

Как развивать клеточную терапию?



Михаил Потапнев, заведующий отделом клеточных биотехнологий РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, главный внештатный специалист Минздрава по клеточным биотехнологиям, доктор мед. наук, профессор

Масштабировать за счет госзаказа

« В Беларуси исследования в области клеточных биотехнологий начались с 2006 года, а в 2010-м стали формироваться основные направления применения новых методов лечения. В 2014-м оказание медицинской помощи с использованием биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) было закреплено законодательно.

На данный момент клеточные технологии в нашей стране развиваются в двух направлениях — использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и иммунотерапия онкологических заболеваний.

В ходе исследований и клинического применения мы выяснили, что аутологичные (собственные) и аллогенные (донорские) МСК действительно безопасны, способны гасить воспалительные процессы и мобилизовывать потенциал собственных стволовых клеток пациента. Но пока мы не рассматриваем клеточные технологии как самостоятельный метод лечения, это дополнение к базовой терапии.

В настоящее время Минздравом утверждены инструкции по применению около

45 методов, продемонстрировавших эффективность и безопасность. По ориентировочным подсчетам, около 750 пациентов получили клеточную терапию, около 50 % из них имели долгосрочный (более года) положительный клинический эффект.

Среди медицинских учреждений сегодня три РНПЦ производят БМКП и имеют лицензию на их применение в клинической практике.

Проблемы и решения. Надо понимать, что пока мы в начале пути развития клеточной терапии — на 1–2-й стадии клинических испытаний. В широкую практику, как правило, наработки идут после 10 лет исследований. Мы только подходим к этому рубежу. Тем не менее уже необходимо ставить вопросы масштабирования и расширения применения новых методов, поскольку оценочная потребность в них велика. РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий как производитель БМКП согласовывает с Минздравом на 2020 год заготовку клеточных продуктов для некоторых категорий пациентов

в рамках госзаказа. К примеру, определенный РНПЦ сообщает нам, что планирует применить клеточную терапию для 20 пациентов, мы закладываем сумму на производство нужного количества БМКП в план своей продукции и согласовываем эту заявку с Минздравом.

Широкое применение клеточных технологий сдерживает их стоимость (производство БМКП обходится в 1–4 тысячи рублей) и ограниченные мощности клеточных лабораторий. Поэтому на данном этапе мы очень тщательно отбираем пациентов, которым эта технология точно поможет.

По классификации FDA (Управление по надзору за пищевыми продуктами и медикаментами США) определены показания для применения МСК: после трансплантации костного мозга для профилактики реакции «трансплантат против хозяина»; боковой амиотрофический склероз; рассеянный склероз; патологии недоношенных детей. В Беларуси во всех этих сферах осваивается лечение клетками.

Четко определить нуждающихся и открывать спецотделения

« Пока по каждой патологии у нас всего 10–30 наблюдений, то есть идет первая фаза исследований. Что значит переход к следующим фазам? Приведу пример: для разработки метода клеточной терапии в гематологии понадобилось 60 лет, чтобы доказать эффективность и безопасность. Поэтому клеточные технологии на сегодняшний день не панацея.

Наш РНПЦ работает в этой теме около 7 лет, мы серьезно изучили вопрос и обнаружили, что пока нет адекватных методов доставки МСК в головной мозг. При внутривенном введении в него попадает 0,2 % клеток. Такой же ничтожный эффект при внутриартериальной инъекции, а эндолумбальное введение вообще фикция. Непосредственное введение клеток в головной мозг вызовет его незначительную травму — и весь потенциал МСК уйдет на устранение повреждения.

На данный момент в Институте физиологии НАН разработан перспективный периневральный способ доставки МСК в головной мозг. Однако неверно думать, что стволовая клетка встанет на место нейрона, вырастит полутораметровый аксон, который присоединится к мышечным

Юрий Шанько, заместитель директора по научной работе РНПЦ неврологии и нейрохирургии, член-корреспондент НАН Беларуси, доктор мед. наук, профессор



волокон или чему-то другому, и начнет работать. Да, МСК могут дифференцироваться в нейроны, но не способны создавать адекватные синапсы и вступать в связь с другими нервными клетками. К этому мы еще не скоро придем.

Пока МСК показывают эффект только при остром очаговом поражении головного мозга (инфаркте, черепно-мозговой травме и пр.), которое приводит к повреждению клеток, накоплению токсичных продуктов в прилежащих отделах и их вторичному поражению. Для восстановления

функций этих отделов мозга мы можем использовать определенные свойства МСК.

Но здесь принципиальное значение имеет фактор времени. Наши исследования показали: если у пациента в состоянии комы взять биоматериал на третьи-пятые сутки и ввести культивированные стволовые клетки через 2 недели, то после 1–2 введенных он приходит в сознание. Без этого человек мог длительно оставаться в коме и выйти в вегетативное состояние. Также при инъекции МСК у пациентов отмечается улучшение

показателей восстановления и выживаемости. Как правило, после перенесенного инфаркта головного мозга примерно 20–25 % пациентов в первые 6 месяцев умирают от повторного инфаркта. В группе больных, у которых мы применяли клеточную терапию, за полтора года умер только 1 человек старше 70 лет.

