

Д. А. Попков, А. А. Соколов-Воропаев
**АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ М/ШЛУ-ТБ ДЕНДРИТНЫМИ
КЛЕТКАМИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЕРВАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Научный руководитель доц. А. Е. Скрягин

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Проанализированы результаты адьювантной терапия МЛУ/ШЛУ-ТБ дендритными клетками, праймированными антигенами микобактерий туберкулеза. Установлено, что данная терапия безопасная, хорошо переносимая и клинически эффективная. У пациентов наблюдается более высокий процент удаchi в лечении и прекращения бактериовыделения, по сравнению с контрольной.

Ключевые слова: МЛУ, ШЛУ туберкулез, дендритные клетки.

Resume. The results of adjuvant therapy of M / XDR-TB dendritic cells primed antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. It was found that this therapy is safe, well tolerated and clinically effective. Patients have a higher percentage of good luck and bacteriological treatment compared with the control.

Keywords: MDR, XDR tuberculosis, dendritic cells.

Актуальность. В Республике Беларусь происходит снижение заболеваемости населения туберкулезом, в частности, с 2005 по 2012 года заболеваемость снизилась с 54,3 до 41,4 случаев на 100 000 населения. Так же с 2005 по 2012 года наблюдается снижение смертности населения от туберкулеза с 12,1 до 6,8 случаев на 100 000 населения. Однако уровень МЛУ-ТБ увеличивается, как среди новых случаев, так и среди ранее леченых случаев. С 2005 по 2012 года уровень новых случаев МЛУ-ТБ среди всех случаев туберкулеза возрос с 9,3% до 31,7%, а уровень ранее леченых случаев МЛУ-ТБ возрос с 38,2% до 82,6% [1–5].

Цель: клинические испытания (I-II фаза) метода адьювантной иммунотерапии М/ШЛУ-ТБ дендритными клетками, праймированными антигенами микобактерий туберкулеза.

Задачи:

1. Забор образцов гемопоэтических стволовых клеток костного мозга.
2. Получение культур дендритных клеток.
3. Введение дендритных клеток пациентам
4. Оценка результатов терапии

Материал и методы. В исследование включено 12 пациентов (7 мужчин (58,3%) и 5 женщин (41,7%)) со средним возрастом $30,9 \pm 8,6$ лет. Новые случаи туберкулеза легких были у 7 пациентов (58,3%), ранее леченый туберкулез легких наблюдался у 5 пациентов (41,7%). Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью наблюдался у 8 пациентов (66,7%), туберкулез легких с широкой лекарственной устойчивостью наблюдался у 4 пациентов (33,3%). В контрольную группу включено 36 пациентов (31 мужчин (86,1%) и 5 женщин (13,9%)) со средним возрастом $41,4 \pm 10,9$ лет. Новые случаи туберкулеза легких были у 13 пациентов (36,1%), ранее леченый туберкулез легких наблюдался у 23 пациентов (63,9%). Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью наблюдался у 21 пациента (58,3%), туберкулез легких с широкой лекарственной устойчивостью наблюдался у 15 пациентов (41,7%).

Исследование когортное, контролируемое, проспективное, обсервационное. Исследование проводилось на базе РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии и РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Введение дендритных клеток проводилось в период с мая 2012 года по октябрь 2013 года. Наблюдение за пациентами осуществлялось по февраль 2015 года.

Забор костного мозга проводился на базе РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, однократно, в количестве 40-80 мл под местной анестезией. Выделение моноклеарных клеток костного мозга проводился на базе РНПЦ эпидемиологии и микробиологии путем центрифугирования с фиколом. Выделение гемопоэтических стволовых клеток из смеси моноклеарных клеток костного мозга проводилось методом прямой иммуномагнитной сепарации. Культивирование гемопоэтических стволовых клеток осуществлялось в среде AIM-V с цитокинами ИЛ-3, SCR, Flt3L,

ГМ-КСФ, ИЛ-4, ФНО- α ИЛ-6 в течение 10-12 суток. Праймирование дендритных клеток осуществлялось культивированием в течение 6 часов в среде с короткоцепочечным пептидом CFP-1076-85 (компонент МБТ) в концентрации 100мкг/мл. Для исключения возможного заражения пациентов микробными клетками, случайно выращенными на питательных средах вместе с дендритными клетками, осуществлялся контроль стерильности. Для этого взвесь дендритных клеток помещали на тиогликолаевую питательную среду и питательную среду Сабуро. При отсутствии роста бактерий и грибов культура считалась стерильной. После проверки жизнеспособности дендритных клеток, данная взвесь клеток считалась пригодной для введения пациентам.

При первом введении взвеси дендритных клеток проводили кожный тест. Для этого вводили внутрикожно в медиальную поверхность предплечья 0,1мл взвеси клеток. При отсутствии аллергических реакций, взвесь дендритных клеток вводили подкожно по 0,3-0,4 мл трехкратно в предплечье с интервалом 1-3 недели перед каждым введением.

