

Применение аутологичных мезенхимальных стромальных клеток для лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с использованием коротких режимов химиотерапии

Солодовникова В.В., Исайкина Я.И., Ветушко Д.А., Глинская Т.Н., Скрыгина Е.М.

Научный руководитель: Е.М. Скрыгина

ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»
г. Минск, Республика Беларусь

В соответствии с оценками Всемирной организации здравоохранения, в 2021 году количество заболевших туберкулезом в мире составило 10,6 миллиона человек. Учитывая высокий уровень устойчивости к лекарствам, особенно в странах с высоким приоритетом по туберкулезу, существует информация о том, что лишь около 48% пациентов успешно завершают курс противотуберкулезной терапии. Согласно данным за 2022 год, в Республике Беларусь доля случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) составила 35,5% от всех впервые выявленных случаев. Проблема лечения ЛУ-ТБ в Беларуси остается актуальной, поскольку она негативно сказывается на эпидемиологическую ситуацию: результаты лечения остаются неудовлетворительными, уровень заболеваемости и смертности высоки. Ведутся активные поиски новых патогенетических подходов к лечению пациентов с ЛУ-ТБ. Одним из таких направлений является внутривенное введение биомедицинского клеточного продукта (БМКП), основанного на аутологичных мезенхимальных стромальных клетках (МСК), в сочетании с короткими курсами химиотерапии туберкулеза.

Цель

Целью работы являлось проведение оценки эффективности и безопасности применения БМКП на основе аутологичных МСК у пациентов с ЛУ-ТБ легких, находящихся на коротких режимах химиотерапии туберкулеза.

Материалы и методы

Проведено когортное нерандомизированное проспективное исследование, направленное на изучение эффективности и безопасности применения БМКП на основе аутологичных МСК у пациентов, находящихся на коротких режимах химиотерапии ЛУ-ТБ. В исследование было включено 32 пациента в возрасте от 20 до 60 лет с ЛУ-ТБ, находившихся на лечении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в период с 2021 по 2023 год. На фоне противотуберкулезного лечения короткими режимами химиотерапии, пациентам основной группы исследования с ЛУ-ТБ (16 человек), проводился забор костного мозга, а затем внутривенное введение БМКП «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека» ТУ ВУ 600395123.001-2014 на основе аутологичных МСК. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программных пакетов Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Доза клеток, подготовленных для введения, составляла $1,53 (0,52 - 3,14) \times 10^6$ МСК на килограмм веса пациента. БМКП, содержащий $104,0 (30 - 160) \times 10^6$ МСК, был получен из $253,81 \pm 32,96 \times 10^6$ мононуклеарных клеток, выделенных из 65,5 (30 - 94) мл костного мозга, с последующей экспансией МСК *in vitro* в течение 21 - 44 суток.

По результатам исследования, пропорция конверсии мокроты по методу посева через 1 месяц противотуберкулезного лечения была достоверно выше в основной группе: 88% по сравнению с 63% в контрольной группе ($p < 0,001$). У пациентов основной группы была отмечена ускоренная положительная рентгенологическая динамика: уменьшение размеров очагов и инфильтрации через 3 месяца составило 75% и 50% соответственно ($p < 0,001$).

