

ПРИМЕНЕНИЕ ПУЛИРОВАННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19

**Алексейчик С.Е., *Панкратова Ю.Ю., **Рында Е.Г., **Антоневич Н.Г.,
Гончаров А.Е., *Будник Е.Э., ***Макаренко К.Б.*

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

²ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,

³УЗ «10-я городская клиническая больница»

Минск, Беларусь

inill1@bsmu.by

Проведено лечение 14 пациентов с тяжелой формой COVID-19 с использованием мезенхимальных стволовых клеток. Выполнено 18 введений препарата. Отмечены безопасность и хорошая переносимость лечения. У 64% пациентов группы исследования получены хорошие краткосрочные результаты. У 43% - долгосрочный эффект.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, мезенхимальные стволовые клетки.

THE USE OF POOLED MESENCHIMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF SEVERE COVID-19

**Aleksejchik S.E., *Pankratava Y.Y., **Rynda E.G., **Antonevich N.G.,
Goncharov A.E., *Budnik E.E., ***Makarenko K.B.*

**Belarusian State Medical University,*

***Institute of Biophysics and cell engineering of the national Academy of
Sciences of Belarus,*

****10nd Minsk City Clinical Hospital*

Minsk, Belarus

14 patients with severe COVID-19 were treated using mesenchymal stem cells. There were 18 injections of the drug. The safety and good tolerability of the treatment were noted. In 64% of patients in the study group, good short-term results were obtained. 43% have a long-term effect.

Keywords: coronavirus infection, mesenchymal stem cells.

Актуальность. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире сохраняется высокая заболеваемость COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019): в среднем ежедневно регистрируется более 370 000 случаев. Общее количество зарегистрированных во всем мире случаев заболевания в настоящее время превышает 180 миллионов, а число смертей во всем мире составляет почти 4 миллиона. Чаще всего к летальному исходу приводит тяжелая форма коронавирусной инфекции, проявляющаяся тяжелой пневмонией или острым респираторным дистресс-синдромом.

Предполагается, что при COVID-19 развивается иммунная дисфункция, в основе которой лежит синдром активации макрофагов [2, 4, 5]. А при тяжелом течении дисрегуляторная активация моноцитарных фагоцитов, возможно, ассоциируется с гипериммунным ответом, стимулирующим моноцитарно-макрофагальную систему легких с массивным выбросом цитокинов [3, 5, 6].

При генерализации инфекционного процесса наблюдается высокая продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов с развитием цитокинового шторма.

Соответственно, в настоящее время особое внимание привлекают эффекты «противоревматической» терапии, включающей глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19 [1]. В этой связи интересно применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК). МСК оказывают иммуносупрессивный эффект в отношении практически всех типов иммунокомпетентных клеток: Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, моноцитов и макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, обладают способностью МСК стимулировать регенерацию тканей за счет продукции широкого спектра цитокинов и ростовых факторов (паракринный и трофический эффекты). После внутривенной инъекции часть популяции МСК попадает в легкие, что при других заболеваниях считается ограничением при системной инфузии. Но при тяжелой интерстициальной пневмонии предполагается, что МСК могут восстанавливать легочное микроокружение, защищать альвеолоциты, предотвращать фиброз легких [7].

Цель: оценить безопасность и эффективность применения МСК в лечении тяжелой формы COVID-19.

Материал и методы. В исследование включено 14 пациентов (7 мужчин и 7 женщин) с тяжелой формой COVID-19. Средний возраст – 61 ± 12 лет. Все пациенты получали лечение по протоколу, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь. При отсутствии эффекта, в качестве «терапии отчаяния», применялись МСК, представлявшие собой смесь 3 культур МСК обонятельной выстилки (ОВ), полученных из слизистой среднего носового хода здоровых добровольцев. После получения информированного согласия пациентов препарат вводился в дозе 1 млн. клеток на кг массы тела внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора в течение 60 минут.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 10 (StatSoft, США) и MedCalc. При описании данных использовался расчет M (выборочное среднее), STD (выборочное стандартное отклонение), уровень статистической значимости (p). Данные представлены, как $M \pm STD$. Для сравнения двух независимых выборок использовали U -критерий Манна-Уитни (T), зависимых – Крускала-Уоллиса (H). Для сравнения качественных признаков – критерий χ^2 (хи квадрат). Корреляционный анализ проводился при помощи критерия Спирмена (r_s). Выполнялся ROC-анализ.

