

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ИНФЛИКСИМАБА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ (ЛЮМИНАЛЬНОЙ) ФОРМЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

Князев О.В.,¹ Конопляников А.Г.,² Каграманова А.В.,¹
Хомерики С.Г.,¹ Фадеева Н.А.,¹ Карпеева А.А.,¹ Орлова Н.В.,¹
Павлов М.В.,¹ Носкова К.К.,¹ Кирова М.В.,¹ Парфенов А.И.¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», г. Москва

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба, г. Обнинск

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение эффективности комбинированного применения мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга и инфликсимаба (ИФЛ) для достижения «глубокой ремиссии» у больных с люминальной формой болезни Крона (БК).
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование вошли 72 пациента в возрасте от 19 до 62 лет (Me=29) с люминальной формой БК. Больные 1-й группы (n=21) получали стандартную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероидами (ГКС) в сочетании с культурой МСК. Больным 2-й группы (n=32) назначали антицитокиновую терапию ИФЛ. Больные 3-й группы (n=19) получали ИФЛ и культуру МСК.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты клинических, иммунобиологических и гистологических показателей (С-реактивный белок – СРБ, фекальный кальпротектин – ФКП, индекс Гебса), свидетельствовали о более значимом уменьшении активности местного и системного воспалительного процесса у больных 3-й группы. В течение трех лет наблюдения у пациентов, получавших МСК и ИФЛ, наблюдалась более продолжительная ремиссия в сравнении с больными 1-й (p=0,04) и 2-й групп (p=0,038).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комбинированное применение МСК костного мозга и ИФЛ способствует достижению «глубокой ремиссии» у больных с люминальной формой БК и имеет более высокую прогностическую значимость для длительности безрецидивного течения БК.

[Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, инфликсимаб, мезенхимальные стромальные клетки]

COMBINATION THERAPY OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND INFlixIMAB IN UNCOMPLICATED (LUMINAL) CROHN DISEASE

Knyazev O.V.,¹ Konoplyannikov A.G.,² Kagramanova A.V.,¹ Khomeriki S.G.,¹ Fadeeva N.A.,¹
Karpееva A.A.,¹ Orlova N.V.,¹ Pavlov M.V.,¹ Noskova K.K.,¹ Kirova M.V.,¹ Parfenov A.I.¹

¹ Moscow Clinical Research Centre, Moscow, Russia

² Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

AIMS. To investigate the efficacy of combination therapy using bone marrow-derived mesenchymal stromal cells (MSC) and Infliximab (IFX) to achieve «deep remission» in patients with luminal Crohn disease (CD).

METHODS. Our study included 72 patients (19-62 y old) (Me=29) with luminal CD. Patients in 1 group (n=21) received standard 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and glucocorticosteroids (GCS) therapy in combination with MSC. Patients in 2 group (n=32) were prescribed anti-cytokine therapy IFX. Patients in 3 group (n=19) received MSC and IFX.

RESULTS. Clinical, immunobiological and histological results (C-reactive protein-CRP, fecal calprotectin-FCP, Gebs scale) showed more significant decrease of local and systemic inflammation activity in 3 group of patients. During 3-year follow-up we observed the longer duration of remission in patients, received MSC and IFX compared to 1 group of patients (p=0,04) and 2 group of patients (p=0,038).

CONCLUSIONS. Combination therapy of bone marrow-derived MSC and IFL provides «deep remission» in patients with luminal CD and has higher prognostic value in duration of CD remission period.

[Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, infliximab, mesenchymal stromal cells]

Адрес для переписки: Князев О.В., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», e-mail: oleg7@bk.ru

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – собирательный термин, которым обозначают группу хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующихся деструктивным неспецифическим иммунным

воспалением стенки кишки с развитием местных и системных осложнений [1].

К ВЗК относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), а также недифференцированный колит. Оба заболевания по морфологической картине вос-

паления, механизмам развития и клиническим проявлениям очень схожи. Однако, в отличие от ЯК, протекающего с изолированным поражением толстой кишки, при БК в патологический процесс могут вовлекаться любые отделы пищеварительного тракта – от полости рта до анального канала. Клиническая картина БК характеризуется большей мозаичностью. Различия выявляются также по видам осложнений, прогнозу и ответу на терапию.

