

УДК 616.345.576.362

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.40957

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ АТАКОЙ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

© О. В. Князев, А. В. Каграманова, О.Н. Болдырева, Н. А. Фадеева, Е. Ю. Жулина, Е. М. Мясникова, А. Г. Коноплянников, П. Л. Щербakov, А. А. Лищинская, И. Н. Ручкина, А. И. Парфенов

Цель работы: сравнить результаты лечения двух групп больных с острой атакой язвенного колита, получающих стандартную терапию и терапию с применением культуры аллогенных мезенхимальных стволовых клеток. По результатам проведенной работы установлено, что введение культуры МСК повышает эффективность противовоспалительной терапии у больных с острой атакой ЯК

Ключевые слова: биологическая терапия, воспалительные заболевания кишечника, мезенхимальные стволовые клетки, язвенный колит

Aim: to compare the mid-term results of treatment of patients with acute attack of moderate and severe ulcerative colitis receiving standard anti-inflammatory therapy and integrated anti-inflammatory therapy using allogeneic culture of mesenchymal stem cells of bone marrow.

Materials and methods. Patients with acute attack of ulcerative colitis were divided into two groups. The first group of patients with UC (n=12) in addition to standard anti-inflammatory therapy, received the culture of mesenchymal stem cells (MSC). The second group of patients (n=10) received standard anti-inflammatory therapy with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and glucocorticosteroids (GCS). The clinical activity of UC was assessed on a scale D. Rachmilewitz endoscopic picture was assessed on a scale of Mayo. The duration of remission in groups of patients was estimated by the method of Kaplan-Meier.

Results. The original index of Rachmilewitz and the index of Mayo in both groups were comparable. In a year from the start of the study, the risk of recurrence of ulcerative colitis, duration of remission, indices of clinical and endoscopic activity in both groups of patients were comparable. After two years, the effectiveness of anti-inflammatory therapy on major indicators was higher in the group of patients treated with MSC. However, after 3 years of follow-up in both groups clinical and endoscopic indices showed no significant differences.

Conclusion. The introduction of a culture of MSC increases the effectiveness of anti-inflammatory therapy in patients with acute attack of ulcerative colitis, increases the duration of disease remission, reduces to 3 times the risk of attack within 2 years of observation

Keywords: biological therapy, inflammatory bowel disease, mesenchymal stem cells, ulcerative colitis

1. Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. При ЯК поражается толстая кишка с обязательным вовлечением в воспалительный процесс прямой кишки. Воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением фульминантного колита) и носит диффузный характер.

20 лет назад распространенность ЯК варьировала в пределах 5–20 случаев на 100 000 населения и эту патологию относили к редким заболеваниям. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК. В последние годы из-за своей распространенности многие авторы называют ЯК болезнью цивилизации [2, 3]. В настоящее время заболеваемость ЯК в мире составляет до 30 человек на 100 000 населения, причем пик приходится на возрастной период от 20 до 40 лет [4].

2. Обзор литературы

Лечение ЯК является сложной мультидисциплинарной проблемой и включают в себя назначение

лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложненного ЯК [5, 6].

Целью терапии ЯК является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), предупреждение операции, а также развитие опасных для жизни осложнений – кишечное кровотечение, перфорация кишки, токсическая дилатация. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии [7, 8].

Многолетние и многочисленные наблюдения свидетельствуют, что частота рецидивов ЯК в течение первого года после установления диагноза составляла

50 %. Ремиссия в течение 3–7 лет сохранялась у 25 % больных после установления диагноза, ежегодные рецидивы составляют 18 %. Только у 50 % больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет. Примерно 20 % больных переносят колэктомия в течение 10 лет, 30 % – в течение 25 лет [9]. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются при неэффективности консервативной терапии или развитии осложнений у 10–20 % пациентов [6, 10]. Однако частота ранних послеоперационных осложнений составляет при плановых вмешательствах около 10 %, экстренных до 60–80 %, а летальность от 12 % до 50 % [11]. Таковы результаты эпидемиологических исследований последних 20 лет по оценке консервативного и хирургического лечения больных ЯК.

