных изменений в неврологическом статусе пациентов не зафиксировано.

Кроме того, исследование продемонстрировало высокую первичную эффективность клеточной терапии. Открытый дизайн исследования и малое число включенных пациентов не позволяют с высокой степенью достоверности судить о наличии терапевтического эффекта. Однако тенденция к функциональному восстановлению оказалась гораздо выше, чем было описано ранее. Один из самых больших метаанализов крупнейших когортных исследований В.А. Лее и соавт. включал 661 пациента с ТСМ на грудном уровне без клеточной терапии [5]. Авторы показали, что у 84,5 % пациентов с дефицитом ASIA A уровень неврологического дефицита не изменился в течение 12 мес с момента получения травмы, и только у 7,7 % исследуемых зарегистрировано восстановление (на 1 балл до уровня ASIA B) [5]. В то время как в настоящем исследовании (SUBSCI I) у 56 % участников отмечено восстановление на 2 балла по шкале ASIA: у 3 пациентов — от А до С, у 2 — от В до D; у 30 % исследуемых восстановление составило 3 балла: у 1 — от А до D, у 2 — от В до E. По данным В.А. Лее и соавт., только 4,6 % пациентов с ASIA A достигли уровня D, и ни у одного не произошло полного регресса неврологического дефицита (до уровня ASIA E), кроме того, только 2,9 % пациентов с ASIA B полностью восстановились до ASIA E [5]. Можно сделать заключение, что уровень восстановления после клеточной терапии в представленном исследовании SUBSCI I оказался намного выше по сравнению с данными литературы. Особенно важно отметить возможность полного функционального восстановления у пациентов с острой ТСМ и исходной параплегией, которые получали клеточную терапию.

Значительно отличалось и улучшение моторной функции нижних конечностей (по шкале LEMS): в представленном исследовании SUBSCI I после проведенной клеточной терапии зафиксировано улучшение на 50 баллов у 2 пациентов с ASIA B и на 25 (и более) баллов у 6 пациентов с ASIA A; в работе В.А. Лее и соавт. [5] улучшение без проведения клеточной терапии составило 4,1 и 1,5 балла соответственно.

В нашей работе у одной пациентки из опытной группы в течение обсервационного периода восстановление двигательной функции нижних конечностей

не произошло, был отмечен лишь частичный регресс чувствительных нарушений. Спустя 2 года 4 месяца было выявлено некоторое улучшение: восстановление уровня неврологического дефицита до ASIA C и двигательной функции нижних конечностей — до 9 баллов LEMS. Необходимо отметить, что у данной пациентки был тяжелый механизм ТСМ (неудачное выполнение сальто на батуте), что привело к полному двустороннему сцепившемуся вывиху позвонка Th11 и тяжелому разможению спинного мозга. Чувствительность современных аппаратов МРТ не всегда позволяет дифференцировать ушиб и перерыв спинного мозга. Вероятно, неэффективность клеточной терапии у данной пациентки, по сравнению с другими участниками исследования, была вызвана именно отсутствием дифференцировки структуры повреждения спинного мозга, связанной с ограничением возможностей инструментальной диагностики.

Точные механизмы терапевтического воздействия клеток ППКЧ при системном применении еще только предстоит определить, но в описании экспериментов на животных уже было предложено несколько возможных механизмов. В литературе представлены два спорных мнения относительно миграции клеток к месту повреждения. По мнению некоторых авторов, клетки ППКЧ, введенные в системный кровоток, способны мигрировать в область повреждения спинного мозга, где они дифференцируются в нервные клетки и способствуют регенерации поврежденной ткани [24]. Другие авторы полагают, что клетки не способны пройти через гемато-спинальный барьер (даже поврежденный в результате травмы) и реализуют свой терапевтический потенциал путем активации нейротрофических, нейропротекторных и паракринных механизмов. Секретируемые факторы способствуют пластичности поврежденного спинного мозга, защищая поврежденные клетки и аксоны, способствуя выживанию клеток в области, окружающей зону повреждения (напоминающую зону пенумбры — потенциально жизнеспособную зону «ишемической полутени» при ишемическом инсульте), стимулируя синаптогенез, неоваскуляризацию и активацию эндогенных тканеспецифических клеток-предшественников [16].