В настоящее время заживление слизистой оболочки (СО) при ВЗК рассматривается как одна из ключевых конечных точек в клинических исследованиях, а достижение заживления СО в клинической практике – как реальная возможность изменить течение ВЗК и сохранить функции кишечника. В исследованиях последних лет показано, что заживление СО как при ЯК, так и при БК, достоверно связано с большей продолжительностью клинической ремиссии заболевания, более низкой частотой рецидивов, существенно меньшей частотой хирургических операций, более низким риском развития колоректального рака и более высоким качеством жизни [2,3]. Так, например, в популяционном когортном исследовании Frosile K.F. et al. [4] показано существенное снижение потребности в оперативных вмешательствах (колэктомия, резекция кишки) у больных ВЗК с полностью зажившей СО кишки. Colombel J.F. et al. [5] установили, что снижение частоты госпитализаций в течение года напрямую связано с достижением глубокой ремиссии на 12-й недели лечения адалимумабом. Показано, что полное заживление СО кишки также является одним из предикторов длительного безрецидивного течения заболевания [6].

В настоящее время еще нет валидированного определения «глубокой ремиссии» БК. Однако в ближайшем будущем должна сформироваться ее концепция, с включением понятий гистологических и иммунобиологических компонентов. Условием «глубокой ремиссии» БК должно служить отсутствие клинических, эндоскопических, иммунобиологических и гистологических признаков воспаления – «remission beyond symptoms» [7]. Она подразумевает также нормализацию сывороточных и фекальных биомаркеров активного воспаления. По данным рандомизированных клинических исследований, заживления СО у пациентов с БК удается добиться при использовании генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Применение ингибиторов фактора некроза опухоли (анти-ФНО) терапии изменило взгляд на возможности лечения БК. В доантицитокиновую эру целью терапии БК являлось лишь достижение клинической ремиссии и уменьшение использова-

ния глюкокортикостероидов, в настоящее время – индукция и поддержание ремиссии без стероидов, достижение и поддержание заживления слизистой оболочки кишки, профилактика осложнений, госпитализаций и хирургических вмешательств, улучшение качества жизни больных БК.

Одним из новых перспективных методов лечения БК также является клеточная терапия с применением мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга [8]. В ряде случаев, одновременно с МСК, больные получают сопутствующую иммуносупрессивную терапию. Установлено, что иммуномодулирующие препараты (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин, ИФЛ), независимо от концентрации, не влияют на жизнеспособность, дифференцировку, фенотип и способность МСК подавлять пролиферацию моноклеарных клеток периферической крови [9]. Однако Huang H.R. et al. [10] продемонстрировали *in vitro*, что ИФЛ оказывал минимальное воздействие на пролиферацию МСК, апоптоз и их клеточный цикл, в то время как азатиоприн ингибировал пролиферацию клеток и индуцировал апоптоз МСК.

Эти результаты важны для основания клинического применения МСК в комбинации с иммуносупрессивными и анти-ФНО препаратами. В настоящее время не изучена клиническая эффективность комбинированного применения МСК и анти-ФНО препаратов при лечении больных БК и их роль в достижении «глубокой ремиссии» БК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности комбинированного применения МСК костного мозга и ИФЛ для достижения «глубокой ремиссии» у больных с люминальной формой БК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больных с люминальной формой БК (n=72) разделили на три группы. Первая группа больных в возрасте от 32 до 54 лет (44,5±2,5) (n=21) получила стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероидами (ГКС) и культурой МСК. Культуру МСК вводили трижды в течение месяца с интервалом 1 неделя + через 6 месяцев с момента первого введения МСК.

Вторая группа больных БК (n=32) в возрасте от 38 до 60 лет (49,5±3,8) получала антицитокиновую терапию ИФЛ. Введение ИФЛ осуществляли согласно общепринятой схеме лечения больных

ВЗК (0-2-6 недели), затем каждые 8 недель не менее года.

Третья группа больных БК (n=19) в возрасте от 24 до 64 лет ($48,5 \pm 3,1$) получала антицитокиновую терапию ИФЛ в соответствии с рекомендуемой схемой и культуру МСК.