За прошедшие 15 лет произошли значительные изменения в медикаментозном лечении больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), благодаря появлению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что повлияло на продолжительность ремиссии, частоту рецидивов и осложнений заболевания и, в конечном итоге, на качество жизни больных. Внедрение в лечебную практику врача-гастроэнтеролога препарата инфликсимаб позволило добиться в большом проценте случаев преодоления гормонорезистентности и гормонозависимости ЯК, увеличить продолжительность безрецидивного периода заболевания, снизить риск развития рецидива и уменьшить частоту оперативных вмешательств и значительно улучшить качество жизни больных [12]. Однако одним из наиболее важных вопросов, связанных с использованием биологической терапии при ВЗК, остается вопрос о продолжительности поддерживающей терапии ГИБП. Результаты, проводимых исследований демонстрируют, что до 35 % пациентов ЯК, получающих ГИБП в течение 1 года, в среднем через 4 месяца после прекращения терапии, имели рецидив заболевания [13]. Таким образом, учитывая сохраняющиеся риски развития раннего рецидива заболевания, несмотря на достижения современных методов терапии ЯК, следует считать поиск новых методов лечения больных ЯК актуальными для современной колопроктологии и гастроэнтерологии.

Перспективной терапевтической стратегией для лечения ВЗК стало применение стволовых клеток (СК) в комплексной терапии ВЗК. В настоящее время лечение СК не является частью стандартной медицинской помощи и, как правило, выполняется только в рамках клинических испытаний. Для терапии ВЗК используются мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). В настоящее время зарегистрировано 38 клинических исследований по изучению эффективности и безопасности МСК для лечения больных ЯК и болезни Крона (18 – в США, 4 – в Канаде, 13 – в Европе, 3 – в Китае, 4 – в странах Ближнего Востока, 5 – в Австралии). Следует отметить, что из всех исследований только три проводятся с набором больных ЯК.

МСК обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами и большим регене-

ративным потенциалом, что и делает их привлекательными для клинического применения [14]. Применение МСК рассматривается как вариант лечения для свищевой и люминальной формы болезни Крона [15, 16]. Было показано, что данный метод лечения хорошо переносится и не вызывает осложнений. В 2012 г. были опубликованы результаты мета-анализа контролируемых исследований (до 2011 г.), в которых использовались культуры МСК при различных заболеваниях, а также на здоровых добровольцах. Оценивали побочные эффекты, которые возникали у пациентов, получивших МСК. Основываясь на результатах проведенных клинических исследований, трансплантация МСК представляется безопасным методом лечения. Кроме того, по результатам клинических испытаний ни в одном случае не сообщалось о злокачественной трансформации после трансплантации МСК. Однако результаты эффективности остаются противоречивыми и необходимы дальнейшие контролируемые клинические исследования со строгой отчетностью побочных эффектов и критериев эффективности для определения профиля безопасности и эффективности терапии МСК [17].

Таким образом, результаты будущих клинических исследований должны способствовать повышению эффективности терапии МСК и безопасности терапии ГКС [18].

Цель работы – сравнить среднесрочные результаты лечения больных с острой атакой среднетяжелой и тяжелой форм язвенного колита, получающих стандартную противовоспалительную терапию и комплексную противовоспалительную терапию с применением культуры аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

3. Материалы и методы

Все больные с острой атакой ЯК (менее 6 месяцев от дебюта заболевания) были разделены нами на две группы. Первая группа больных ЯК (n=12), помимо стандартной противовоспалительной терапии [6], получила культуру МСК по схеме 0-1-26 недель, затем, в последующие годы наблюдения, каждые 6 месяцев. Вторая группа больных (n=10) получала стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероидами (ГКС).

Тяжесть ЯК оценивали по критериям S. C. True-love и L. J. Witts (1955), дополненным Е. А. Белоусовой (2002) [19]. В первой группе 58,3 % составляли больные с тяжелой атакой ЯК, во второй группе 60 % больных с тяжелой атакой ЯК, с атакой средней степени тяжести – 41,7 % и 40 %, соответственно.

С учетом анатомической локализации процесса выделяли левосторонний и тотальный колит. В первой группе тотальный колит составлял – 33,3 %, во второй группе – 40 % больных с тотальным поражением толстой кишки. Левосторонний колит составил 66,7 % в первой группе, 60 % – во второй группе больных ЯК. Больные с проктитом в исследование не включались.