Результаты и их обсуждение. Анализ клинических наблюдений в совокупности с результатами динамического лабораторного обследования 14-ти пациентов указывает на хорошую переносимость и безопасность внутривенного применения МСК у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

В результате оценки клинической эффективности метода клеточной терапии у 64% пациентов группы исследования получены хорошие краткосрочные результаты, проявившиеся в субъективном улучшении

самочувствия через 30-60 мин – 1-2 дня после введения пулМСК («прояснение в голове»). Наблюдались улучшение сатурации кислорода от незначительного прироста на 1-2% при той же кислородной поддержке (43%) до существенного снижения потребности в кислороде, которое позволяло уменьшить скорость потока подачи O₂ на 2-5 л/мин (21%). В связи с существенным субъективным улучшением самочувствия 4 пациентов настаивали на повторном введении пулМСК. Исследование динамики лабораторных показателей через 7-10 дней после введения пулМСК выявило достоверный рост лейкоцитов (n=14; H=18; z=2,165; p=0,03) и тромбоцитов (n=14; H=13; z=2,27; p=0,023). В КЩС отмечался рост парциального давления кислорода (PO₂) (n=10; H=3; z=2,5; p=0,013) и сатурации кислорода (n=10; H=6; z=2,19; p=0,03).

Проведен анализ факторов, которые могли влиять на выживаемость пациентов. Оказалось, что сроки введения пулМСК от начала заболевания не оказывали влияния на исход (n=14; r_s=0,106; t=0,35; p>0,05). По нашему мнению, лечение пулМСК было более эффективным у пациентов при начальных проявлениях ОРДС. Введение пулМСК пациентам, находящимся на неинвазивной ИВЛ (4 пациента) оказалось малоэффективным. У 1 пациентки с длительной дыхательной недостаточностью (скорость подачи кислорода 15 л/мин), высоким риском развития фиброза легких назначение пулМСК в течение ближайших суток вызвало объективную положительную динамику (в течение ближайших суток начал существенно снижаться объем кислородной поддержки, повысилась сатурация кислорода, уменьшилась общая слабость).

Выявлена корреляционная связь между уровнем ЛДГ и исходом тяжелой формы коронавирусной инфекции (n=9; r_s=0,72; t=2,8; p=0,027). После проведения терапии с применением пулМСК корреляционная связь между уровнем ЛДГ и исходом сохранялась (n=11; r_s=0,71; t=3,03; p=0,014). При проведении ROC-анализа выявилось, что площадь под кривой ЛДГ составила 0,958 (95%ДИ 0,652-1), чувствительность ЛДГ в прогнозировании летального исхода составила 87,5%, а специфичность 100% с точкой отсечения более 519,8 Е/л.

Заключение. Анализ клинического наблюдения за пациентами с тяжелой формой COVID-19, осложненной ОРДС, в совокупности с результатами динамического лабораторного обследования указывает на хорошую переносимость и безопасность метода лечения с применением БМКП на основе пулированных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки. Получено улучшение краткосрочного прогноза (57% не нуждались в переводе на ИВЛ в ближайшие 7 дней), 43% не нуждались в дальнейшем переводе на ИВЛ.

Метод лечения тяжелой формы COVID-19, с применением БМКП на основе пулированных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки рекомендуется для использования в стационарных условиях в комбинации с тоцилизумабом или в качестве самостоятельной терапии.

Список литературы

1. Насонов, Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога [Электронный ресурс] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020. – № 58(2). – С. 123-132. – Точка доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2866?locale=ru_RU. – Дата доступа: 31.05.2021.
2. Патогенез COVID-19 [Электронный ресурс] / А.Е. Абатуров, [и др.] // Здоровье ребенка. – 2020. – Т.15. – No2. – С. 133–144. – Точка доступа: https://repo.dma.dp.ua/5411/1/Zdorov%E2%80%99e%20Rebenka._2020_15%282%29133-144.pdf. – Дата доступа: 31.05.2021.
3. Astuti, I Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response [Electronic resource] / I. Astuti, Ysrafil // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – № 14 (4) . – P. 407–412. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165108/>. – Date of access: 31.05.2021.
4. Complex immune dysregulation in COVID-19 Patients with severe respiratory failure [Electronic resource] / E. J. Giamarellos-Bourboulis, [et al.] // Cell Host Microbe. – 2020 – Vol. 27 (6). – P. 992–1000. Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820302365>. – Date of access: 31.05.2021.
5. Coronavirus: Novel Coronavirus (COVID-19) Infection. [Electronic resource]: Re-viewed by: S. Perlman (Professor Department of Micro-biology and 38 immunology department of Pediatrics University of Iowa). – Mode of access: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0004/998338/ClinicalOverview-Coronavirus-novel-coronavirus-covid-19-infection-2020-03-27.pdf. – Date of access: 31.05.2021.
6. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [Electronic resource] / C. Qin, [et al.] // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71(15). P. 762-768. – Mode of access: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7108125&blobtype=pdf>. – Date of access: 31.05.2021.
7. Golchin, A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future [Electronic resource] / A. Golchin, E. Seyedjafari, A. Ardeshirylajimi // Stem Cell Rev Rep. – 2020. – Apr 13. – P. 1–7. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152513/> – Date of access: 31.05.2021.