Методика получения МСК. Методика получения и размножения аутогенных МСК в необходимом для системной трансплантации количестве (150-200 млн. клеток) опубликована [11]. Метод разрешен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития МЗиСР РФ от 11.08.2006 г. (лицензия ФС-2006/206). Клетки костного мозга (0,5-1 мл) получали путем пункции грудины или гребня подвздошной кости здорового донора под местной анестезией в строго стерильных условиях, которые соблюдали в процессе всей дальнейшей работы с клетками в культуральном боксе. Донор перед процедурой подписывал «Приложение к заявлению о согласии участвовать в качестве донора костного мозга в проводимых в ГУ МРНЦ МЗиСР медицинских исследованиях по созданию культуры кардиомиоцитов из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и дальнейшему использованию культуры клеток в научных целях».

Культивирование МСК из клеток костного мозга пациента или донора проводили в специальном боксе для клеточных культур с использованием специального оборудования. За 17-18 последовательных удвоений (в течение 35-40 суток) из исходного количества недифференцированных МСК, содержащихся в полученном пунктате костного мозга пациента и составляющем примерно 10^3 клеток, продуцируется примерно $(2-3) \times 10^8$ МСК, необходимых для проведения успешной трансплантации стволовых клеток. Это количество клеток взвешивалось в 200 мл стерильного физиологического раствора (инструкция по применению утверждена Фармкомитетом МЗ РФ 26.12.2000, протокол №12), содержащего небольшое количество (1 ед/мл) разрешенного для медицинского применения гепарина (регистрационный номер 000116/01-2000).

Введение культуры МСК осуществляли на основании «Протокола ограниченных клинических испытаний метода системной трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом», утвержденному Ученым Советом и Локальным этическим комитетом Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы от 27 декабря 2007 года. Перед введением культуры МСК больные подписывали информированное согласие на участие

в настоящем исследовании.

Методика трансплантации. Культуру МСК вводили капельно внутривенно в дозе 1,5-2,0 млн. на 1 кг массы тела. Для осуществления системной трансплантации 120-160 млн. аллогенных МСК, размноженных в культуре, клетки взвешивали в 200 мл стерильного физиологического раствора, содержащего гепарин в концентрации 50 Ед/мл, и путем постановки капельницы вводили пациенту в течение 40-60 минут. С целью профилактики острых трансфузионных реакций и осложнений предварительно вводили 30 мг преднизолона и/или 2 мл супрастина внутривенно.

Клиническую эффективность терапии оценивали по индексу клинической активности болезни Крона (ИАБК) в баллах [12]. Иммунобиологическую активность оценивали по уровню СРБ и фекального кальпротектина (ФКП) (концентрация фекального кальпротектина в норме менее 50 мкг/г стула). Патоморфологическую оценку у больных БК в форме колита и илеоколита осуществляли по индексу Гебса СОТК – ИГ (Табл. 1) [13].

Оценку эффективности терапии осуществляли через 2, 12, 24 и 36 месяцев.

Исходный уровень ИАБК, в среднем, в 1-й группе составил $368,6 \pm 24,3$ баллов, во 2-й – $380,1 \pm 30,1$ баллов. Статистической разницы по исходным индексам клинической активности заболевания в 1-й и 2-й группах не было ($p=0,15$). В 3-й группе средний ИАБК – $398,6 \pm 28,9$ балла, что было достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p=0,04$). Исходный уровень СРБ в период обострения заболевания в 1-й группе составил $28,6 \pm 2,4$ мг/л, во 2-й – $28,0 \pm 3,0$ мг/л, в 3-й – $29,6 \pm 2,9$ мг/л ($p=0,55$ и $p=0,07$, соответственно). Исходный уровень ФКП в 1-й группе составил $804,8 \pm 88,8$ мкг/гр, во 2-й – $848,3 \pm 83,9$ мкг/гр ($p=0,086$), в 3-й – $937,5 \pm 125,6$ мкг/гр ($p=0,004$). Исходный ИГ в 1-й группе составил $4,4 \pm 0,2$ балла, во 2-й – $4,35 \pm 0,2$ балла ($p=0,107$), в 3-й – $4,6 \pm 0,3$ балла ($p < 0,001$).

Более высокий уровень клинической, иммунобиологической и патогистологической активности в 3-й группе пациентов связан с тем, что в ней было наибольшее количество больных с тяжелым и высокоактивным течением заболевания, требующих интенсификации противовоспалительной терапии.

Клинические и демографические характеристики больных БК представлены в таблице 2.