Больным первой группы снижали дозу ГКС до 0,5 мг/кг массы тела и осуществляли системное введение МСК в дозе 1,5–2,0 млн клеток на 1 кг массы тела по схеме 0-1-26 недель. Через 3–5 дней после введения дозу ранее назначенных ГКС (не более 30 мг/сут) снижали в течение 6–8 недель до полной отмены. В дальнейшем, при отсутствии рецидива заболевания, больные получали поддерживающую терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и/или пробиотиками.

Вторая группа больных получала стандартную противовоспалительную терапию в зависимости от тяжести атаки и протяженности поражения в соответствии с отечественными международными рекомендациями [20].

Возраст больных первой группы составил от 22 до 44 лет (Me-29 лет), большинство больных составляли женщины – 7 (58,3 %). Возраст больных второй группы составил от 19 до 54 лет (Me-36 лет), из них 60 % женщин, 40 % – мужчин.

Дата введения культуры клеток являлось точкой включения в клиническое исследование. Критерием эффективности терапии у больных ЯК с острой атакой являлось безрецидивное течение заболевания в течение 12 месяцев. Ремиссией ЯК считают исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки [21]. Клиническая активность ЯК оценивалась по шкале D. Rachmilewitz, предложенной в 1989 году [22], эндоскопическая картина оценивалась по шкале Мейо [23]. Всем больным проводили общеклинические и биохимические анализы крови, мочи и кала. Эндоскопическое исследование проводили на видеосистеме фирмы Фуджинон EVE W-88A.

Контроль за динамикой клинических симптомов, лабораторных показателей, эндоскопической картины осуществляли через 2, 6 и 12 месяцев в течение первого года наблюдения, затем ежегодно, при отсутствии симптомов рецидива заболевания. Для количественной оценки использовали средние величины указанных выше индексов клинической активности Рахмилевича и эндоскопической активности Мейо. Сравнительный анализ эффективности терапии (безрецидивный период, клиническая и эндоскопическая активность заболевания) проводили ежегодно в течение полных трех лет наблюдения.

В первой группе больных ЯК исходный индекс Рахмилевича составил $9,66 \pm 0,43$ балла, во второй – $10,1 \pm 0,52$ балла ($p=0,43$), индекс Мейо – $7,66 \pm 0,37$ и $7,3 \pm 0,39$ баллов соответственно ($p=0,084$).

Клиническое наблюдение за больными продолжалось, начиная от даты введения МСК, от 36 до 40 месяцев.

Метод получения и размножения аутогенных МСК в необходимом для системной трансплантации количестве разрешен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития МЗиСР РФ (лицензия ФС-2006/206) [24]. Донор перед процедурой подписывал «Приложение к заявлению о согласии участвовать в качестве донора костного моз-

га 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».

4. 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 взвешивались в 200 мл стерильного физиологического раствора, содержащего гепарин в концентрации 50 Ед/мл, и путем постановки капельницы вводились пациенту в течение 40–60 минут. Премедикацию, с целью профилактики трансфузионных реакций и осложнений, осуществляли 30 мг преднизолона и/или 2 мл супрастина внутривенно.

Перед введением культуры МСК больные подписывали информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики, достоверность различий с помощью критерия Уилл-Коксона для сравнения двух величин. Для оценки продолжительности ремиссии использовался метод Каплана и Майера. Точка начала отсчета – дата включения в исследование, точка окончания отсчета – дата последнего наблюдения, отрицательное событие – рецидив заболевания. Использовали пакет прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; Statistica v.6,0; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998.

5. Результаты исследования и их обсуждение

Через год от начала исследования в первой группе больных ЯК рецидив заболевания произошел у двух пациентов, что составило 16,7 % от общего количества больных, получивших МСК. Во второй группе рецидив ЯК развился у 3-х больных (30,0 %). Относительный риск (ОР) развития рецидива ЯК у больных, получивших МСК (I-я группа) по сравнению со II-й группой (5-АСК/ГКС) в течение 1 года составил 0,3 (95 % ДИ 0,08-1,36) ($p=0,2$), ($\chi^2=1,47$). Индекс Рахмилевича в первой группе больных ЯК составил $3,33 \pm 0,54$ балла, во второй – $4,4 \pm 1,13$ балла ($p=0,81$), индекс Мейо – $3,1 \pm 0,85$ и $3,9 \pm 1,06$ баллов соответственно ($p=0,66$) (рис. 1, 2). При сравнении «кривых выживаемости» у больных с острой атакой ЯК, в течение 1 года наблюдения, разницы в продолжительности ремиссии в группах больных также отмечено не было – в первой группе она составила около 11 месяцев, во второй – около 10 ($p=0,76$) (рис. 3). Таким образом, проведенный нами анализ продемонстрировал, что в течение первого наблюдения включение МСК в комплексную противовоспалительную терапию острой атаки ЯК, не повлияло на частоту рецидивов, среднюю продолжительность ремиссии, а также на средний уровень индексов клинической и эндоскопической активности ЯК.

