

Применение аутологичных мезенхимальных стромальных клеток в лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью

**Солодовникова В.В., Скрягин А.Е., Исайкина Я.И., Гуревич Г.Л., Ветушко Д.А., Климух Д.А., Дюсьмикеева М.И., Печинский Д.Г., Новикова М.А., Метелица Л.И., Рогова З.И.
Скрягина Е.М.**

**Научная сессия УО «БГМУ»,
Минск, 26 января 2023**

Цель работы: повышение эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ легких и уменьшение длительности стационарного этапа лечения за счет применения аутологичных МСК.

- В когортное ретроспективное исследование было **включено** 60 пациентов с МЛУ-ТБ
- **Критерием включения** было наличие у пациента лекарственно-устойчивого туберкулеза легких
- **Критериями исключения:** наличие тяжелых острых и хронических сопутствующих заболеваний; наличие аутоиммунных и аллергических заболеваний в фазе обострения; беременность и лактация; алкоголизм или наркомания у пациента
- **Лечение** назначалось Республиканским консилиумом по лечению МЛУ-ТБ на основе модели лекарственной чувствительности

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ЭФФЕКТ МСК ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛУ-ТБ

Эффекты МСК:

- Противомикробная активностью  экспрессия 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:S45–52. ; Fatima S et al, J Clin Invest (2020) 130(2):655–61)

- Бактерицидный эффект  секреция оксида азота

(Bogdan C. Trends Immunol (2015) 36(3))

Репаративный эффект МСК обоснован:

- Противоапоптотическими и противофиброзными 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

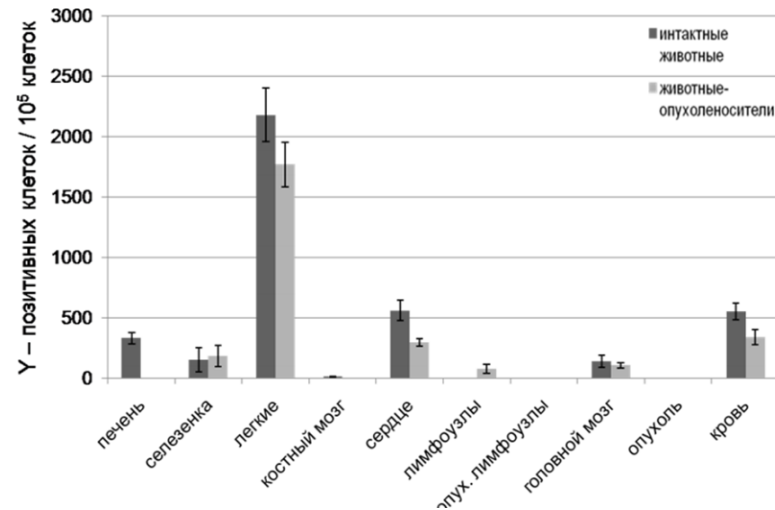
(Suraj Kachgal 1, Andrew J Putnam, Angiogenesis, 2011 Mar;14(1):47-59)

Обоснование выбора внутривенного введения МСК пациентам с МЛУ-ТБ

Преимущества внутривенного введения клеточного материала:

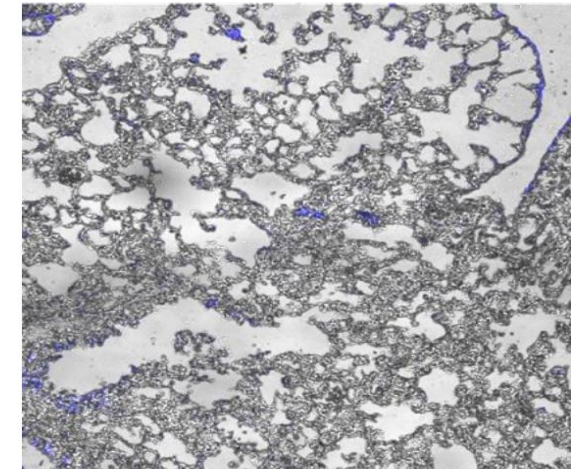
1. Является наиболее безопасным способом введения клеток в организм по сравнению с внутриартериальным, интратрахеальным, внутриопухолевым и другими методами доставки клеток.
2. Дает возможность применять МСК в высоких дозах в течение длительного времени по сравнению с вышеперечисленными методами.
3. Отсутствует необходимость хирургического вмешательства, т.е. меньшая травматичность операции.
4. Дает возможность повторного введения МСК для усиления эффекта.
5. Обеспечивает доставку МСК в зону поражения в связи с наличием на МСК рецепторов CXCR4 и СССК7.

