

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ДВУКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

*Лицкевич Л.В.¹, Гуревич Г.Л.¹, Шпаковская Н.С.¹, Исайкина Я.И.²,
Скрягин А.Г.³*

¹ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,

²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии?»

³УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Республика Беларусь, г. Минск

В данной статье показан первый опыт двукратного введения аутологичных мультипотентных мезенхимальных клеток (ММСК) в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в Республике Беларусь, проанализирована безопасность метода. Авторами исследования показана эффективность комплексного лечения пациентов с ХОБЛ с применением двукратного введения ММСК, что характеризуется снижением степени выраженности инвалидизирующих нарушений у пациентов с ХОБЛ, уменьшением воспалительного компонента бронхиальной обструкции, повышением толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), введение биологического клеточного продукта (БКП), аутологичные мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК), посттрансплантационный мониторинг

THE FIRST EXPERIENCE of DOUBLE IMPOSITION of AUTOLOGOUS MESENCHYMAL CELLS in COMPLEX TREATMENT of PATIENTS with CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

*Litskevich L.V.¹, Gurevich G. L., Shpakovskaya, N.S.¹, Isaikina Y.I.²,
Skrahin A. G.¹*

¹Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis

²Republican Scientific and practical Center for Pediatric Oncology, haematology and
Immunology,

³Byelorussian State Medical University,
Belarus, Minsk

This article shows the first experience of double imposition of autologous mesenchymal cells (MSC) in complex treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Republic of Belarus, analyzed security the method of complex treatment of patients with COPD using double imposition MSC. The authors study shows the efficacy of complex treatment of patients with COPD using double imposition MSC that is characterized by reduction in the severity of disabling disorders in patients with COPD, reduction of inflammatory a component of bronchial obstruction, increase exercise tolerance and quality of life of patients.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease (COPD), introduction of biological cell product (BCP), autologous menzenhimal stem cells (MSC), posttransplantacion monitoring.*

Хроническая обструктивная болезнь лёгких – самостоятельное заболевание, для которого характерно частично необратимое ограничение воздушного потока в дыхательных путях, имеющее, как правило, неуклонно прогрессирующий характер и спровоцированное аномальной воспалительной реакцией ткани лёгких на раздражение различными патогенными частицами и газами [1]. Общеизвестно, что ХОБЛ является 4-й ведущей причиной смерти в мире, становится причиной 3 миллионов смертей ежегодно и представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание, приводящее к инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста. К сожалению, в настоящее время не существует методов лечения, благодаря применению которых было бы достоверно доказано повышение выживаемости пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Течение и прогноз ХОБЛ в значительной степени определяются состоянием иммунной системы и отдельных ее факторов [2]. Анализ иммуномодулирующих эффектов МСК, связанный с их молекулярными возможностями, позволяет использовать МСК в качестве дополнительной терапии при легочных расстройствах [3]. Остается не изученным эффект двукратного введения аутологичных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ.

Цель исследования: улучшение результатов лечения и качества жизни пациентов с ХОБЛ с использованием двукратного введения БКП (аутологичных ММСК) в комплексной терапии заболевания.

Материал и методы. В контролируемое проспективное рандомизированное исследование на базе пульмонологического отделения ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» включено 27 человек с хронической обструктивной болезнью легких. В основную группу отобраны 12 пациентов с ХОБЛ, которым на фоне поддерживающего лечения основного заболевания согласно клиническим протоколам диагностики и лечения (приказ Минздрава от 05.07.2012 г. №768) было проведено повторное введение аутологичных ММСК согласно инструкции по применению «Метод комплексного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с использованием

двухкратного введения аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток», (рег. №159-1118 от 14.12.2018 г.). Из них – 6 мужчин (50,0%) и 6 женщин (50,0%), средний возраст $56,3 \pm 1,6$ лет. Срок с момента первичного введения ММСК до момента включения в основную группу составил $504,5 \pm 2,0$ дня. Пациенты основной группы не курили. Все пациенты предъявляли жалобы на усиление одышки, кашель с увеличением объема мокроты, периодически затрудненное дыхание (100%), в легких жесткое дыхание было у 6 пациентов (50%), сухие рассеянные хрипы отмечались у 5 (41,7%). Контрольная группа – 19 пациентов с ХОБЛ, которым проводилось поддерживающее лечение основного заболевания согласно клиническим протоколам диагностики и лечения, из них 10 мужчин (52,6%), 9 женщин (47,4%), средний возраст – $63,6 \pm 0,9$ лет. Среднетяжелое течение ХОБЛ было выявлено у 68,4% пациентов, тяжелое течение у 31,6%, длительность госпитализации пациентов КГ составила $22,3 \pm 0,85$ дня, что было достоверно длилельнее, чем в основной группе ($p < 0,001$). Средний индекс курения – $7,8 \pm 3,4$ пачки/лет. Все пациенты предъявляли жалобы на усиление одышки, кашель с увеличением объема мокроты, периодически затрудненное дыхание (100%). Изменения в общем анализе крови наблюдались у 18 человек (94,7%), в биохимическом – у 12 (63,2%).