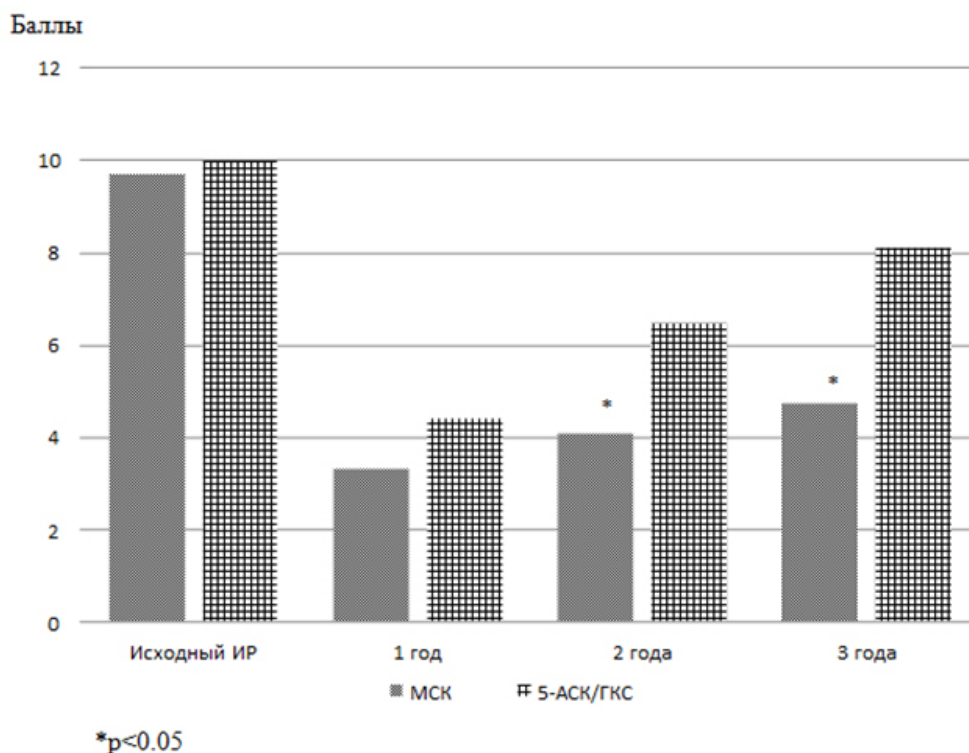


Рис. 1. Динамика индекса Рахмилевича у больных с острой атакой язвенного колита в зависимости от метод терапии – 3 года наблюдения

