



## АУТОЛОГИЧНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ -ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ.

Криворучко Н.А.<sup>1</sup>, Туганбекова С.К.<sup>1</sup>, Аскаров М.Б.<sup>1</sup>, Иманбердиева А.М.<sup>1</sup>, Аманбеккызы С.<sup>1</sup>,  
Касымова Ж.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Национальный Научный Медицинский Центр», г. Астана, Казахстан

**Актуальность.** Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с системным иммуно-воспалительным поражением жизненно важных органов и систем, многообразием клинических проявлений, вариантов течения и исходов. Стандартная терапия СКВ чревата тяжелыми осложнениями (вирусных и бактериальных инфекций, остеопорозом с переломами костей, асептический некроз, недостаточность гонад, бесплодие и др.).

Внедрение в клиническую практику быстроразвивающихся инновационных клеточных технологий с применением стволовых клеток костного мозга – центрального органа иммуногенеза, обладающих иммунорегуляторными, противовоспалительными, регенерационными и другими свойствами патогенетически оправдана с целью воздействия на основные звенья патогенеза и течение данной патологии. Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) являются привлекательной мишенью для генной терапии, генетических болезней иммунной и гемопоэтической систем, и для лекарство-резистентных стратегий, в которых гены, ответственные за резистентность к различным хемотерапевтическим агентам, преобразовываются. Стволовые клетки относительно легко получить пункцией костного мозга или мобилизацией с помощью G-CSF в периферическую кровь, и обогатить с помощью анти-CD34 + моноклональных антител. При рациональном лечении и коррекции аутоиммунных заболеваний с использованием технологий выделения клеток-предшественниц кроветворения, т.е гемопоэтических стволовых клетки, удается добиться длительной ремиссии и стабилизации процесса.

**Цель:** оценить эффективность проведения трансплантации аутологичных стволовых клеток (ТАСК) у больных с нефротическим синдромом в рамках Системной красной волчанки (СКВ).

**Материал и методы:** Обследовано 22 пациентов с достоверным диагнозом СКВ с поражением почек, по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1980), в возрасте от 19 до 36 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа - 12 пациентов, которым наряду с общепринятой консервативной терапией проводилась ТАСК, контрольная группа – 10 больных, без проведения ТАСК. Все больные до ТАСК получали консервативную иммуносупрессивную терапию. Продолжительность заболевания и средний возраст пациентов в группах отличались незначительно, в среднем составляя  $5,18 \pm 1,29$ ,  $24,23 \pm 2,84$  лет. Процедура проводился в 2 этапа. Забор костного мозга осуществляли в условиях операционного блока из подвздошной кости пациента. Выделяли мононуклеарную фракцию клеток. С целью выведения клеток из стрессорного состояния и восстановления их биорегуляторной и функциональной активности клетки культивировали в питательной среде DMEM-F12 с добавлением 10% FBS (фетальная бычья сыворотка), факторами роста стволовых клеток и антибиотиком в течение 72 часа. Определение жизнеспособности клеток проводили на камере Горяева путем окрашивания препарированной клеточной суспензии метиленовым синим. Для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток использовали культуру с содержанием живых ГСК больше 75%, после чего суспензию мононуклеарных клеток костного мозга вводили системно (посредством центрального венозного катетера, внутривенно) в среднем  $125-138 \times 10^6$  клеток в 200 мл. 0,9% раствора NaCl. в течение 2,5-3 часов. Во избежание отторжения трансплантата и нежелательной

аллергической реакции перед трансплантацией ГСК системно применяется дексаметазон. Исследование субпопуляции лимфоцитов выполнено с использованием моноклональных антител на проточном цитофлюориметре FACSCalibur фирмы BectonDickinson.

*Рисунок 1 - Смешанная культура*



Лечение стволовыми клетками проводилось по схеме –0-3-6-12 месяцев.

**Результаты исследований:** до проведения сеансов ТАСК 1 и 2 группе антител к двухспиральной ДНК  $98,94 \pm 7,26$  суточная протеинурия составила  $2,96 \pm 0,94$  г/сут, креатинин  $162,4 \pm 9,89$  мкмоль/л, альбумин  $26,3 \pm 5,65$  г\л, скорость клубочковой фильтрации  $62,0 \pm 6,32$  мл/мин/1,73 кв.м. После проведения ТАСК по лабораторным данным в 1-й группе выявлено снижение антител к двухспиральной ДНК- до  $55,92 \pm 11,39$ , суточной протеинурии до 0,31 г/сутки, креатинин до 86,0 мкмоль/л, повышение уровня альбумина сыворотки крови до 46,52, скорость клубочковой фильтрации до 98,56 мл/мин/1,73 кв.м. Состояние пациентов в 1-й группе стабилизировалось, у четверых больных СКВ с нефротическим синдромом на фоне проведения ТАСК купирован нефротический синдром -протеинурия, эритроцитурия до нормальных показателей, следует отметить, что содержание общего белка и альбумина увеличилось на 64% от исходного без возмещения альбумина. В динамике в контрольной группе у 50% пациентов снизилось до 1,24 г/сутки, у 30% сохранились показатели, у 20% отмечалось прогрессирование нефротического синдрома. Улучшению лабораторных данных соответствовали морфологические исследования биопсии почек -в виде увеличения количества гиалинизированных клубочков, формирование капсулы Шумлянского–Боумэна вокруг сосудистых петель, уменьшения воспалительного лимфогистиоцитарного инфильтрата вокруг клубочков, уменьшения количества соединительнотканых волокон сосудистых петель клубочков. В контрольной группе в биопсионном материале почки при гистохимической реакции на Массон–трихром отмечалось увеличение воспалительного лимфогистиоцитарного инфильтрата вокруг клубочков, а также количества соединительнотканых волокон сосудистых петель клубочков.

**Обсуждение и выводы.** Результаты проведенной нами лабораторной оценки эффективности ТАСК при нефротическом синдроме в рамках СКВ, позволяют отметить что уже через 6 месяцев после проведения сеанса приводит к достоверному улучшению лабораторных данных и купирования нефротического синдрома.

В ходе такого лечения достигается длительная ремиссия (более 5 лет). Трансплантация стволовых клеток в данном случае обеспечила купирование прогрессирования патологии, улучшение работы пораженных органов. Этот способ дает последнюю надежду на жизнь тем больным, на которых традиционные методы терапии не действуют.

Снижение активности специфических иммунологических маркеров, а также возможность снижения дозы ГКС-терапии, подтверждает возможные иммуносупрессивные действия стволовых клеток, что определяет целесообразность дальнейшего изучения данного направления.