В любом случае среди доступных в настоящее время клеточных технологий для лечения ТСМ применение большинства типов клеток (таких как эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки) ограничено либо по эффективности, либо по безопасности. Безопасность клеток ППКЧ была доказана во множестве доклинических исследований и ряде клинических исследований при различных патологиях. Более того, эффективность системной клеточной терапии клетками ППКЧ сопоставима с терапией мезенхимальными стволовыми клетками [25], однако клетки ППКЧ не требуют применения в аутологичном формате и, соответственно, предварительного

культивирования. Принимая во внимание доказанную безопасность клеток ППКЧ, их эффективность и многочисленные преимущества по сравнению с другими источниками стволовых клеток, очевидно, что использование их потенциала в лечении пациентов с ТСМ крайне перспективно. Результаты I фазы исследования SUBSCI свидетельствуют о том, что системное применение аллогенных клеток ППКЧ — безопасный, легко выполнимый и эффективный метод лечения контузионной ТСМ в остром периоде. Ограничения проведенного исследования — малая выборка пациентов и открытый дизайн исследования. Наша научная группа продолжает работу и планирует проведение следующей фазы (IIa) рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности системной клеточной терапии у пациентов с УСМ тяжелой степени в остром периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты I фазы представленного клинического исследования SUBSCI позволяют предполагать, что многократное системное введение аллогенных банкированных криоконсервированных моноклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека, подобранных по группе и резус-фактору, но без учета HLA-антигенной совместимости, взрослым пациентам с ушибом спинного мозга тяжелой степени в остром периоде и грубым неврологическим дефицитом (по шкале ASIA A или B) служит безопасным и легко выполнимым методом лечения. У большинства включенных в исследование пациентов было отмечено значительное улучшение функциональных исходов в течение 12 мес после получения травмы спинного мозга, что также свидетельствует о первичной эффективности представленного метода.

Литература | References

1. Крылов В.В., Гринь А.А., Тимербаев В.Х. и др. Травма позвоночника и спинного мозга. М.: Принт-Студио, 2014. 420 с. Krylov V.V., Grin A.A., Timerbaev V.Kh. et al. Vertebral trauma and spinal cord injury. Moscow: Print-Studio, 2014. 420 p. (In Russ.).
2. Смирнов В.А., Гринь А.А., Крылов В.В. Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 1. Нейрохирургия 2019;21(2):66–75. DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-66-75
Smirnov V.A., Grin A.A., Krylov V.V. Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 1. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(2):66–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-66-75
3. Pickett G.E., Campos-Denitez M., Keller J.L., Duggal N. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in USA and Canada. Spine (Phila Pa 1976) 2006;31(7):799–805. DOI: 10.1097/01.brs.0000207258.80129.03
4. van den Berg M.E., Castellote J.M., Mahillo-Fernandez I., de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: A systematic review. Neuroepidemiology 2010;34(3):184–92. DOI: 10.1159/000279335
5. Lee B.A., Leiby B.E., Marino R.J. Neurological and functional recovery after thoracic spinal cord injury. J Spinal Cord Med 2016;39(1):67–76. DOI: 10.1179/2045772314Y.00000000280
6. Hawryluk G.W., Rowland J., Kwon B.K., Fehlings M.G. Protection and repair of the injured spinal cord: a review of completed, ongoing, and planned clinical trials for acute spinal cord injury. Neurosurg Focus 2008;25(5):e1–14. DOI: 10.3171/FOC.2008.25.11.E14
7. Vaccaro A.R., Daugherty R.J., Sheehan T.P. et al. Neurologic outcome of early versus late surgery for cervical spinal cord injury. Spine (Phila Pa 1976) 1997;22(22):2609–13. DOI: 10.1097/00007632-199711150-00006
8. Schwab M.E., Brösamle C. Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat spinal cord under experimental conditions. Spinal Cord 1997;35(7):469–73. DOI: 10.1038/sj.sc.3100457
9. Fehlings M.G., Vaccaro A., Wilson J.R. et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). PLoS One 2012;7(2):e32037. DOI: 10.1371/journal.pone.0032037
10. Domingo A., Al-Yahya A.A., Asiri Y. et al. A systematic review of the effects of pharmacological agents on walking function in people with spinal cord injury. J Neurotrauma 2012;29(5):865–79. DOI: 10.1089/neu.2011.2052
11. Evaniew N., Belley-Côté E.P., Fallah N. et al. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: A systematic review and meta-analysis. J Neurotrauma 2016;33(5):468–81. DOI: 10.1089/neu.2015.4192
12. Fehlings M.G., Theodore N., Harrop J. et al. A phase I/IIa clinical trial of a recombinant rho protein antagonist in acute spinal cord injury. J Neurotrauma 2011;28(5):787–96. DOI: 10.1089/neu.2011.1765
13. Nakamura M., Nagoshi N., Fujiyoshi K. et al. Regenerative medicine for spinal cord injury: Current status and open issues. Inflamm Regen 2009;29(3):198–203. DOI: 10.2492/inflammregen.29.198
14. Li J., Lepski G. Cell transplantation for spinal cord injury: A systematic review. Biomed Res Int 2013;786475. DOI: 10.1155/2013/786475
15. Willerth S.M., Sakiyama-Elbert S.E. Cell therapy for spinal cord regeneration. Adv Drug Deliv Rev 2008;60(2):263–76. DOI: 10.1016/j.addr.2007.08.028
16. Harris D.T. Non-haematological uses of cord blood stem cells. Br J Haematol 2009;147(2):177–84. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07767.x
17. Henon P.R. Human embryonic or adult stem cells: An overview on ethics and perspectives for tissue engineering. Adv Exp Med Biol 2003;534:27–45. DOI: 10.1007/978-1-4615-0063-6_3
18. Ryabov S.I., Smirnov V.A., Green A.A. et al. Human umbilical cord blood cell administration reduces behavioral deficit after severe spinal cord injury. In: 5th International Congress Biotechnologies for Spinal Surgery (BIOSPINE 2015). Eur Spine J 2015;24(3): 657–58. DOI: 10.1007/s00586-015-3794-4
19. Ryabov S.I., Zvyagintseva M.A., Pavlovich E.P. et al. Efficiency of transplantation of human placental/umbilical blood cells to rats with severe spinal cord injury. Bull Exp Biol Med 2014;157(1):85–8. DOI: 10.1007/s10517-014-2498-9
20. Vladimir A. Smirnov; Sklifosovsky Institute of Emergency Care. Allogeneic Mononuclear umbilical cord blood systemic infusions for adult patients with severe acute contusion spinal cord injury: Phase I safety study and phase IIa primary efficiency study. Clinical Trials identifier,