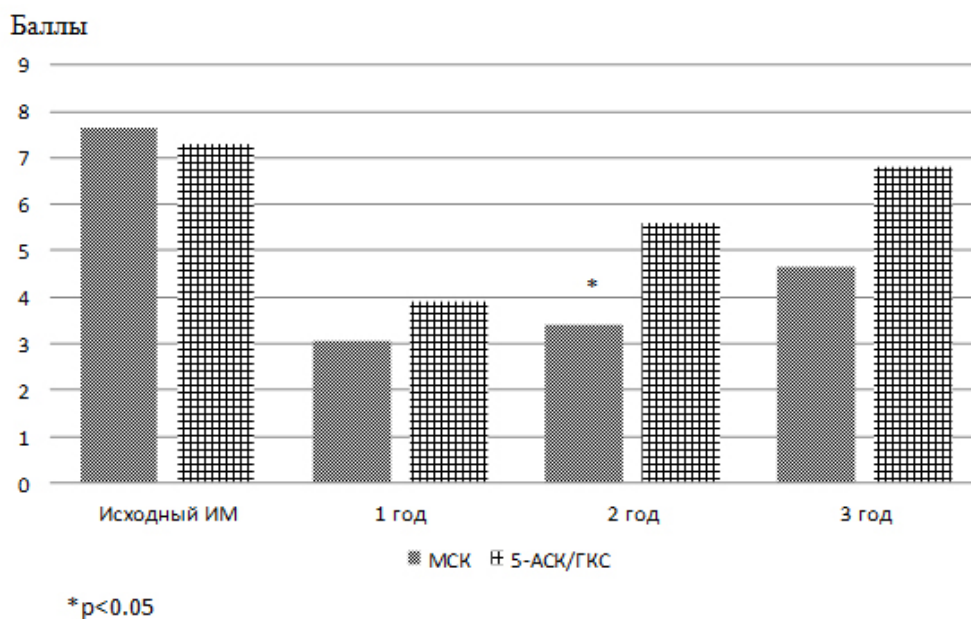


Рис. 2. Динамика индекса Мейо у больных с острой атакой язвенного колита в зависимости от метод терапии – 3 года наблюдения

За два года наблюдения результаты наблюдения были иными. Рецидив ЯК в первой группе больных произошел у пяти пациентов (41,6 %) от общего количества больных ЯК, которые получили МСК, во второй – у шести (60,0 %). ОР развития рецидива ЯК через 2 года наблюдения составил 0,31 (95 % ДИ 0,11–0,87) (p=0,03), ($\chi^2=4,58$). Таким образом, риск обострения ЯК в течение двух лет наблюдения достоверно в 3 раза ниже в группе больных,

получающих МСК. Индекс Рахмилевича в первой группе больных ЯК составил $4,1 \pm 0,96$ балла, во второй – $6,5 \pm 1,1$ балла (p=0,049), индекс Мейо – $3,41 \pm 1,01$ и $5,6 \pm 1,06$ баллов соответственно (p=0,038) (рис. 1, 2). При сравнении «кривых выживаемости» за 2 года наблюдения у больных первой группы средняя продолжительность ремиссии составила 22 месяца, у больных второй группы – 17 месяцев (p=0.049) (рис. 4).

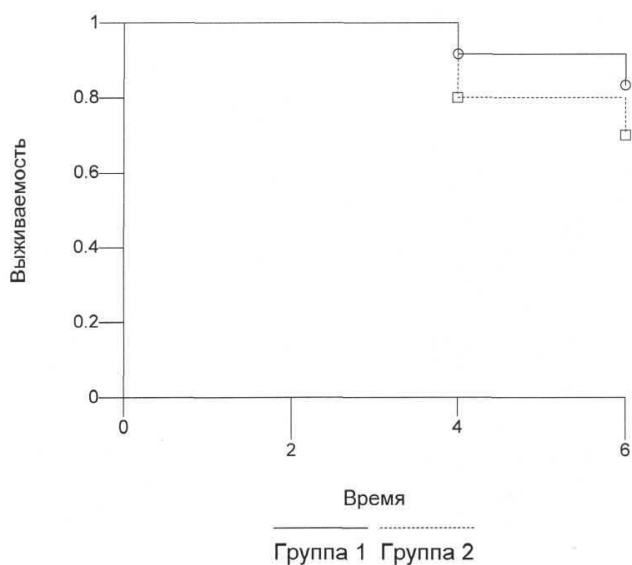


Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера продолжительности ремиссии (месяцы) до обострения ЯК в течение 1 года для терапии в комбинации с трансплантацией МСК и терапией препаратами 5-аминосалициловой кислоты/глюкокортикостероидами

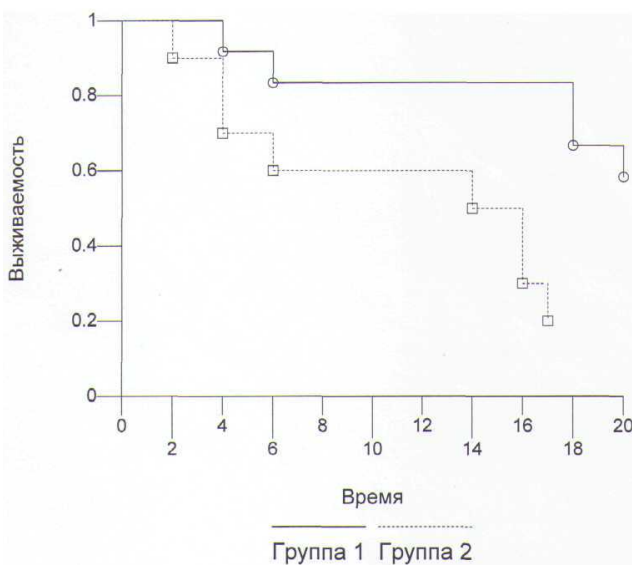


Рис. 4. Кривая Каплана-Мейера продолжительности ремиссии (месяцы) до обострения ЯК в течение 2-х лет для терапии в комбинации с трансплантацией МСК и терапией препаратами 5-аминосалициловой кислоты/глюкокортикостероидами