Статистический анализ. Для оценки эффективности лечения заболевания (в данном случае – продолжительность ремиссии) использовали кривую Каплана и Майера [14], отражающую вероятность пережить определенное время без отрицательного

Таблица 1. Гистологическая шкала Гебса: степени воспаления слизистой оболочки толстой кишки

Патогистологические показатели	Баллы
Структурные изменения	Степень 0
Нормальная структура	0.0
Незначительные патологические изменения	0.1
Умеренные диффузные или мультифокальные изменения	0.2
Выраженные диффузные или мультифокальные изменения	0.3
Хроническая воспалительная инфильтрация	Степень 1
Не повышена	1.0
Незначительная	1.1
Умеренная	1.2
Значительная	1.3
Нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки	Степень 2
Нет	2А (эозинофилы)
Не повышена	2А.0
Незначительная	2А.1
Умеренная	2А.2
Значительная	2А.3
Нейтрофилы в собственной пластинке	2В (нейтрофилы)
Отсутствуют	2В.0
Незначительное увеличение	2В.1
Умеренное увеличение	2В.2
Значительное увеличение	2В.3
Межэпителиальные нейтрофилы	Степень 3
Отсутствуют	3.0
Вовлечено менее 5 % крипт	3.1
Вовлечено менее 50 % крипт	3.2
Вовлечено более 50 % крипт	3.3
Деструкция крипт	Степень 4
Отсутствует	4.0
Возможно локальное повышение количества нейтрофилов в части крипт	4.1
Возможны признаки истончения	4.2
Явная деструкция крипт	4.3
Эрозирование или изъязвление, грануляции	Степень 5
Отсутствие эрозий, язв и грануляций	5.0
Пролиферация эпителия в области воспаления	5.1
Возможно эрозирование — очаговая отслойка	5.2
Явные эрозии	5.3
Язва или грануляционная ткань (псевдополипы)	5.4

события, в нашем случае – без рецидива заболевания. Точка начала отсчета — дата включения в исследование, точка окончания отсчета — дата последнего наблюдения или отрицательное событие — рецидив заболевания. При сравнении двух выборок разного объема использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Сравнение кривых выживаемости проводилось с использованием лорангового теста и применением поправки Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинических, эндоскопических, иммунобиологических и морфологических исследований СО толстой кишки нами проведен сравнительный анализ эффективности различных схем биологической терапии больных БК через 2, 12, 24 и 36 месяцев от начала терапии. Через 2 месяца уровень СРБ у больных 1-й группы составил $9,8 \pm 1,1$ мг/л, 2-й группы – $8,4 \pm 1,3$ мг/л ($p < 0,001$), 3-й группы – $7,9 \pm 0,9$ мг/л ($p = 0,15$). Достоверно значимое снижение уровня СРБ произошло во 2-й и 3-й группах больных, получавших ИФЛ. Это объясняется более высокой специфической активностью препарата и систематическим его введением в течение первых двух месяцев (0-2-6 недели).

Уровень ФКП у больных 1-й группы снизился до $88,8 \pm 5,3$ мкг/гр, у больных 2-й группы – до $96,6 \pm 6,8$ мкг/гр ($p = 0,31$), 3-й группы – до $68,8 \pm 3,3$ мкг/гр ($p < 0,001$), что подтверждает более значимое уменьшение воспалительного процесса при комбинированном применении таргетных анти-ФНО препаратов и МСК, обладающих, помимо противовоспалительного эффекта, большим регенеративным потенциалом.

Наиболее объективную информацию о степени заживления СО кишки дают гистологические методы исследования. В 1-й группе ИГ через 2 мес. составил $0,7 \pm 0,1$ баллов, во 2-й – $0,66 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,16$), в 3-й – $0,5 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). Достоверное уменьшение ИГ в 3-й группе пациентов с БК еще раз подтверждает предположение о том, что МСК обладают не только выраженными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами, но и способностью инициировать васкуляризацию поврежденных тканей, активировать резидентные стволовые клетки к пролиферации и миграции в зону повреждения, что делает их применение при клеточной терапии дегенеративных процессов в организме человека перспективным направлением [15].

Динамика основных клинических, иммунобиологических и гистологических показателей через 2, 12, 24 и 36 мес. наблюдения представлена в таблице 3.