Проблемы и решения. Поскольку клеточный материал недолговечен, а время его введения принципиально важно, неврологическая служба уже подошла к идее создания специализированного отделения на 20–30 коек. Организаторы здравоохранения должны подумать, где и как это сделать.

Главная задача сегодня, на мой взгляд, более жесткий отбор пациентов с заболеваниями, при которых клеточные технологии точно помогут, чтобы это не стало профанацией и выкачиванием денег из населения. В Южной Корее, к примеру, людям с острой спинальной травмой тут же пробавают вводить МСК, мол, именно они помогают через пару месяцев встать на ноги. Хотя на самом деле это спинальный шок, который через два месяца самопроизвольно проходит.



Олег Эйсмонт, заместитель директора по научной работе РНПЦ травматологии и ортопедии, доктор мед. наук, доцент

Внести клеточную терапию в перечень платных услуг

« Наш РНПЦ использует клеточные технологии при патологиях опорно-двигательного аппарата более 10 лет. Мы провели исследования по применению аутологичных стволовых клеток для лечения молодых пациентов с небольшими дефектами суставного хряща, а также аллогенных клеток для лечения более возрастных пациентов с артрозами суставов. В Минздраве уже утверждены инструкции по применению этих методов. Но при тяжелых случаях артроза, когда требуется эндопротезирование сустава, эффект от использования МСК незначительный — в основном противовоспалительный.

В настоящее время завершается проект по разработке метода лечения асептического некроза головки бедренной

кости, который может дать хороший эффект в комбинации клеточной и традиционной терапии. Продолжается выполнение проектов по применению МСК при замедленном срастании тел позвонков при повреждениях и заболеваниях позвоночника после хирургического лечения.

Проблемы и решения. Мы видим перспективу за клеточными технологиями в лечении различной патологии суставов. Более активно использовали бы их в клинической практике. У нашего РНПЦ нет собственной лаборатории для производства БМКП, мы вынуждены заказывать клетки у других учреждений. В рамках научных проектов лечение пациентов с применением БМКП финансируется за счет бюджета. Но кто

оплатит его производство в клинической практике? У РНПЦ этих средств нет, пациенты сделать это также не могут, так как им положена бесплатная медицинская помощь. С иностранцами проще: в стоимость их лечения можно включить в том числе затраты на производство БМКП.

А наши граждане пока не могут получить клеточную терапию за деньги, поскольку эта услуга не входит в Перечень платных медицинских услуг, оказываемых госучреждениями здравоохранения (Постановление Совмина от 10.02.2009 № 182). Возможно, для расширения возможностей стоит пересмотреть законодательство и включить определенные виды клеточной терапии в этот перечень.

Сегодня с клеточными технологиями многие связывают надежды на эффективное лечение тяжелых заболеваний — от артроза до рака. Как развивается это направление в нашей стране и когда клеточная терапия станет более доступной для белорусов, обсудили за круглым столом эксперты и пациенты.



Андрей Гончаров, директор Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, кандидат мед. наук, доцент

Наращивать инфраструктуру и готовить кадры

«В институте мы не только проводим научные исследования по использованию МСК и дендритных клеток, но и оказываем помощь пациентам с их применением.

У нас разработаны и зарегистрированы 2 БМКП: мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани и фибробласты дермы. Сейчас заканчивается регистрация лимбальных стволовых клеток для лечения офтальмологических заболеваний и тканевого эквивалента кожи. Приступаем к регистрации дендритных клеток.

В настоящее время в институте начались клинические испытания по лечению системной красной волчанки при помощи аллогенных стволовых клеток.

Дендритные клетки применялись для лечения пациентов с туберкулезом, раком молочной железы, раком поджелудочной железы. Результаты очень обнадеживающие: к примеру, однолетняя выживаемость пациентов с раком поджелудочной железы, которым вводилась вакцина с дендритными клетками, составила 78 %, а без вакцины — только 33 %.

В институте создано отделение регенеративной медицины и клеточной терапии, которое находится на полной

самоокупаемости. Мы не являемся организацией здравоохранения и можем оказывать платные услуги белорусским пациентам. За 2019 год заключено 56 договоров с физлицами, в том числе 34 пациента с онкозаболеваниями получают лечение дендритными клетками, 15 проходят лечение артрита крупных и средних суставов с использованием аутологичных стволовых клеток. В отделении с помощью клеточных продуктов мы также лечим трофические язвы и рецессию десны. Один курс лечения дендритными клетками стоит около 6 тысяч рублей, МСК — 2–4 тысячи рублей. Это на порядок меньше, чем за рубежом. Я считаю, что раз пока нет возможности обеспечить лечение клеточными технологиями всем пациентам, нужно дать возможность хотя бы тем, кто может себе это позволить.

Проблемы и решения. Сегодня производством БМКП занимаются только 4 учреждения. Этого недостаточно. Необходимо задуматься о расширении сети лабораторий клеточных технологий, готовить для них кадры и одновременно работать с врачами, которые пока мало знают про эти методы.

