

## ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ МОНОЦИТАРНЫМИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ

Собещук М. А.

Научный руководитель: ассист. Антонова Н. П.

Кафедра фтизиопульмонологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**Ключевые слова:** моноцитарные дендритные клетки (мДК), мультирезистентный туберкулёз, иммунотерапия

**Key words:** monocyctic dendritic cells, multidrug-resistant tuberculosis, immunotherapy

**Резюме.** Новым направлением в лечении мультирезистентного туберкулёза является иммунотерапия моноцитарными дендритными клетками. При изучении динамики процесса внутри опытной группы с учетом кратковременных и отдалённых результатов, прослеживалась положительная динамика в виде стойкого и временного абациллирования у пациентов с впервые выявленной и хронической формами туберкулёза соответственно.

**Resume.** A new direction in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis is immunotherapy with monocyte dendritic cells. When studying the dynamics of the process within the experimental group, taking into account short-term and long-term results, positive dynamics was observed in the form of persistent and episodic abacillia in patients with newly diagnosed and chronic forms of tuberculosis, accordingly.

**Актуальность.** Одним из новых подходов к терапии инфекционных заболеваний можно рассматривать использование аутологичных дендритных клеток. Их роль состоит в поглощении чужеродного антигена, его процессинге и представлении Т-лимфоцитам, что ведет к формированию иммунного ответа на патоген. В настоящее время имеются данные о прямом цитотоксическом действии микобактерий на антигенпредставляющие клетки, в том числе на моноцитарные дендритные клетки, что сопровождается снижением экспрессии молекул CD1a, CD25, CD83, CD40 и ГКС II класса, нарушением процессов дифференцировки моноцитов в дендритные клетки. Доказано, что дефицит или дисфункция дендритных клеток будут иметь клинические последствия в инфекции, развитии аутоиммунных заболеваний и прогрессировании злокачественных процессов. Поэтому разработка методики иммунотерапии с использованием моноцитарных дендритных клеток является перспективным направлением в лечении туберкулеза [1,2].

**Цель:** оценить возможности иммунотерапии мультирезистентного туберкулеза с использованием моноцитарных дендритных клеток с учетом отдаленных результатов.

**Задачи:** 1. Определить эффективность терапии мДК у впервые выявленных пациентов. 2. Определить эффективность терапии мДК у ранее леченных пациентов.

**Материалы и методы.** В работе использовались истории болезни пациентов ГУ РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии за 2010 г. В клинические испытания метода лечения мультирезистентного туберкулеза с использованием моноцитарных дендритных клеток было включено 13 мужчин и 1 женщина в возрасте 23–52 года. Среди пациентов с впервые выявленным мультирезистентным туберкулезом легких было 5 человек, с рецидивом заболевания – 6 пациентов и 3 пациентов с хроническим течением туберкулеза. Инфильтративный туберкулез в фазе распада и обсеменения

был у 11, фиброзно-кавернозный туберкулез – у 3 человек, инфильтративный туберкулез с явлениями казеозной пневмонии – у 1 пациента, инфильтративный туберкулез + ВИЧ – 1 пациент.

Для получения мДК моноциты периферической крови культивировали в среде с ГМ-КСФи ИЛ-4. ДК праймировали лизатом аутоштамма МБТ и культивировали в среде с ГМ-КСФ, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и дибутирил-цАМФ для созревания ДК[2].

Протокол клинических испытаний метода иммунотерапии был утвержден Министерством здравоохранения РБ. В основную группу включали пациентов, давших информированное согласие после ознакомления с информацией о методе и беседы с врачом-исследователем. Все пациенты хорошо переносили инъекции аутологичных мДК. Культуры мДк были исследованы на иммунофенотип, стерильность и вводились трёхкратно с интервалом в 2-3 недели. Жизнеспособность ДК была не менее 95%.

**Результаты и их обсуждение.** Нами более подробно была рассмотрена динамика процесса внутри опытной группы с учётом кратковременных и отдалённых результатов (по наличию повторных госпитализаций за период 2010-2017гг.). Положительные результаты иммунотерапии мультирезистентного туберкулеза с применением моноцитарных дендритных клеток выражались в стойком абациллинировании пациентов с впервые выявленным туберкулезом в случае отсутствия остро прогрессирующих форм и тяжелой сопутствующей патологии. Повторные госпитализации были у пациента с казеозной пневмонией (результат – абациллинирование 1 месяц) и у пациента с присоединившейся ВИЧ-инфекцией (положительный эффект – абациллинирование 1 месяц).