Таблица 2. Клинические и демографические характеристики больных

Показатели	Группы больных		
	1-я группа: МСК (n=21)	2-я группа: ИФЛ (n=32)	3-я группа: ИФЛ+МСК (n=19)
Пол (м/ж), n (%)	11 (52,4%)/ 10 (47,6%)	15 (46,8%)/ 17 (53,2%)	8 (42,1%)/ 11 (57,9%)
Возраст (лет)	44,5±2,5 (32-54)	49,5±3,8 (38-60)	48,5±3,1 (24-64)
Длительность заболевания (годы)*	6,0±0,6 (3-10)	7,1±1,1 (3-12)	7,2±1,1 (5-14)
ИАБК до начала терапии, баллы	368,6±24,28	380,1±30,1	392,6±28,9
Характер течения			
Хроническое непрерывное течение, n (%)	7 (33,3%)	20 (62,5%)	9 (47,4%)
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	14 (66,7%)	12 (27,5%)	10 (52,6%)
Распространенность поражения			
Терминальный илеит, n (%)	4 (19,0%)	8 (25,0%)	3 (15,8%)
Колит, n (%)	6 (28,6%)	6 (18,75%)	6 (31,6%)
Илеоколит, n (%)	11 (52,4%)	18 (56,25%)	10 (52,6%)
Сопутствующая терапия			
Препараты 5-АСК, n (%)	21 (100,0%)	32 (100,0%)	19 (100,0%)
ГКС, n (%)	21 (100,0%)	32 (100,0%)	19 (100,0%)
АЗА/6-МП, n (%)	7 (33,3%)	26 (81,2%)	16 (84,2%)

Примечание: АЗА – азатиоприн, 6-МП – 6-меркаптопурин

Как видно из результатов, представленных в таблице 2, более глубокая ремиссия заболевания (заживление СОТК) с достоверным снижением уровня показателей степени иммунобиологической и патогистологической активности, отмечается у больных 3-й группы, которые получали таргетную противовоспалительную терапию ИФЛ в комбинации с МСК.

Оба вида биологической терапии, видимо, потенцируют противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект друг друга. Известно, что терапия ИФЛ вызывает снижение числа клеток, экспрессирующих α -ФНО и интерферон- γ (ИНФ- γ). Выполненные ранее исследования [16,17] подтвердили, что ИФЛ уменьшает инфильтрацию клеток воспаления и содержание провоспалительных цитокинов в пораженных участках кишки. В свою очередь, трансплантация МСК костного мозга стимулирует угнетенный синтез цитокинов, снижает интенсивность иммунопатологических процессов при БК, способствует выработке противовоспалительных цитокинов (ТФР-1 β , интерлейкин-4, -10) и снижению уровня провоспалительных цитокинов ИНФ- γ , α -ФНО, интерлейкин-1 β , что одновременно сочетается с позитивной динамикой клинической и эндоскопической картины заболевания [18].

Как мы ранее указывали, одним из предикторов длительного безрецидивного течения БК является полное заживление СО кишки. Частота рецидивов БК у больных, получающих различные виды биологической терапии, выглядела следующим образом. В течение года наблюдения за пациентами один рецидив (4,76%) произошел в 1-й группе у 1 из 21 больных, во 2-й группе обострение заболевания,

сопровожающееся повышением ИАБК, зафиксировано у 3 (9,3%) из 32 пациентов, в 3-й группе обострений заболевания ни у одного из 19 больных не было. При сравнении кривых стабильности ремиссии заболевания в течение первого года наблюдения у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп с люминальной формой БК, которые получали комплексную противовоспалительную терапию с введением МСК (n=21), больным, которым проведена терапия ИФЛ по схеме (n=32), а также с группой больных БК, получавших МСК+ИФЛ (n=19) различий выявлено не было (p=0,95; p=0,92 и p=0,28, соответственно), что свидетельствует о сопоставимости по эффективности всех трех методов биологической терапии.

Через два года наблюдения в 1-й группе больных произошло 3 рецидива БК, что в общей сложности составило 4 пациента с обострением заболевания в течение 2-х лет (19,0%) (4/21). Во 2-й группе за два года наблюдения обострение заболевания произошло у 6 пациентов (18,75%) (6/32). В 3-й группе больных обострение БК зарегистрировано у 1 пациента (5,3%) (1/19). При сравнении продолжительности ремиссии в течение двух лет наблюдения во всех трех группах, различий также выявлено не было (p=0,78; p=0,34 и p=0,34, соответственно).

