



Солодовникова В.В.¹ ✉, Исайкина Я.И.², Климук Д.А.¹, Ветушко Д.А.¹, Новикова М.А.², Яцкевич Н.В.¹, Будник О.А.¹, Кудлач Н.И.¹, Скрыгина Е.М.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Комбинированное лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с применением коротких режимов химиотерапии и введением аутологичных мезенхимальных стромальных клеток

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Солодовникова В.В.; концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста – Исайкина Я.И., Климук Д.А., Скрыгина Е.М.; сбор данных, статистический анализ полученных результатов – Ветушко Д.А., Будник О.А., Новикова М.А.; написание статьи, работа с источниками литературы – Яцкевич Н.В., Кудлач Н.И.

Подана: 04.03.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: varvaras@tut.by

Резюме

Введение. Продолжаются поиски новых патогенетических методов лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) легких. Одним из таких перспективных направлений является внутривенное введение биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе аутологичных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) на фоне коротких режимов химиотерапии туберкулеза.

Цель. Провести оценку эффективности применения БМКП на основе аутологичных МСК у пациентов с ЛУ-ТБ легких, находящихся на коротких режимах химиотерапии туберкулеза.

Материалы и методы. В исследование было включено 32 пациента в возрасте от 20 до 60 лет с ЛУ-ТБ, находившихся на лечении в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» в период с 2021 по 2023 г. На фоне противотуберкулезного лечения короткими режимами химиотерапии пациентам основной группы исследования с ЛУ-ТБ (16 человек) проводился забор костного мозга, а затем внутривенное введение БМКП на основе аутологичных МСК.

Результаты. БМКП, содержащие $104,0 (30-160) \times 10^6$ МСК, были получены из $253,81 \pm 32,96 \times 10^6$ моноклеарных клеток, выделенных из 65,5 (30–94) мл костного мозга, и последующей экспансии МСК in vitro в течение 21–44 суток. Доза клеток, подготовленных для введения, составляла $1,53 (0,52-3,14) \times 10^6$ МСК на килограмм веса пациента. При проведении мониторинга противотуберкулезного лечения было выявлено, что пациенты основной группы исследования переносят химиотерапию лучше: на одного пациента в контрольной группе исследования за период

наблюдения приходилось в среднем 3,9 нежелательных явления (НЯ), тогда как в основной группе исследования только 2,4, $p=0,01$. Похожая картина наблюдалась и при сравнении эпизодов НЯ и эпизодов легких НЯ в основной и контрольной группах: 3,0 и 5,6 ($p>0,1$); 2,1 и 3,4 ($p>0,1$) соответственно. Тяжелые НЯ встречались достоверно реже в основной группе исследования: 0,1 в основной и 0,6 в контрольной ($p<0,001$). Пропорция конверсии мокроты методом посева через 1 месяц противотуберкулезного лечения была достоверно выше в основной группе исследования (88% и 63%, $p<0,001$). У пациентов основной группы исследования наблюдалась также ускоренная положительная рентгенологическая динамика: уменьшение размеров очагов и инфильтрации через 3 месяца – 75% и 50% ($p<0,001$) соответственно.

Выводы. Наши результаты показывают высокую эффективность и безопасность применения БМКП на основе аутологичных МСК у пациентов с ЛУ-ТБ на фоне коротких режимов химиотерапии.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез легких, биомедицинский клеточный продукт, аутологичные мезенхимальные стромальные клетки

Solodovnikova V.¹ ✉, Isaikina Y.², Klimuk D.¹, Vetushko D.¹, Novikova M.², Yatskevich N.¹, Budnik O.¹, Kudlach N.¹, Skrahina A.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Combined Treatment of Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis Using Short Chemotherapy Regimens and Application of Autologous Mesenchymal Stromal Cells

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, collection and processing of material, data analysis, text writing, editing – Solodovnikova V.; conception and design of the study, collection and processing of material, data analysis, text writing – Isaikina Y., Klimuk D., Skrahina A.; data collection, statistical analysis of the results obtained – Vetushko D., Budnik O., Novikova M.; article writing, work with literature sources – Yatskevich N., Kudlach N.