Лечение туберкулеза легких у пациентов с использованием дендритных клеток несколько отличается от обычного лечения туберкулеза легких. Пациентам был выставлен диагноз туберкулеза легких, с использованием теста для определения лекарственной чувствительности был поставлен диагноз МЛУ или ШЛУ туберкулез. Затем было начато адекватная терапия противотуберкулезными препаратами. После был произведен забор костного мозга, проводилась культивация и введение пациентам дендритных клеток, наблюдение за пациентом. В конце был проведен анализ результатов данного метода лечения.

Результаты и их обсуждение. Для оценки безопасности метода лечения были проанализированы побочные эффекты у пациентов исследуемой группы, которые были сравнены с побочными эффектами пациентов, входящих в контрольную группу. Количество и степень тяжести побочных эффектов представлена на рисунке 1.

У пациентов отмечались следующие побочные эффекты: анемия, нейтропения, лимфопения, тошнота, рвота, диарея, снижение слуха, головная боль, бессонница, судороги, полинейропатия, гипотиреоз, гипоальбуминемия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, повышение АСТ, АЛТ, общего билирубина, креатинина, кальция, калия, натрия и другие.

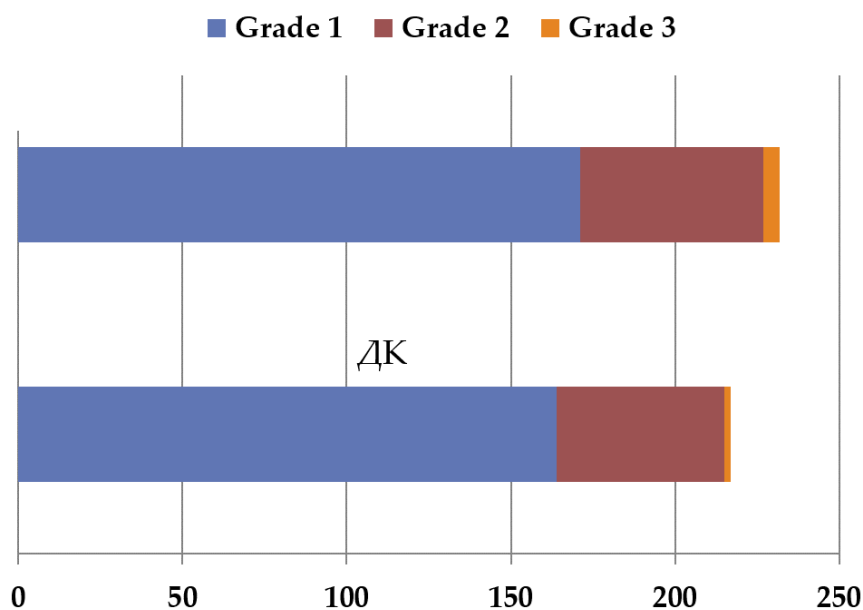


Рисунок 1 – Побочные эффекты

Исходя из того, что количество и степень тяжести побочных эффектов у пациентов в исследуемой и контрольной группах практически идентична, можно сделать вывод, что данные побочные эффекты были вызваны приемом противотуберкулезных препаратов.

Успех в лечении в исследуемой группе наблюдался у 75% пациентов (все излечены), а в контрольной группе – всего у 42% пациентов (22% излечены и 20% лечение завершено). Неудачный результат в исследуемой группе наблюдался у 25% пациентов (у всех неудача в лечении), а в контрольной группе – у 58% пациентов (умерло 11%, прерывание лечения \ потеря наблюдения 14%, неудача в лечении 33%).

Выводы:

1. Адьювантная иммунотерапии пациентов с МЛУ и ШЛУ ТБ легких на основе дендритных клеток, праймированных антигенами микобактерий, безопасная, хорошо переносимая и клинически эффективная.

2. В исследуемой группе через 6 месяцев лечения культуральная конверсия мокроты отмечалась у 91,7% пациентов, что значительно выше чем в контрольной группе (74,1%).

3. В исследуемой группе успешное лечение достигло 75%, что превышает процент успешного результата в контрольной группе (42%).

D. A. Papkou, A. A. Sokolov-Voropaev

ADJUVANT TREATMENT OF M / XDR-TB DENDRITIC CELLS PRIMED WITH MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ANTIGENS

Tutor Associate professor A. E. Skrahin

*Department of Anesthesiology and Intensive Care,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Kliiman, K. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis / K. Kliiman, A. Altraja // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2010. – №14. P. 454-63.
2. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants / K. Lönnroth, E. Jaramillo, B. G. Williams et al. // *Soc Sci Med.* – 2009. – №68. – P. 2240-2246.
3. Global tuberculosis control. Geneva: World Health Organization. – 2012. – 100 P.
4. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk / A. Skrahina, H. Hurevich, A. Zalutskaya et al. // *Eur Respir J.* – 2012. – № 39. P. 1425–1431.
5. Overview of possible infection control measures to reduce nosocomial transmission of TB in hospitals. Presented at the: Conference on modern health care technologies in diagnosis, treatment and follow up of patients with tuberculosis / A. M. Skrahina, A. P. Astrauko, O. M. Kalechic et al. // 7–8 June 2012. – Minsk, Belarus. Russian.