Через три года наблюдения рецидив БК произошел в общей сложности у 7 пациентов 1-й группы (33,3%) (7/21), у 10 пациентов 2-й группы (31,25%) (10/32). У больных 3-й группы, получавших комбинированную терапию ИФЛ и МСК, обострение БК зарегистрировано за три года наблюдения только у одного (5,3%) (1/19). У них также зарегистрирована достоверно более продолжительная ремиссия

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей больных люминальной формой БК через 2, 12, 24 и 36 мес. от начала терапии

Показатель	МСК (n=21)				
	0	2 мес	12 мес	24 мес	36 мес
ИАБК, баллы	368,6±24,3	99,0±4,3	112,0±6,5	118,0±6,6	124±11,3
СРБ, мг/л	28,6±2,4	9,8±1,1	7,95±0,2	9,6±2,2	9,8±2,3
ФКП, (мкг/г)	804,8±88,8	88,8±5,3	85±5,0	118,0±5,2	120±6,1
ИГ, баллы	4,4±0,2	0,7±0,1	0,9±0,1	1,1±0,2	1,1±0,4
Показатель	ИФЛ (n=32)				
	0	2 мес	12 мес	24 мес	36 мес
ИАБК, баллы	380,1±30,1	92,0±2,1	110,0±3,5	114,0±6,1	119,2±10,3
СРБ, мг/л	28,5±3,0	8,4±1,3	8,0±0,2	9,4±1,1	9,6±2,2
ФКП, (мкг/г)	848,3±83,9	90,6±6,8	95±3,5	116,0±4,8	118±6,2
ИГ, баллы	4,35±0,2	0,66±0,1	1,1±0,1	1,1±0,2	1,1±0,3
Показатель	ИФЛ+МСК (n=19)				
	0	2 мес	12 мес	24 мес	36 мес
ИАБК, баллы	398,6±28,9	94,0±3,6*	98,4±5,5	102,0±5,6	98,0±4,9**
СРБ, мг/л	29,6±2,9	7,9±0,9*	8,1±0,2	7,9±0,9	8,0±1,1*
ФКП, (мкг/г)	937,5±125,6	68,8±3,3*	75±5,0	80,0±5,0	98±5,0*
ИГ, баллы	4,6±0,3	0,5±0,06**	0,8±0,1**	0,8±0,1**	0,9±0,1**

Примечание: * $p < 0,05$ (между 1-й, 2-й и 3-й группами), ** $p < 0,001$ (между 1-й, 2-й и 3-й группами)

в сравнении с таковой в 1-й ($p=0,04$) (Рис. 1) и 2-й группах ($p=0,038$) (Рис. 2).

Таким образом, достижение «глубокой ремиссии» позволяет увеличить продолжительность безрецидивного течения и повысить, тем самым, качество жизни пациентов с БК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заживление СО кишки – ключевая конечная точка в современных клинических исследованиях по оценке эффективности фармакотерапии у пациентов с ВЗК. Успехи в разработке новых лекарствен-

ных средств, в частности ГИБП, делают реальными цели достижения «глубокой ремиссии» БК. В ряде исследований, показано, что антицитокиновая терапия анти-ФНО препаратами способствует достижению клинико-эндоскопической ремиссии БК [5,6]. Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния заживления СО кишки (причем не только эндоскопического, но и гистологического) на течение БК, потребности в ГКС, частоту рецидивов и осложнений, необходимость в хирургическом лечении и риск развития колоректального рака. Требуется разработка и апробация новых (усовершенствованных) систем (индексов) оценки состояния СО кишечника, основанная на эндоскопиче-

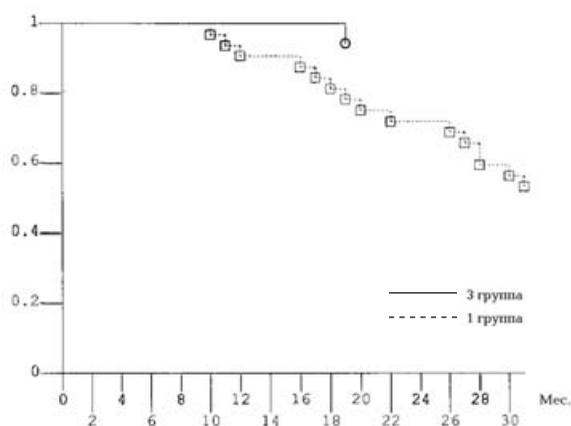


Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера безрецидивного течения БК у больных, получавших МСК+ИФЛ (3-я группа) и стандартную противовоспалительную терапию + МСК (1-я группа) в течение 3 лет наблюдения