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: varvaras@tut.by

Abstract

Introduction. The search for new pathogenic treatment's methods of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis (DR-TB) continues. One of such promising directions is intravenous infusion of biomedical cellular product (BMCP) based on autologous mesenchymal stromal cells (MSC) against the background of short TB chemotherapy regimens.

Purpose. To evaluate the efficacy of BMCP based on autologous MSCs in patients with DR-TB on the basis of short chemotherapy regimens.

Materials and methods. The study included 32 patients aged 20–60 years with DR-TB who were treated at the state institution "Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis" in the period from 2021 to 2023. On the background of antituberculosis treatment with short chemotherapy regimens, patients of the main study group with DR-TB (16 people) underwent bone marrow sampling and subsequent intravenous administration of BMSCs based on autologous MSCs.

Results. BMSCs containing $104.0 (30-160) \times 10^6$ MSCs were obtained from $253.81 \pm 32.96 \times 10^6$ mononuclear cells isolated from 65.5 (30–94) ml of bone marrow and subsequent expansion of MSCs in vitro for 21–44 days. The dose of cells prepared for injection was $1.53 (0.52-3.14) \times 10^6$ MSCs per kilogram of patient weight. Monitoring of tuberculosis treatment showed that patients in the main study group tolerated chemotherapy better: on average, there were 3.9 adverse events (AEs) per patient in the control group, compared to only 2.4 in the main study group, $p=0.01$. A similar picture was found when comparing episodes of AEs and episodes of mild AEs in the main and control groups: 3.0 and 5.6 ($p>0.1$); 2.1 and 3.4 ($p>0.1$), respectively. Severe AEs was significantly less frequent in the main study group: 0.1 in the main group and 0.6 in the control group ($p<0.001$). The proportion of sputum conversion by culture after 1 month of TB treatment was significantly higher in the main study group (88% and 63%, $p<0.001$). The patients in the main study group also showed faster positive radiological dynamics: reduction of nodule size and infiltration after 3 months – 75% and 50% ($p<0.001$).

Conclusion. Our results show high efficacy and safety of BMCP based on autologous MSCs in patients with DR-TB on the basis of short chemotherapy regimens.

Keywords: drug-resistant pulmonary tuberculosis, biomedical cell product, autologous mesenchymal stromal cells

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) обусловлена отрицательным влиянием на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Беларуси: неудовлетворительными результатами лечения, высокой заболеваемостью и смертностью [1]. За последние десять лет первичная заболеваемость активным туберкулезом в Республике Беларусь уменьшилась почти в 2 раза, а смертность по данной причине сократилась на 65%. Но, несмотря на это, продолжается неуклонный рост удельного веса пациентов с ЛУ-ТБ в структуре заболевших [2]. Существует ряд трудностей в организации лечения пациентов с ЛУ-ТБ, а недостаточная эффективность проводимой химиотерапии приводит к сохраняющимся высоким рискам инфицирования для окружающих лиц [3]. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала рекомендации по применению коротких режимов для лечения пациентов с ЛУ-ТБ [4]. В настоящее время продолжают многоцентровые исследования с применением более коротких схем лечения, с использованием новых противотуберкулезных лекарственных средств (бедаквилин, деламамид, претоманид). Постоянно продолжаются поиски новых патогенетических методов лечения пациентов с ЛУ-ТБ. Одним из таких перспективных направлений является внутривенное введение биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе аутологичных мезенхимальных стромальных клеток (МСК).