- NCT 04331405, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04331405>
21. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). Available from: <http://www.asiaspinalinjury.org/elearning/ISNCSCI.php>
 22. Laskowitz D.T., Bennett E.R., Durham R.J. et al. Allogeneic umbilical cord blood infusions for adults with ischemic stroke: Clinical outcomes from a phase I safety study. *Stem Cells Transl Med* 2018;7(7):521–9. DOI: 10.1002/sctm.18-0008
 23. Sun T., Ma Q.H. Repairing neural injuries using human umbilical cord blood. *Mol Neurobiol* 2013;47(3):938–45. DOI: 10.1007/s12035-012-8388-0
 24. Kuh S., Cho Y., Yoon D. et al. Functional recovery after human umbilical cord blood cells transplantation with brain-derived neutrophilic factor into the spinal cord injured rat. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147(9):985–92. DOI: 10.1007/s00701-005-0538-y
 25. Muheremu A., Peng J., Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell* 2016;48(4):328–33. DOI: 10.1016/j.tice.2016.05.008

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции исследования, написании текста рукописи, формулировке выводов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. All the authors participated in the development of the concept of this review, drafted the manuscript, and formulated the conclusions.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Смирнов / V.A. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0003-4096-1087>
 М.А. Хвостова / M.A. Khvostova: <https://orcid.org/0000-0002-6499-4521>
 Я.В. Морозова / Ya.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-9575-0749>
 С.М. Радаев / S.M. Radaev: <https://orcid.org/0000-0003-4441-3299>
 С.Е. Зуев / S.E. Zuev: <https://orcid.org/0000-0003-4860-6848>
 В.А. Каранадзе / V.A. Karanadze: <https://orcid.org/0000-0003-0180-9154>
 З.А. Барбакадзе / Z.A. Barbakadze: <https://orcid.org/0000-0003-3835-4317>
 С.И. Рябов / S.I. Ryabov: <https://orcid.org/0000-0001-8674-8551>
 М.А. Звягинцева / M.A. Zvyagintseva: <https://orcid.org/0000-0003-3818-7184>
 С.А. Базанович / S.A. Bazanovich: <https://orcid.org/0000-0001-5504-8122>
 А.Ю. Кордонский / A.Yu. Kordonskiy: <https://orcid.org/0000-0001-5344-3970>
 А.В. Царев / A.V. Tsarev: <http://orcid.org/0009-0003-8089-6758>
 А.Э. Талыпов / A.E. Talypov: <https://orcid.org/0000-0002-6789-8164>
 А.А. Гринь / A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке АНО ДЗМ «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», научный грант № 2312-18/22 (Москва, Россия).

Funding. The study was conducted with the financial support by scientific grant No. 2312-18/22 of the Autonomous Non-Commercial Organization “Moscow center innovative technologies in healthcare” (Moscow Health Department, Russia).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики. Исследование одобрено Ученым советом и Этическим комитетом ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» и научным руководством криобанка ГБУЗ «МЦ Династия», зарегистрировано на портале www.ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT04331405).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The authors complied with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Academic Council and the Ethics Committee of the Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Moscow Health Department, Russia) and Medical center “Dynasty” (Samara, Russia), and also was registered on the www.ClinicalTrials.gov (identifier NCT04331405).

Статья поступила: 05.06.2024. **Принята к публикации:** 19.11.2024. **Опубликована онлайн:** 11.06.2025.

Article submitted: 05.06.2024. **Accepted for publication:** 19.11.2024. **Published online:** 11.06.2025.