К примеру, если мы захотим сегодня внедрить в клиническую практику лечение только рака поджелудочной железы с помощью дендритных клеток, показавшее хорошие результаты, то мощностей имеющихся в стране лабораторий не хватит, чтобы обеспечить всех пациентов с этой патологией. На мой взгляд, такие лаборатории нужны как минимум в каждом областном центре, а в будущем в каждой крупной клинике.

Чтобы производить больше БМКП, потребуется больше сотрудников, которые владеют этими методами. А подготовить их не так просто. В нашем институте, к примеру, только 6 человек, включая меня, владеют полным циклом производства БМКП. Это совсем немного.

Кроме того, мы столкнулись с тем, что в клиниках не знают, как применять клеточные продукты, и в принципе не умеют работать с этими технологиями. К примеру, неправильно забирали кожный лоскут у пациентов для получения фибробластов и пр. Это может дискредитировать эффективную клеточную терапию. Поэтому нужно решать вопрос с обучением кадров.

Разрешить использование генно-модифицированных клеток



Михаил Белевцев, заместитель директора по научной работе РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, кандидат биол. наук

«Уже очевидно, что возможности химиотерапии практически исчерпаны. Поэтому в мире активно развиваются таргетная терапия и клеточная иммунотерапия. Здесь мы примерно идем в ногу с другими странами. А вот в применении генно-модифицированных клеток существенно отстаем, поскольку в Беларуси эти технологии пока запрещены. К примеру, лечение острого лимфоblastного лейкоза с применением CAR T-клеточной терапии в нашей стране невозможно, хотя уже давно используется во всех крупнейших центрах Германии, США, РФ и показывает высокую эффективность. В настоящий момент идет доработка Закона о здравоохранении, и мы выступаем с инициативой разрешить использование генно-модифицированных клеток в терапевтических целях.

Михаил Потапнев:

«Хочу добавить, что генная терапия в Европе разрешена с 1990 года и дает гарантированный эффект в течение 2 лет. Ученые работают над увеличением этого срока до 5 лет. На данный момент из всех клеточных технологий в 90 % клинических протоколах применяются генно-модифицированные клетки. Это вовсе не означает коренное изменение генома, и бояться метода нет оснований.

Предложения от пациентов

Елена Григорьева, руководитель Партнерства пациентских организаций Беларуси:

«Мы выступаем за то, чтобы качественная медицинская помощь была доступна, чтобы был вариативный подход как для платежеспособных, так и для остро нуждающихся пациентов. Мы будем лоббировать развитие платных медицинских услуг в клеточной терапии, потому что пока иностранцу легче, чем белорусу, получить данный вид помощи. Мы также видим перспективу в том, чтобы белорусские клиники более активно участвовали в международных клинических исследованиях, в том числе в сфере клеточных технологий. Для нас это реальный шанс получить качественное лечение здесь и сейчас.



Михаил Судас, пациент:

«Я бы хотел поддержать мнение о том, что у людей должен быть выбор. Я им воспользовался: вместо эндопротезирования сделал инъекцию стволовых клеток в больное колено с артрозом 4-й степени. Метод безболезненный, быстрый, психологически комфортный — вводятся собственные клетки, которые не могут навредить. Боль ушла, я начал нормально двигаться, увеличиваю физические нагрузки.

Я получил помощь платно в Институте биофизики и клеточной инженерии, но узнал о ней совершенно случайно. Мне хотелось бы, чтобы люди знали, что такие методы существуют, и могли ими воспользоваться. Для этого, соглашусь, нужно развивать инфраструктуру, чтобы подобные лаборатории были в каждой области. Как бывший чиновник скажу, что если поручить это председателям облисполкомов, то найти средства и создать такую лабораторию не составит большого труда. Мне кажется, это будет своевременное вложение в систему здравоохранения.



ЦИФРА. Стоимость лаборатории клеточных технологий с двумя рабочими местами около 100 тысяч долларов. Она позволит обеспечить 250–300 введений БМКП в год.

Открытый вопрос: что делать с протоколами?

Чтобы клеточные технологии стали более доступными для пациентов, необходимо вводить их в клинические протоколы. Возможно ли это сделать сегодня? По мнению Юрия Шанько, закрепление метода в протоколах означает, что данная терапия должна будет использоваться во всех специализированных стационарах для всех граждан за счет бюджета, на что сегодня пока нет ни средств, ни кадров, ни инфраструктуры.

— Даже в областных центрах врачи еще не готовы использовать клеточные технологии, не говоря уже о районных больницах. А Минск

захлебнется, если возьмет на себя всех нуждающихся, — считает эксперт.

По мнению Михаила Потапнева, на данном этапе исходя из реальных возможностей страны нужно четко определить круг пациентов, которым без клеточной терапии не обойтись, и в первую очередь лечение именно этих патологий вводить в протоколы.

— К примеру, это необходимо при фармако-резистентности, когда только применение клеточной терапии оказывает терапевтический эффект, в том числе позволяет частично вернуть чувствительность к лекарственным препаратам.