При воздействии БМКП происходит восстановление популяции стромальных клеток в различных органах, в том числе и в легких [5]. Аутологичные МСК являются источником цитокинов и ростовых факторов, которые участвуют в регуляции иммунного ответа [6, 7]. Применение БМКП на основе аутологичных МСК для различных клинических целей показало безопасность и эффективность клеточного продукта для пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку эффективности применения БМКП на основе аутологичных МСК у пациентов с ЛУ-ТБ легких, находящихся на коротких режимах химиотерапии туберкулеза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное проспективное нерандомизированное исследование было включено 16 пациентов с ЛУ-ТБ основной группы исследования и 16 пациентов группы сравнения, находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» с 2021 по 2023 г.

Критериями включения в исследование являлись: выделение пациентом микобактерий туберкулеза, устойчивых как минимум к рифампицину; возраст от 18 до 65 лет; добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании; способность пациента сотрудничать с врачом-исследователем, соблюдать его предписания. Критерии исключения из исследования: возраст до 18 и свыше 65 лет; ВИЧ-инфекция; беременность и лактация; тяжелые острые и хронические сопутствующие заболевания; аутоиммунные и аллергические заболевания в фазе обострения; алкоголизм или наркомания у пациента; применение в период исследования иммуномодулирующих препаратов; отказ пациента от участия в исследовании.

У всех пациентов основной группы исследования и группы сравнения на момент включения в исследование были проведены следующие клинико-лабораторные исследования: быстрые молекулярно-генетические тесты – GeneXpert и/или LPA, позволяющие определить модель лекарственной чувствительности к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам, бактериологическое и бактериоскопическое исследование мокроты, тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ) на плотных и жидких питательных средах, ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки.

Лечение назначалось Республиканским консилиумом по лечению ЛУ-ТБ на основе модели лекарственной чувствительности. Противотуберкулезное лечение пациенты получали в соответствии с действующим клиническим протоколом и рекомендациями ВОЗ. Перед участием в исследовании пациенты подписывали информированное согласие.

Все пациенты основной группы исследования и группы сравнения получали лечение по следующей схеме: 9 месяцев левофлоксацин, бедаквилин, линезолид, клофазимин, циклосерин (11 пациентов) или 6 месяцев бедаквилин, линезолид, претоманид, моксифлоксацин/клофазимин (21 пациент). На фоне противотуберкулезного лечения пациентам основной группы проводилось введение БМКП «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека» ТУ ВУ 600395123.001-2014 на основе

аутологичных МСК. Характеристика пациентов, включенных в основную группу и группу сравнения, представлена в табл. 1.

Для получения аутологичных МСК проводили пункцию костного мозга в объеме 60–80 мл под местной анестезией. МСК экспандировали на протяжении 2–3 пассажей для получения эффективного количества МСК с клеточностью не менее $1 \times 10^6/\text{кг}$ на килограмм веса пациента. Клетки дважды отмывали в NaCl, концентрировали и переносили в шприц в 0,9%-ном растворе NaCl в объеме 20 мл для введения пациенту. Аутологичные МСК были идентифицированы на проточном цитофлуориметре на наличие поверхностных маркеров CD73, CD90, CD105, характерных для МСК.

Таблица 1
Исходные демографические и клинические характеристики пациентов с ЛУ-ТБ основной (n=16) и контрольной групп (n=16) исследования, 2021–2023 гг., Беларусь
Table 1
Baseline demographic and clinical characteristics of DR-TB patients in the main (n=16) and control (n=16) study groups, 2021–2023, Belarus