Проведен мониторинг клинико-рентгенологического и лабораторного обследования пациентов с ХОБЛ (через 1,5 месяца, 3, 5,5, 10, 12 и более после повторного введения ММСК). Обследование пациентов включало рентгенологическое, лабораторное (общий и биохимический анализ крови, иммунологический с характеристикой иммунофенотипа клеток крови и уровня ключевых цитокинов, бактериологический с посевом мокроты на МБТ и вторичную флору) и инструментальных методов исследования (спирография, бодиплетизмография, газометрия артериальной крови, КТВР, ЭХО-кардиография).

Результаты. Получено 24 биологических клеточных продукта (БКП) ММСК, содержащих $64,5 (2 - 118) \times 10^6$ клеток из 85 (70 – 100) мл костного мозга пациентов с ХОБЛ методом экспансии *in vitro* в течение 34 ± 3 суток. Медиана введенной дозы ММСК для 12 пациентов составляла $0,9 (0,2 - 1,63) \times 10^6$ клеток. Иммунофенотипический анализ подтвердил, что все аутологичные БКП ММСК пациентов с ХОБЛ содержат более 97% жизнеспособных клеток, экспрессирующих маркеры ММСК: CD90 - $96,52 \pm 0,49\%$, CD73 – $96,76 \pm 0,51\%$, CD105 – $95,39 \pm 0,7$. При этом содержание гемопоэтических клеток в БКП минимально – $1,47 \pm 0,27\%$.

У пациентов с ХОБЛ после повторного введения аутологичных ММСК в комплексном лечении отмечалось значимое снижение одышки на 37%, объективизированной показателем выраженности одышки в опроснике MRC с $3,58 \pm 0,3$ до $2,25 \pm 0,3$ ($p < 0,001$); снижение степени выраженности динамической

гиперинфляции (показателя RV – остаточного объема легких на 6,2% с $218,2 \pm 1,9$ до $204,7 \pm 1,7$ ($p < 0,001$)).

Наблюдалось достоверное увеличение дистанции ходьбы пациентов с ХОБЛ на 9,4% после повторного введения БКП (ММСК) в 6-минутном шаговом тесте с $391,5 \pm 0,9$ м до $428,3 \pm 1,04$ м ($p < 0,001$), а также значимое улучшение гемодинамических параметров сердечно-сосудистой системы, а именно нормализация САД на 14,8% с $150,0 \pm 2,1$ до $127,8 \pm 2,5$ ($p < 0,001$); ДАД на 13,2% с $95,0 \pm 1,0$ до $82,5 \pm 1,4$ ($p < 0,001$). Отмечалась тенденция к увеличению общего количества Т-лимфоцитов как в процентном отношении, так и абсолютном содержании ($p > 0,05$). Отмечалось также выраженная тенденция к увеличению на 13,4% Т-хелперов (CD4+) с $37,8 \pm 2,87\%$ до $42,86 \pm 3,41\%$ и соответственно с $0,73 \pm 0,08$ до $0,98 \pm 0,09$, и увеличение иммунорегуляторного индекса на 28% ($p > 0,05$).

Выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями ОФВ₁ и МЕТ ($r=0,887$, $p < 0,05$); ОФВ₁ и дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой ($r=0,783$, $p < 0,05$); ОФВ₁ и одышкой ($r=-0,656$, $p < 0,05$) свидетельствуют о том, что улучшение параметров газообмена сопровождается уменьшением одышки, что ведет к значительному улучшению гемодинамических параметров сердечно-сосудистой системы и повышению толерантности к физической нагрузке. Установлено улучшение интегральных показателей качества жизни (психического и физического здоровья) по опроснику SF-36 на 25%; снижение активности воспалительного процесса: тенденция к нормализации (нормализация) лабораторных и клинических показателей (общегематологических (снижение СОЭ, палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов).

Выводы. Опыт двукратного применения аутологичных ММСК в комплексном лечении пациентов с ХОБЛ в Республике Беларусь свидетельствует об отсутствии побочных реакций и осложнений на введение ММСК, что подтверждает безопасность метода [4]. Таким образом, положительный эффект комплексного лечения пациентов с ХОБЛ с применением двукратного введения ММСК характеризуется: снижением степени выраженности инвалидизирующих нарушений (дыхательной недостаточности, уменьшением степени выраженности одышки по данным MRC шкалы в среднем на 37%), снижением степени выраженности остаточного объема легких на 6,2% ($p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении проходимости дыхательных путей и, следовательно, об уменьшении воспалительного компонента бронхиальной обструкции; повышении толерантности к физической нагрузке на 10% (по данным теста с 6-минутной ходьбой), улучшением иммунологических параметров (увеличением CD3⁺CD38⁺ на 19,4%), что является признаком ранней активации Т-лимфоцитов и способствует улучшению качества жизни пациентов на 25%, способствует уменьшению числа на 80,0% и тяжести обострений ХОБЛ.

Список литературы

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.-2019. – [https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention COPD](https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-COPD).
2. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / А.Г. Чукалин. – М. – Атмосфера. – 2008. – 541 с.
3. Владимирская, Е.Б. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в клеточной терапии / Е.Б. Владимирская // Онкология и гематология. – 2007. – №1. – С.4-16.
4. Лицкевич, Л.В. Аутологичные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Лицкевич Л.В. [и др.] // Инновационные технологии в медицине. Минск, 2017. –Том 5. – №3. – С.134-139.