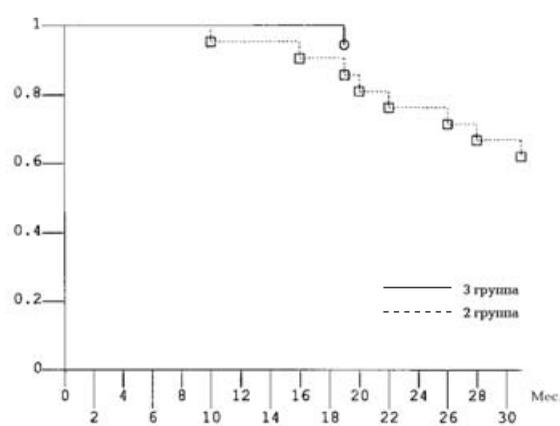


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера безрецидивного течения БК у больных, получавших МСК+ИФЛ (3-я группа) и ИФЛ (2-я группа) в течение 3 лет наблюдения

ских и гистологических методах, хорошо воспроизводимых в клинической практике. Достижение ранней «глубокой ремиссии», подтверждаемой клиническими, эндоскопическими, гистологическими данными и нормальными биомаркерами воспаления, является на сегодняшний день единственным способом увеличения продолжительности безрецидивного течения и изменения естественного течения БК.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Миклош, 2008.
2. Pineton de Chambrun G., Peyrin-Biroulet L., Lémann M. et al. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – vol. 7. – №1. – p. 15-29.
3. Lichtenstein G.R., Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2010. – 16: 338–346. doi: 10.1002/ibd.20997.
4. Frosli K.F., Jahnsen J., Moum B.A. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* – 2007. – vol. 133. – №2. – p. 412-422.
5. Colombel J., Rutgeerts P., Sandborn W.J. et al. Deep remission predicts long-term outcomes for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: data from EXTEND. *Gut.* – 2010. – vol. 59. – Suppl. 3. – p. A80. Abstract OP371.
6. Colombel J., Rutgeerts P., Sandborn W.J. et al. Deep remission for adalimumab-treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: results from EXTEND. *J. Crohn's Colitis.* – 2010. – vol. 4. – P. S11. Abstract OP31.
7. Zallot C., Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep.* – 2013 Mar; 15 (3):315. doi: 10.1007/s11894-013-0315-7.
8. Князев О.В., Парфенов А.И., Щербakov П.Л. и соавт. Клеточная терапия рефрактерных форм болезни Крона. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* – 2013. №3. – с. 145-152.
9. Duijvestein M., Molendijk I., Roelofs H. et al. Mesenchymal stromal cell function is not affected by drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Cytotherapy.* – 2011 Oct; 13 (9): 1066-73.
10. Huang H.R., Zan H., Lin Y. et al. Effects of azathioprine and infliximab on mesenchymal stem cells derived from the bone marrow of rats in vitro. *Mol. Med. Rep.* – 2014, Mar; 9 (3): 1005-12. doi: 10.3892/mmr.2014.1905.
11. Цыб А.Ф., Конопляников А.Г., Колесникова А.И. и соавт. Получение и использование в медицине клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. *Вестник Российской Академии медицинских наук.* – 2004. – №59 (9). – с. 71-76.
12. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W. et al. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology.* – 1976. – vol. 70. – p. 439-444.
13. Geboes K., Riddel R., Jensfelt B. et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* – 2000; 47: 404-409.
14. Kaplan E.I., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* – 1958; 53: 457.
15. Das M., Sundell I.B., Koka P.S. Adult mesenchymal stem cells and their potency in the cell-based therapy. *J. Stem. Cells.* – 2013. 8. (1). 1-16.
16. Baert F.J., D'Haens G.R., Peeters M. et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly downregulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology.* – 1999; 116 (1): 22-28.
17. Watkins P.E., Warren B.F., Stephens S. et al. Treatment of ulcerative colitis in the cottontop tamarin using antibody to tumour necrosis factor alpha. *Gut.* – 1997; 40 (5): 628-633.
18. Najar M., Raicevic G., Fayyad-Kazan H. et al. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: A gathering of regulatory immune cells. *Cytotherapy.* – 2016 Feb; 18 (2):160-71. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.011. Review.