Характеристики		Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
А. Демографические характеристики			
Возраст в годах, средний; СО		39; 11,7	38; 7,2
Пол	Мужской	8 (50)	8 (50)
	Женский	8 (50)	8 (50)
Тип проживания	Городской	12 (75)	10 (63)
	Сельский	4 (25)	6 (37)
Образование	Высшее	6 (38)	4 (25)
	Среднее специальное	6 (38)	7 (44)
	Среднее	4 (24)	5 (31)
Работа	Да	8 (50)	7 (44)
	Нет	8 (50)	9 (56)
Неработающие	Декретный отпуск	2 (23)	1 (6)
	Инвалидность	0 (27)	1 (6)
	Студенты	1 (17)	2 (12)
	Не работают	3 (33)	5 (31)
Курение	Да	7 (44)	8 (50)
	Нет	9 (56)	8 (50)
В. Клинические характеристики			
Сопутствующие заболевания	Да	8 (50)	8 (50)
	Нет	8 (50)	8 (50)
Жалобы при поступлении	Да		
	Нет		
История лечения ТБ	Впервые выявленный	14 (87)	12 (75)
	Ранее леченный	2 (23)	4 (25)
Бактериологическое подтверждение	Да	16 (100)	16 (100)
	Нет	0 (0)	0 (0)
Результат исходной микроскопии мазка	Положительный	3 (19)	4 (25)
	Отрицательный	13 (81)	12 (75)



Окончание таблицы 1

Результат исходной культуры	Положительный	16 (100)	16 (100)
	Отрицательный	0 (0)	0 (0)
Тип лекарственной устойчивости	МЛУ	8 (50)	8 (50)
	МЛУ + фторхинолоны	8 (50)	8 (50)
Локализация ТБ	Легочный	16 (100)	16 (100)
	Внелегочный	0 (0)	0 (0)
Объем поражения легких	Двусторонний	7 (44)	9 (56)
	Односторонний	9 (56)	7 (44)
Наличие полостей распада	Да	4 (25)	4 (25)
	Нет	12 (75)	12 (75)
Длительность схем лечения ЛУ-ТБ	9 месяцев	6 (37)	5 (31)
	6 месяцев	10 (63)	11 (69)

Примечание: СО – стандартное отклонение.

Обязательным требованием являлось исследование культуры МСК на стерильность по всему спектру бактериальной и вирусной контаминации. БМКП вводили пациенту внутривенно в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6 и включала методы описательной статистики. Достоверность различий между независимыми группами оценивали с помощью метода непараметрического анализа (критерия хи-квадрат).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный БМКП МСК создавался для каждого пациента индивидуально. Всего было создано 16 БМКП МСК из костного мозга пациентов. Пять БМКП МСК были получены при культивировании клеток в присутствии эмбриональной телячьей сыворотки, а для получения 11 БМКП экспансию клеток проводили в присутствии лизата тромбоцитов. Основные характеристики динамики роста МСК in vitro, полученных из костного мозга 16 пациентов с МЛУ-ТБ, приведены в табл. 2.

Таким образом, БМКП, содержащие $104,0 (30-160) \times 10^6$ МСК, были получены из $253,81 \pm 32,96 \times 10^6$ моноклеарных клеток, выделенных из 65,5 (30–94) мл костного мозга, и последующей экспансии МСК in vitro в течение 21–44 суток. Доза клеток, подготовленных для введения, составляла $1,53 (0,52-3,14) \times 10^6$ МСК на килограмм веса пациента. Определено количество жизнеспособных (ЖСП) клеток перед введением пациенту (табл. 3).

Все БМКП МСК содержали более 96% жизнеспособных клеток и для 93% из них уровень экспрессии всех маркеров МСК (CD90, CD73 и CD105) был выше 96%. При этом содержание гемопоэтических клеток во всех БМКП, кроме БМКП МСК пациента Л.Е.М. (5%), было менее 2,0%.

