

УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2-085-06:602.9

С.Е. Алексейчик, зав. 1-й каф. внутренних болезней, канд. мед. наук;  
Ю.Ю. Панкратова, доц., канд. мед. наук (БГМУ, г.Минск);  
А.Е. Гончаров, директор Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, канд. мед. наук;  
Н.Г. Антонец, зав. лаб., канд. биол. наук; Е. Г. Рында  
(Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, г.Минск)

## **МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19**

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19, вызванную рнк-вирусом SARS-CoV-2 [1]. При COVID-19 развивается генерализация инфекционного процесса, связанная с высокой продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов и развитием цитокинового шторма. Согласно современным представлениям, именно гипериммунный ответ, а не только действие самого вируса лежит в основе поражения легких и летальности при COVID-19 [2]. Поэтому особое внимание при этой патологии привлекают эффекты «противоревматической» терапии. Как известно, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) оказывают иммуносупрессивный эффект в отношении практически всех типов иммунокомпетентных клеток: Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, моноцитов и макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, а также обладают способностью стимулировать регенерацию тканей за счет продукции широкого спектра цитокинов и ростовых факторов (паракринный и трофический эффекты) [3]. Целью данного исследования явилась оценка безопасности и переносимости биомедицинского клеточного продукта (БКМП) на основе пулированных МСК (пулМСК).

Методы. В исследование включено 14 пациентов с диагнозом COVID-19, осложненным развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (7 мужчин и 7 женщин). Диагноз подтверждался путем проведения ПЦР. Средний возраст составил  $61 \pm 12$  лет. БКМП на основе пулМСК представляли собой смесь 3 культур МСК обонятельной выстилки (ОВ), полученных из слизистой среднего носового хода здоровых добровольцев.

Образцы ОВ механически измельчали и культивировали до достижения конfluenceности монослоя. Полученную биомассу клеток накапливали на протяжении 1–2 пассажей, на 3 пассаже производили пулирование 3 монокультур от разных доноров в равном соотношении (1:1:1). Накапливали биомассу пулМСК на протяжении 3–6-х пассажей. На каждом этапе производства клетки проходили контроль жиз-

неспособности (>95%), подлинности (CD90<sup>+</sup>CD105<sup>+</sup>CD73<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>), микробиологической и вирусологической чистоты. Полученный БМКП в дозе 1 миллион клеток на кг массы тела вводили внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора в течение 60 минут после проведения предварительной биопробы.

Результаты. В день проведения инфузии БМКП осуществляли осмотр пациента с измерением артериального давления, пульса, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры, сатурации кислорода. Уточняли наличие и характер имеющихся жалоб. Пациент сдавал общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму. Было выполнено 18 инфузий 14-ти пациентам – четырем пациентам было проведено двукратное введение пулМСК с интервалом 3–5 дней, 10 пациентов получили 1 дозу.

В начале инфузии и через пять минут проводилось измерение артериального давления, пульса, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры. Уточнялось появление неприятных ощущений и других жалоб. Такие же измерения и оценка состояния пациента проводились по окончании инфузий спустя 30, 60 минут и далее каждые три часа до отхода пациента ко сну. На следующее утро пациент также осматривался врачом-исследователем. Оценивалось общее состояние пациента, проводились повторные лабораторные исследования.

Анализ клинических наблюдений в совокупности с результатами динамического лабораторного обследования 14-ти пациентов указывает на хорошую переносимость и безопасность внутривенного применения БМКП на основе пулМСК у пациентов с тяжелыми внебольничными пневмониями, вызванными вирусом SARS-CoV-2, и осложненными ОРДС. Однако, несмотря на хорошую безопасность и переносимость применения БМКП, после терапии умерло 5 пациентов.

Таким образом, смертность составила 35,7 %. У всех умерших пациентов имелась сопутствующая патология (не менее 4 тяжелых заболеваний, таких как ожирение со стеатогепатитом, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек).

Введение пул МСК осуществлялось как «терапия отчаяния» после неэффективного лечения глюкокортикостероидами (ГКС) (n=14) и тоцилизумабом (n=12) согласно действующему во время исследований приказу МЗ РБ №1106 от 20.10.2020. Половина пациентов отметила «просветление в голове» по окончании инфузии, уменьшились явления интоксикации. У трети при оценке сатурации через 60 мин

после введения пулМСК зарегистрирован незначительный прирост сатурации на 3–4%. Другие объективные показатели в день инфузии существенно не менялись. Анализ лабораторных показателей через сутки после введения пулМСК выявил снижение С-реактивного белка, фибриногена у 8 пациентов.

В дальнейшем у части пациентов наступало ухудшение лабораторных показателей из-за присоединения вторичной инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии. У 6 пациентов в последующем наметилась стойкая положительная клиническая и лабораторная динамика. У 25% развилась коагулопатия, не связанная с введением пулМСК. Т.о. лечение стволовыми клетками оказалось эффективным для подавления гипериммунного синдрома, стабилизировало сатурацию кислорода и уменьшало интоксикацию. Однако терапия пулМСК должна проводиться не для лечения терминальных пациентов, а для предупреждения развития цитокинового шторма.

Выводы. Анализ клинических наблюдений за пациентами в совокупности с результатами динамического лабораторного обследования позволяет сделать вывод о хорошей переносимости и безопасности лечения с использованием пулМСК тяжелых форм коронавирусной инфекции, осложненных ОРДС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 52 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf>. – Date of access: 16.01.2023.

2. 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: 16.01.2023.

3. Метод лечения системной красной волчанки с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аллогенных пулированных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки (рег. № 189-1220 от 28.01.2021) / А.Е. Гончаров [и др.] . – Минск, 2020. – 4 с.