В первые сутки после внутривенной трансплантации МСК в основном обнаруживаются **в легких** .



Распределение МСК в различных органах после **внутривенного** введения

1. Liu Z, Mikrani R, Zubair HM, Taleb A, Naveed M, Baig M, et al. *J Pharmacol.* 2020;**876**:
2. Li L, Dong L, Zhang J, Gao F, Hui J, Yan J. *Int J Mol Med.* 2019

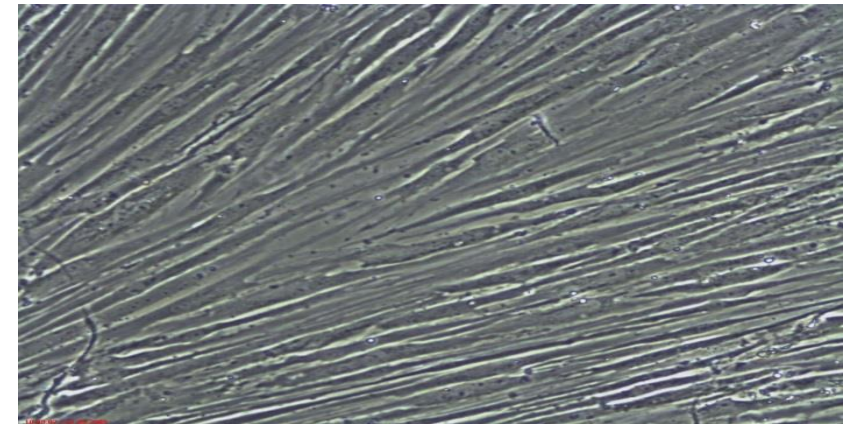
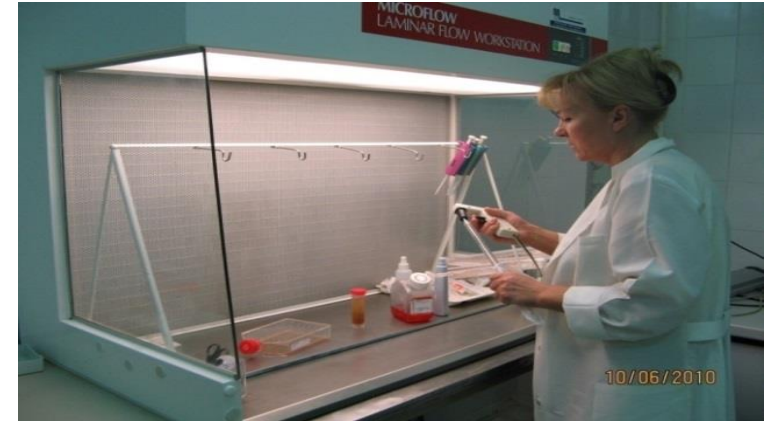


В легких флуоресцентно окрашенные МСК регистрируются в просветах капилляров межальвеолярных перегородок мыши

Характеристика пациентов участвовавших в исследовании

- Возрастной состав : от 18 до 50 лет
- 48% составляли мужчины
- 40% пациентов были впервые выявленные ранее не получавшие лечение по туберкулезу.
- У всех пациентов установлена устойчивость к рифампицину (R)
- 23,5% составляли пациенты с устойчивостью только к препаратам 1-го ряда (изониазиду, рифампицину, этамбутолу и пиразинамиду)
- 63,5% составляли пациенты с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).
- У 30% пациентов наблюдалась положительная микроскопия мазка
- Двустороннее поражение легких отмечалось у 33% пациентов
- У 73% определялись полости распада
- Лечение пациентов с МЛУ-ТБ состояло из интенсивной фазы, продолжительностью 6-8 месяцев, и фазы продолжения лечения – 12-14 месяцев