Ответ на противотуберкулезное лечение оценивался ежемесячно путем проведения микроскопии мазка, посева мокроты на плотные питательные среды и клинического обследования. Рентгенография органов грудной клетки выполнялась каждые три месяца во время интенсивной фазы и каждые шесть месяцев во время фазы продолжения. Анализы крови проводились ежемесячно для диагностики и

Таблица 2
Параметры получения in vitro БМКП пациентов с ЛУ-ТБ
Table 2
Parameters of in vitro preparation of BMCP from DR-TB patients

№ паци- ента	Объем КМ, мл	МНК, ×10 ⁶	Дни до 1 пассажа	МСК в основ- ной культуре, ×10 ⁶	Срок экс- пансии, дни	МСК на выходе, ×10 ⁶	МСК, ×10 ⁶ /кг
1	66	200	14	9	29	80	0,96
2	65	284	18	8,8	25	67	0,87
3	80	306	15	14	30	108	2,0
4	45	130	14	5,4	27	150	2,0
5	30	105	15	7,5	29	160	2,75
6	75	270	17	6	34	30	0,53
7	75	456	11	12,1	21	112	2
8	60	150	14	5	26	102	1,46
9	62	250	14	6	30	101	1,74
10	60	165	15	8,5	29	70	1,1
11	94	528	13	5,7	24	84	1,2
12	80	83	13	2,1	44	79	1,58
13	90	420	11	13,3	23	165	2,4
14	65	150	15	10	31	110	1,49
15	85	360	13	8	29	106	1,0
16	79	209	13	14,2	21	160	3,1

Примечания: КМ – костный мозг, МНК – мононуклеарные клетки.

своевременного лечения нежелательных явлений (НЯ), включая электролитные нарушения, анемию, тромбоцитопению, лейкопению, тесты функции печени и почек. Все пациенты основной и контрольной групп успешно закончили химиотерапию.

Таблица 3
Показатели иммунофенотипа и жизнеспособности клеток в БМКП пациентов с ЛУ-ТБ
Table 3
Immunophenotype and cell viability parameters in a BMCP of DR-TB patients

№ БМКП	ЖСП (%)	Иммунофенотип клеток в образце (%)				
		CD90+ (%)	CD73+ (%)	CD105+ (%)	CD45+/CD14+/CD34+ (%)	HLA-DR (%)
1	99	НО	НО	НО	НО	НО
2	100	97,2	97,7	96,3	1,9	1,0
3	96	98	97,6	98,2	1,7	0,8
4	99	99,5	99,3	99,9	1,1	0,4
5	100	99,9	99,2	99,9	0,5	0,2
6	100	97	86	99,3	5	НО
7	100	99,7	99,5	100	0,16	0,3
8	98	99,8	97	100	0,5	0,3
9	100	96,0	98,6	98,5	2,0	1,2
10	97	99,2	99,5	96,7	1,4	1,0
11	100	99,2	100	99,5	0,4	0,4
12	100	99,6	99,6	97,4	1,9	1,1
13	98	97,6	99,9	97,47	2,0	2,0
14	97	94,7	99,9	99,4	0,2	0,1
15	100	98,1	99,7	96,4	2,2	1,2
16	99	99,3	100	99,9	1,1	0,9

Примечания: НО – данные не определены, ЖСП – жизнеспособность клеток.



На протяжении всего курса противотуберкулезного лечения проводился мониторинг НЯ в соответствии с общими терминологическими критериями НЯ (версия 4.0) (CTCAEv4) [8]. Основные гематологические, желудочно-кишечные, кардиологические, болевые, неврологические НЯ представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в основной группе исследования чаще всего встречалась диарея (у 6 пациентов); в контрольной группе – диарея (11 эпизодов у 7 человек) и удлинение интервала QTcF (10 эпизодов у 6 человек). Метаболические/лабораторные НЯ представлены в табл. 5.

Как в основной, так и в контрольной группе чаще всего встречалась нефропатия. На втором месте по частоте было повышение печеночных трансаминаз. Остальные регистрируемые НЯ при приеме противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП) также регистрировались чаще у пациентов, не получивших БМКП в качестве адъювантной терапии.

Сравнительная характеристика побочных эффектов пациентов обеих групп представлена в табл. 6.