**Таблица 1** – Пациенты с впервые выявленным туберкулезом

Пол	Возраст	Диагноз	Группа	Госпитализации
М	35	Инфильтративный ТБ с явлениями казеозной пневмонии	Впервые выявленные	Да(Аб. на 1 месяц)
М	33	Инфильтративный ТБ	Впервые выявленные	нет
М	25	Инфильтративный ТБ+ ВИЧ	Впервые выявленные	Да(Аб. На 1 месяц)
М	29	Инфильтративный ТБ	Впервые выявленные	нет
М	46	Инфильтративный ТБ	Впервые выявленные	нет

У пациентов с хроническими формами туберкулеза, которые до включения в исследования длительный период являлись бактериовыделителями (месяцы, годы), также отмечались периоды абациллинирования продолжительностью 1-3 месяца, но в дальнейшем бактериовыделение возобновлялось. Значение данного метода терапии в

комплексном лечении пациентов с хроническими формами наиболее наглядно демонстрируют клинические примеры. Интересным с нашей точки зрения кажется опыт применения иммунотерапии у пациента Р., 1975 г.р., с диагнозом фиброзно-кавернозный туберкулез, который проходил постоянные курсы химиотерапии по поводу лекарственно-устойчивого туберкулеза. Данные тестов лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к противотуберкулезным лекарственным средствам не позволяли сформировать полноценные схемы лечения с учетом терапевтического резерва на тот момент (устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, этионамиду, офлоксацину, ПАСК; сохранена чувствительность к амикацину, канамицину, капреомицину, циклосерину). Из анамнеза известно, что пациент прошел курс лечения в условиях ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» с 16.11.2007 г. по 21.05.2008 г., за время лечения не удалось добиться абациллирования даже методом прямой бактериоскопии мокроты. Лечение далее продолжено амбулаторно, сохранялось бактериовыделение. Причиной очередной госпитализации в октябре 2009 г. было прогрессирование процесса и наличие кровохарканья. При бактериоскопическом исследовании мокроты постоянно выявлялись кислотоустойчивые бактерии с момента госпитализации до включения в клинические испытания в марте 2010 г. Введение культуры аутологических моноцитарных дендритных клеток проводилось трехкратно: 18.03.2010 г., 09.04. 2010 г., 20.04.2010 г. В период проведения курса иммунотерапии и месяц после завершения зарегистрирована конверсия мокроты, после чего бактериовыделение возобновилось. Пациент продолжил курс лечения в стационаре с применением стандартной схемы терапии в течение года после курса иммунотерапии выписан с клиническим улучшением, но ко времени выписки добиться абациллирования на стандартной схеме так и не удалось. Таким образом, анализируя динамику можно отметить, что у пациента с распространенным деструктивным процессом в легких с постоянным бактериовыделением за период с 14.10.2009 г. по 04.05.2011 г. отмечался только один промежуток времени, когда не выявлялись кислотоустойчивые бактерии при микроскопии мокроты – это март-май 2010 года, что соответствует продолжительности курса иммунотерапии и еще месяц после завершения курса, одновременно других изменений в схеме лечения не было. В это время отмечалась и положительная клиническая динамика. Повторных курсов иммунотерапии не проводилось, так как это не входило в протокол.

По результатам анализа иммунограмм негативной активации иммунитета не наблюдалось ни в группе с впервые выявленным туберкулезом, ни в группе пациентов с рецидивами и длительно текущими процессами.

Исходя из того, что продолжительность эффекта при хронических формах туберкулеза соответствует периоду жизни клеток, а негативная активация иммунитета в процессе терапии не прослеживается, можно говорить о перспективе разработки длительных курсов иммунотерапии для данной группы пациентов.

**Выводы:** 1. Иммунотерапия мультирезистентного туберкулеза с использованием моноцитарных дендритных клеток является эффективным методом лечения туберкулеза. 2. Пациентам с впервые выявленными формами туберкулеза достаточного одного курса иммунотерапии. 3. Для лечения распространённых

хронических форм туберкулеза перспективным направлением является разработка длительных курсов иммунотерапии мДК.

### Литература

1. Имунофизиологическая и клиническая эффективность иммунотерапии пациентов с мультрезистентным туберкулезом легких нановакциной на основе аутологичных моноцитарных дендритных клеток. / Л.П. Титов А.Е. Гончаров, Е.М. Скрыгина и др. // *Здравоохранение*. – 2012. – №1. – С.53-60
2. Метод иммунотерапии пациентов с мультрезистентным туберкулезом аутологичными моноцитарными дендритными клетками: Инструкция по применению / Л.П. Титов, А.Е. Гончаров, Е.М. Скрыгина и др. – Минск, 2010.– С.13-38