Получение трансплантата МСК



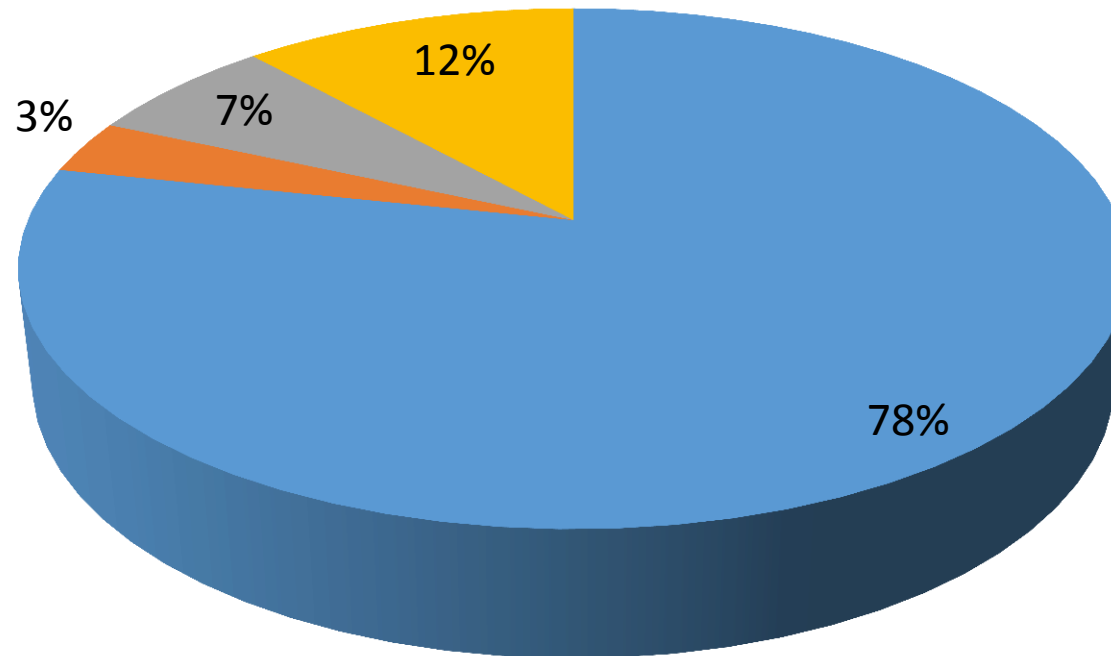
Результаты исследования

■ излечение cured

■ смерть death

■ неэффективный курс лечения treatment failed

■ лечение завершено treatment completed



- **Успех лечения** (излечение + лечение завершено) был очень высоким и составил **90%**

Результаты исследования

- Среднее значение **мононуклеарных клеток**, выделенное из костного мозга пациентов с МЛУ-ТБ, составило **323×10^6** клеток
- Среднее значение **аутологичных МСК**, полученных для введения пациентам – **68×10^6** клеток
- В среднем **клеточная доза** составила **1×10^6 /кг** веса пациента
- **Длительность культивации** МСК в среднем была **35** дней

- У пациентов, успешно излечившихся от ТБ с применением аутологичных МСК, **рецидивов ТБ не было**

Выводы:

- Результаты показывают высокую эффективность применения аутологичных МСК у пациентов с МЛУ-ТБ
- Аутологичные МСК не только способствовали излечению МЛУ-ТБ, но и оказывали противорецидивное действие
- В настоящее время продолжаются исследования в этой области
- Аутологичные МСК применяются у пациентов, находящихся на коротких режимах лечения МЛУ-ТБ, с применением бедаквилина и претоманида