На одного пациента в контрольной группе исследования за период наблюдения приходилось в среднем 3,9 НЯ, тогда как в основной группе исследования только 2,4, $p=0,01$. Похожая картина наблюдалась и при сравнении эпизодов НЯ и эпизодов

Таблица 4
НЯ при приеме противотуберкулезных лекарственных препаратов у пациентов с ЛУ-ТБ в течение лечения: гематологические, желудочно-кишечные, кардиологические, болевые, неврологические
Table 4
Adverse events in DR-TB patients during treatment: haematological, gastrointestinal, cardiac, pain, neurological events

Показатель	Анемия	Лейкопения	Тромбоцитопения	Удлинение интервала QTcF	Полинейропатия	Артралгия	Головная боль	Диарея
Группа БМКП (n=16)								
Число пациентов	0	3	2	3	0	2	0	6
Число эпизодов	0	3	2	7	0	2	0	6
1-я степень, легкие	0	3	0	2	0	1	0	4
2-я степень, умеренные	0	0	0	4	0	1	0	2
3-я степень, тяжелые	0	0	0	1	0	0	0	0
4-я степень, крайне тяжелые	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего: число НЯ на одного пациента – 1,0; эпизодов НЯ на одного пациента – 1,3; легкие НЯ – 0,6; умеренные ПЭ – 0,4; тяжелые НЯ – 0,06								
Группа сравнения (n=16)								
Число пациентов	3	4	2	6	2	3	3	7
Число эпизодов	5	7	3	10	2	3	5	11
1-я степень, легкие	3	4	2	4	1	1	4	3
2-я степень, умеренные	2	3	1	4	1	1	1	6
3-я степень, тяжелые	0	0	0	2	0	1	0	2
4-я степень, крайне тяжелые	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего: число НЯ на одного пациента – 1,9; эпизодов НЯ на одного пациента – 2,9; легкие НЯ – 1,4; умеренные НЯ – 3,2; тяжелые НЯ – 0,8								

Таблица 5
НЯ при приеме противотуберкулезных лекарственных препаратов у пациентов с ЛУ-ТБ в течение лечения: метаболические/лабораторные
Table 5
Adverse events in DR-TB patients during treatment: metabolic/laboratory events

Показатель	Повышение АЛТ	Повышение АСТ	Повышение билирубина	Повышение амилазы	Повышение креатинина	Гипокалие-мия	Повышение калия
Группа БМКП (n=16)							
Число пациентов	4	4	1	1	9	0	3
Число эпизодов	6	5	1	1	12	0	3
1-я степень, легкие	4	2	1	1	12	0	3
2-я степень, умеренные	2	2	0	0	0	0	0
3-я степень, тяжелые	0	1	0	0	0	0	0
4-я степень, крайне тяжелые	0	0	0	0	0	0	0
Всего: число НЯ на одного пациента – 1,4; эпизодов НЯ на одного пациента – 1,8; легкие НЯ – 1,4; умеренные НЯ – 0,3; тяжелые НЯ – 0,06							
Группа сравнения (n=16)							
Число пациентов	6	7	2	2	10	2	4
Число эпизодов	8	9	3	2	14	3	4
1-я степень, легкие	4	5	2	1	13	3	4
2-я степень, умеренные	2	2	1	1	1	0	0
3-я степень, тяжелые	2	2	0	0	0	0	0
4-я степень, крайне тяжелые	0	0	0	0	0	0	0
Всего: число НЯ на одного пациента – 2,1; эпизодов НЯ на одного пациента – 2,7; легкие НЯ – 2,0; умеренные НЯ – 0,4; тяжелые НЯ – 0,3							

легких НЯ: 3,0 в основной и 5,6 в контрольной группе ($p>0,1$); 2,1 и 3,4 ($p>0,1$) соответственно. Тяжелые НЯ встречались достоверно реже в основной группе исследования: 0,1 и 0,6 ($p<0,001$) соответственно. НЯ крайней степени тяжести не были зарегистрированы у пациентов, вошедших в данное исследование. Пациенты основной группы в период наблюдения имели достоверно меньше НЯ при приеме ПТЛП по сравнению с группой сравнения.

