

В РНПЦ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ РАЗРАБОТАЛИ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ СТЕНОЗОВ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТЕВЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРОВОДИЛИСЬ НА БАЗЕ РНПЦ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ СОВМЕСТНО С СОТРУДНИКАМИ КАФЕДРЫ БЕЛМАПО.

Ирина Янушкевич, «МВ».

КЛЕТКИ ПОЛОСТИ НОСА ПРОТИВ СТЕНОЗА

СЕРЬЕЗНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Как отметила заведующая лабораторией иммунологии и клеточной биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси Наталья Антоневиц, стенозы трахеи и гортани представляют собой серьезную проблему для современной медицины. Если процесс хронический, то сопровождается тяжелыми последствиями, в том числе развитием дыхательной недостаточности, нарастанием гипоксии в организме. Это в свою очередь приводит к компенсаторной тахикардии, артериальной гипертензии. Такие пациенты часто болеют трахеитами, бронхитами и пневмониями. Также наблюдается ухудшение сна, когнитивных функций, резко снижается качество жизни. Многие получают инвалидность.

— По данным наших коллег из РНПЦ оториноларингологии, ведущими причинами развития стенозов являются медицинские вмешательства. Прежде всего интубация, трахеостомия и операции на органах шеи и гортани, — рассказала Наталья Антоневиц. — Второе место занимают немедицинские травмы — бытовые, дорожно-транспортные, ожоги. Также могут приводить к развитию стенозов

трахеи и гортани воспалительные заболевания. Причем по этим показателям Беларусь не уникальна — схожие данные получили исследователи из других стран.

СКЛОННОСТЬ К РЕЦИДИВАМ

Основная проблема, с которой сталкиваются специалисты, восстанавливающие просвет трахеи и гортани, — рецидивирование заболевания. Процесс сопровождается формированием рубца, что приводит к повторному сужению за счет стягивания анатомических структур. Это состояние очень сложно поддается лечению (в Беларуси оно ежегодно требуется примерно 50 пациентам).

— Сегодня используется несколько подходов в лечении таких тяжелых состояний. Если пациент дышит самостоятельно и у него нет серьезных сопутствующих патологий, применяется радикальная одноэтапная резекция. Затем части гортани и трахеи состыковываются — и формируется анастомоз, — отметила Наталья Антоневиц. — Когда пациенты канюленосители, данный метод не подходит. Проводится поэтапное лечение — обычно длится

от двух месяцев до полугода. Хирургическим методом удаляют наросты рубцы, рубцовую ткань и ставят так называемый стент. Само лечение может занимать до пяти лет, потому что есть склонность к рецидивам. Хирургическое лечение сопровождается медикаментозной терапией с использованием антибактериальных и противовоспалительных средств.

Недостатки существующих методов в том, что они длительные, инвазивные (лечение проходит под общим наркозом) и дорогостоящие.

ЧТО ПОКАЗАЛ ЭКСПЕРИМЕНТ?

Одним из перспективных направлений лечения стенозов трахеи и гортани может стать клеточная терапия для нормализации эпителизации и восстановления просвета. Она может дополнить уже существующие методы.

— В нашем исследовании использовались мезенхимальные стволовые клетки обонятельной выстилки. Данная популяция располагается в носовых ходах. Ее преимуществом является прежде всего доступность тканевого источника. Забор можно проводить под местной анестезией

в амбулаторных условиях, — пояснила Наталья Антоневиц. — Процедура атравматична и безопасна для пациентов. И, как показали исследования, ткань может забираться у доноров любого возраста и пола. Функциональные свойства схожи с мезенхимальными клетками из других источников — широкий спектр иммуномодулирующей активности, содействие заживлению за счет снижения местного воспаления.

Доклинический этап проходил в рамках союзной программы «Стволовые клетки». Эксперименты выполнялись на собаках, были созданы даже модели частичных поврежденных эпителиального покрова без возможности спонтанного заживления. Через месяц после формирования дефекта проводилась ксенотрансплантация с использованием клеток человека.

При оценке контрольных участков, где трансплантация не выполнялась, наблюдался выраженный язвенный дефект. Участок оставался дезэпителизированным, или появлялась клеточная метаплазия. На остальных эпителизация проходила по всей зоне дефекта. Воспалительная реакция была незначительной и умеренно выраженной, что свидетельствовало о терапевтическом эффекте.

СЛЕДУЮЩИМ ЭТАПОМ СТАЛИ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ, которые проводились в течение 2017–2018 годов В РАМКАХ ПОДПРОГРАММЫ «ИННОВАЦИОННЫЕ BIOTECHNOLOGIES».

Научными руководителями выступили доцент кафедры оториноларингологии БелМАПО Валерий Чекан и нынешний директор Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси Андрей Гончаров.

— Для получения первичной клеточной культуры использовался метод эксплантов: биоптат слизистой измельчали и помещали во флаконы для адгезии. Срок получения первичной культуры довольно длительный — 3–4 недели. Но, учитывая, что биоптат очень мал по размерам, использовать коллагеназу и другие ферменты для получения клеточной суспензии было невозможно из-за высокой вероятности потери клеточного материала, — поясняет Наталья Георгиевна.

Стандартное накопление биомассы клеток длится 2 недели. Если пациент сразу не поступал на операцию, клетки криоконсервировали, чтобы затем можно было восстановить

и накопить биомассу. Единичная доза для пациентов — 20 млн клеток на 2–3 см дефекта. При этом на всех этапах проводился контроль на соответствие критериям качества.

— В основную группу для проведения исследования входили семь пациентов РНПЦ оториноларингологии; 15 человек составила группа сравнения. Ведущей причиной формирования стенозов являлись медицинские травмы. Люди получали длительное лечение, переносили немало хирургических вмешательств под наркозом, в одном случае пациентке даже выполнили 14 операций, поскольку развивались рецидивы, — рассказала специалист. — Пяти пациентам из семи провели однократную трансплантацию, а двум — двукратную: у одной женщины была плохая переносимость стента, а мужчине трансплантацию провели дважды из-за поэтапного лечения — сначала отдела гортани, а затем верхнего отдела трахеи. К слову, для всех пациентов мы криоконсервировали биомассу, чтобы при необходимости провести процедуру повторно. Доза же в каждом случае зависела от протяженности стеноза.

При оценке безопасности клеточной терапии в краткосрочном периоде не было выявлено каких-либо реакций. У пациентов отсутствовали зуд, отечность, повышенная

температура тела, аллергические реакции и развитие иммуносупрессии. Кстати, иммунный статус у каждого исследовался до и после проведения клеточной терапии. По итогу достоверных различий не было выявлено ни по одному показателю. Но самое главное, что после проведения трансплантации на месте установки трахеостомы не появилось никаких выростов.

У трех из семи пациентов она закрылась самопроизвольно. Еще трем провели пластику, а один до сих пор является канюленосителем из-за тяжелых сопутствующих заболеваний. При этом все наблюдаются амбулаторно. Признаков нарастающей дыхательной недостаточности и гранулирования ни у кого нет. Так что полученные данные свидетельствуют о безопасности, хорошей переносимости и клинической эффективности разработанного метода.

Результаты исследования позволили утвердить инструкцию по применению, в которой изложен данный метод лечения. Сейчас в РНПЦ оториноларингологии планируют приступить к ее внедрению. Единственная проблема — длительная регистрация клеточного продукта. При этом среди пациентов есть спрос на проведение трансплантации мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки, у некоторых клетки уже заморожены.