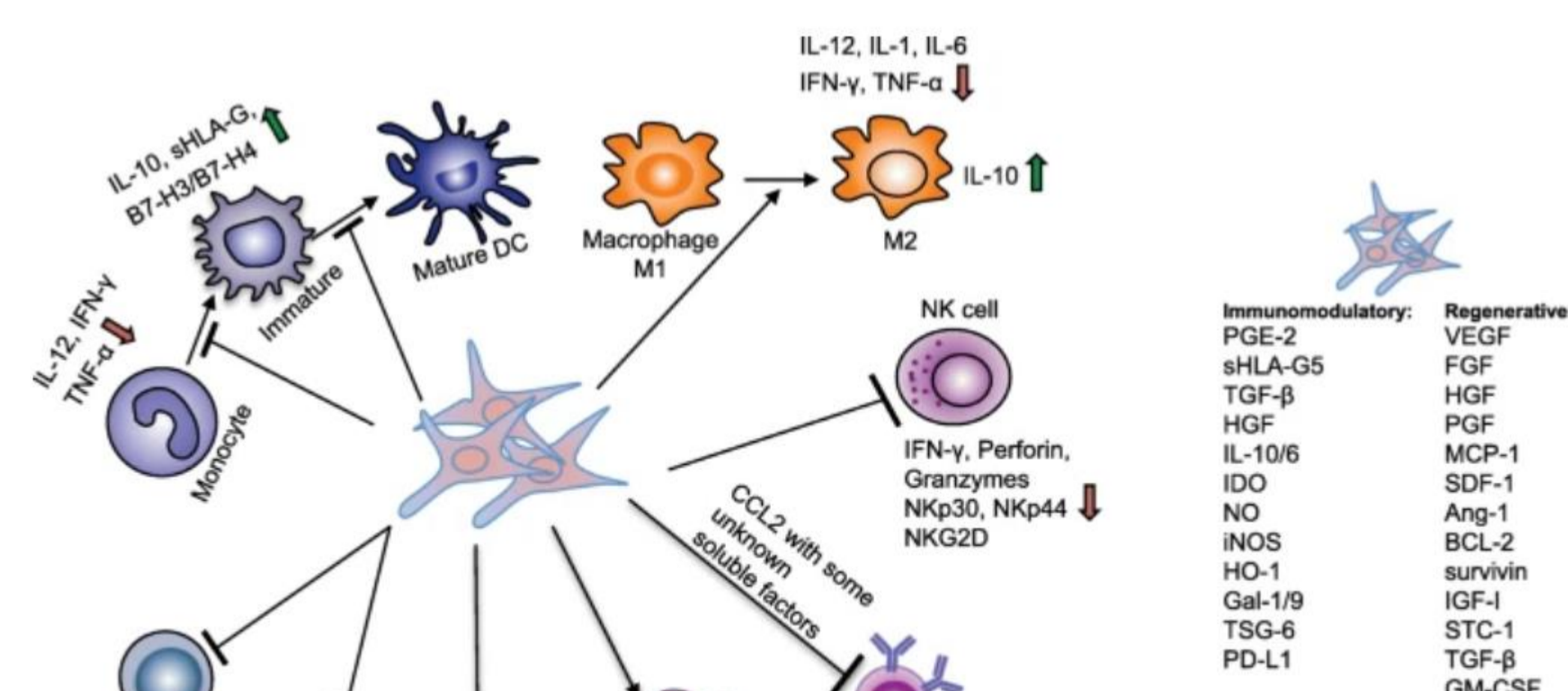
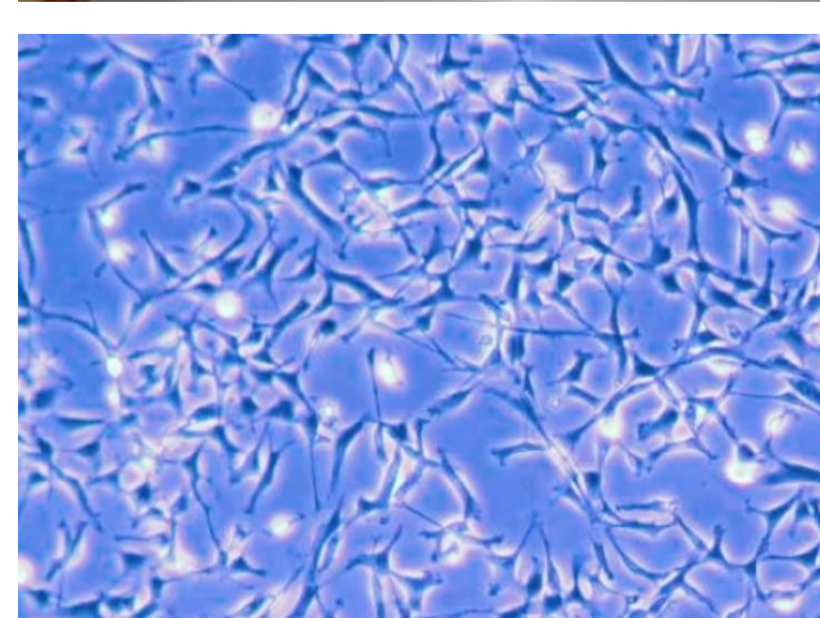
Мониторинг противотуберкулезного лечения показал, что пациенты основной группы лучше переносят химиотерапию. В контрольной группе на одного пациента в среднем приходилось 3,9 нежелательных явлений (НЯ) за период наблюдения, в то время как в основной группе только 2,4 ($p = 0,01$). Также наблюдалась аналогичная картина при сравнении эпизодов НЯ и легких НЯ: 3,0 и 5,6 ($p > 0,1$); 2,1 и 3,4 ($p > 0,1$) соответственно. Тяжелые НЯ были зафиксированы достоверно реже в основной группе: 0,1 на пациента в основной группе против 0,6 в контрольной ($p < 0,001$).

Эффекты биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных стромальных клеток у пациентов с ЛУ-ТБ

- Противомикробная активность за счет экспрессии IDO
- (Ali Moravej et al, *Adv Pharm Bull.* 2019 Feb; 9(1): 56-63)
- Фагоцитоз *Mtb* через SR рецепторы
- (Khan A et al, *Tuberc (Edinb)* (2016) 101S:545-52.; Fatima S et al, *J Clin Invest* (2020) 130(2):655-61)
- Бактерицидный эффект за счет секреции оксида азота
- (Bogdan C. *Trends Immunol* (2015) 36(3))

Репаративный эффект МСК обоснован:

- Противоопухотворческими и противofiброзными свойствами МСК
(Andreas Robert Rudolf Weiss, *Front. Immunol.*, 04 June 2019 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01191>)
- Участием МСК в ангиогенезе, опосредованное синтезом МСК ангиопоэтина-2 и VEGF
(Suraj Kachgal 1, Andrew J Putnam, *Angiogenesis*, 2011 Mar;14(1):47-59)



Механизмы, опосредующие иммуномодуляцию. МСК оказывают влияние на врожденные и адаптивные иммунные системы посредством межклеточных взаимодействий и иммуномодулирующих/регенеративных факторов.

Выводы

Таким образом, наши результаты подтверждают высокую эффективность и безопасность применения БМКП, основанного на аутологичных МСК, у пациентов с ЛУ-ТБ в сочетании с короткими режимами химиотерапии. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии БМКП на клинические и рентгенологические параметры, а также на переносимость противотуберкулезного лечения, что открывает перспективы для улучшения терапии этой серьезной патологии.