Таблица 6
Сравнение НЯ при приеме противотуберкулезных лекарственных препаратов у пациентов с ЛУ-ТБ основной и контрольной групп исследования
Table 6
Comparison of adverse events in DR-TB patients in the main and control groups of the study

Показатель	Основная группа (n=16)	Группа сравнения (n=16)	Достоверность различий (p)
Число НЯ на одного пациента	2,3	4,0	$p=0,01$
Число эпизодов НЯ на одного пациента	3,0	5,6	$p=0,41$
Легкие НЯ на одного пациента	2,1	3,4	$p=0,63$
Умеренные НЯ на одного пациента	0,7	1,6	$p=0,31$
Тяжелые НЯ на одного пациента	0,1	0,6	$p<0,001$



Рентгенограммы грудной клетки оценивали по балльной системе, специально разработанной Ralph A. et. al. для рентгенологического мониторингов пациентов с туберкулезом легких [9]. В соответствии с методикой регистрировали патологические изменения на рентгенограмме: консолидация легочной ткани (очаговая, инфильтративная), узелковые и милиарные изменения, распад легочной ткани и каверны, фиброз, плевральный выпот; далее общий рентгенологический балл (R-балл) рассчитывали по формуле:

$$R\text{-балл} = \text{доля всего пораженного легкого (\%)} + 40 \text{ при наличии полости.}$$

Оценку рентгенограмм по балльной системе выполняли до введения БМКП или в начале химиотерапии (в группе контроля) и далее на момент завершения противотуберкулезного лечения. Рассчитывали изменение балла как в абсолютном, так и в относительном (%) значении.

Динамика рентгенологической картины после химиотерапии, оцениваемая по балльной системе, представлена в табл. 7.

Из табл. 7 видно, что рентгенологические улучшения в процессе лечения были свойственны пациентам обеих групп. Рентгенологический балл достоверно снижался у пациентов, получивших БМКП: 23 (15; 55) и 10 (5; 30), $p=0,001$. В контрольной группе также наблюдалось снижение рентгенологического балла: 33 (15; 70) и 23 (10; 60), $p=0,12$. Пропорция пациентов, улучшивших рентгенограмму за период противотуберкулезного лечения, была достоверно выше в основной группе – 100% и 75%, $p<0,001$. Степень улучшения рентгенограмм, оцениваемая по абсолютному снижению рентгенологического балла, была также выше, хотя и не достоверно,

Таблица 7
Рентгенологическая динамика пациентов с ЛУ-ТБ основной и контрольной групп исследования
Table 7
Radiological dynamics of patients with DR-TB in the main and control groups of the study

Показатель	Основная группа, n=16	Контрольная группа, n=16	p-value
На начало лечения, R ₀ Me (25; 75)	23 (15; 55)	33 (15; 70)	p=0,12
На завершение лечения, R ₆₋₉ Me (25; 75)	10 (5; 30)	23 (10; 60)	p=0,1
	p=0,001	p=0,12	
Число пациентов с улучшением рентгенограммы, абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	OR (95% ДИ) 1,32 (0,922–1,889) p<0,001
	16/16 (100%)	12/16 (75%)	
Степень улучшения рентгенограммы			
Абсолютное: (R ₀ – R ₆₋₉), Me (25; 75)	13 (5; 30)	8 (5; 25)	p=0,25
Относительное: 100 – 100 R ₆ /R ₀ (%) Me (25; 75)	50 (25; 75)	24 (14; 43)	p<0,001

Примечания: OR (CI 95%) – odd ratio (95% confidence interval); R_0 – рентгенологический балл до начала противотуберкулезного лечения; R_{6-9} – рентгенологический балл после 6–9 месяцев химиотерапии.

Таблица 8
Результаты лечения пациентов с ЛУ-ТБ основной и контрольной групп исследования
Table 8
Treatment outcomes of DR-TB patients in the main and control groups of the study

Показатель	Основная группа исследования, n (%)	Группа сравнения, n (%)	Достоверность различий (p)
Конверсия мокроты			
Посев			
1 мес. лечения	14/16 (88%)	10/20 (63%)	p<0,001
2 мес. лечения	2/16 (12%)	3/16 (19%)	p=0,17
3 мес. лечения	–	2/16 (12%)	
На завершение лечения	16/16 (100%)	15/16 (94%)	p=0,01
Рентгенологическая динамика			
3 мес. лечения	12 (75%)	8 (50%)	p<0,001
В завершении лечения	16 (100%)	12 (75%)	p<0,001

у пациентов основной группы: 13 (5; 30) и 8 (5; 25), p=0,25. И наконец, степень улучшения, оцениваемая в процентах от начального рентгенологического балла, была достоверно лучше в основной группе исследования: 50 (25; 75) и 24 (14; 43) соответственно, p<0,001 (табл. 7).

Пропорция конверсии мокроты методом посева через 1 месяц противотуберкулезного лечения была достоверно выше в основной группе исследования (88% и 63%, p<0,001). У пациентов основной группы исследования наблюдалась также ускоренная положительная рентгенологическая динамика: уменьшение размеров очагов и инфильтрации через 3 месяца – 75% и 50% (p<0,001) соответственно; и в завершении противотуберкулезного лечения – 100% и 75% (p<0,001) соответственно (табл. 8).

Ни у одного из пациентов не было отмечено НЯ при введении БМКП на основе аутологичных МСК, что подтверждает безопасность метода комбинированного лечения пациентов с ЛУ-ТБ легких с использованием коротких режимов химиотерапии.

Необходимо отметить, что на момент окончания I квартала 2024 г. у всех пациентов, успешно излечившихся от ТБ с применением аутологичных МСК, рецидивов туберкулезного процесса зарегистрировано не было.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый метод лечения обладает следующими преимуществами: уменьшением времени абациллирования, ускоренным темпом инволюции инфильтративно-деструктивных изменений в легочной ткани, снижением количества нежелательных явлений при приеме ПТЛП, повышением эффективности лечения пациентов с ЛУ-ТБ. Наши результаты показывают высокую эффективность применения БМКП на основе аутологичных МСК у пациентов с ЛУ-ТБ на фоне коротких режимов химиотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2023>.
2. Kralko V.Ya., Klimuk D.A., Gurevich G.L., Skryagin E.M., Dubrovsky A.S. (2017) *Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. Proceedings of the international scientific and practical conference "New approaches to the diagnosis and treatment of tuberculosis"*, Minsk, December 11–12, 2017, pp. 10–16.
3. Gurevich G.L., Skryagina E.M., Kalechits O.M., Astrovko A.P., Kralko V.Ya., Klimuk D.A., Belko A.F., Bobrukevich E.L. (2018). *Tuberculosis in Belarus: from epidemic to controlled, controlled infection. Collection of scientific works of the first congress of phthisiatricians and pulmonologists of the Republic of Belarus "Modern directions in the development of respiratory medicine and phthisiology"*, Minsk, May 17–18, 2018, pp. 77–83. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. World Health Organization. ISBN 9789241549639.
4. Rankin S. (2012) Mesenchymal stem cells. *S. Thorax*, vol. 67, no 6, pp. 565–566.
5. Korbiling M., Estrov Z. (2003) Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept. *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, pp. 570–582.
6. Moravej A., Kouhpayeh A., Geramizadeh B. et al. (2019) The Effect of Mesenchymal Stem Cells on the Expression of IDO and Qa2 Molecules in Dendritic Cells. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, vol. 9, no 1, pp. 56–63. doi: 10.15171/apb.2019.007
7. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
8. Ralph A., Ardian M., Wiguna A., Maguire G., Becker N., et al. (2010) A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax*, vol. 65, pp. 863e869. doi: 10.1136/thx.2010.136242.