Через три года наблюдения с момента начала исследования в первой группе больных ЯК ремиссия заболевания сохранялась у 50 % от общего количества, включенных в исследование, в то время как во второй, только у 10,0 %. Однако, при расчете риска развития рецидива ЯК через 3 года наблюдения полученные результаты оказались статистически незначимы: ОР – 1,67 (95 % ДИ 0,18–15,8) ($p=0,086$), ($\chi^2=0,03$). Для большей статистической достоверности результатов, видимо, требуется большее количество случаев и продолжительность наблюдения. Следует отметить, что индекс Рахмилевича в первой группе больных ЯК

составил $4,75 \pm 1,13$ балла, а во второй – $8,1 \pm 1,1$ балла, что оказалось достоверно значимым результатом ($p=0,001$), однако индекс Мейо через три года наблюдения не имел достоверных различий в зависимости от метода терапии ЯК – $4,66 \pm 1,1$ и $6,8 \pm 1,39$ баллов соответственно ($p=0,14$) (рис. 1, 2). При сравнении «кривых выживаемости» через 3 года наблюдения у больных ЯК I-й и II-й групп достоверной разницы в продолжительности ремиссии также отмечено не было ($p=0,66$), и в первом и во втором случае она составила 22 и 20 месяцев соответственно (рис. 5).

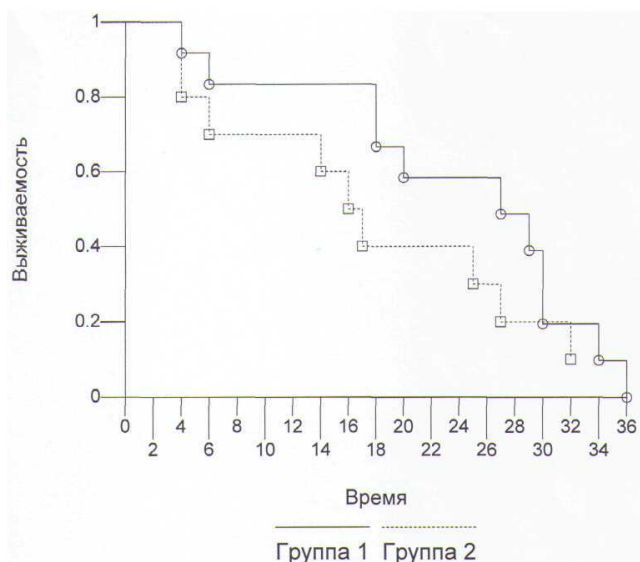


Рис. 5. Кривая Каплана-Мейера продолжительности ремиссии (месяцы) до обострения ЯК в течение 3-х лет для терапии в комбинации с трансплантацией МСК и терапией препаратами 5-аминосалициловой кислоты/глюкокортикостероидами

Такие результаты можно объяснить тем, что индекс Рахмилевича имеет субъективную составляющую (интенсивность боли, общее самочувствие), а больные, которые получили культуру МСК, возлагали большие надежды на новый метод лечения, которым является клеточная терапия. В то же время около половины больных не проводили поддерживающую терапию с введением МСК каждые 6 месяцев, как им было рекомендовано, что могло повлиять на более худшие, чем нами ожидалось, результаты по заживлению слизистой оболочки кишки.

6. Выводы

По результатам проводимой нами работы по изучению эффективности трансплантации МСК у больных с острой атакой ЯК можно сделать заключение, что введение культуры МСК повышает эффективность противовоспалительной терапии у данной категории больных, способствует увеличению продолжительности ремиссии заболевания, снижает в 3 раза риск повторной атаки ЯК за 2 года наблюдения. Однако следует отметить, что одно-двукратное введение МСК не позволяет обеспечить длительное поддержание ремиссии ЯК и, видимо, требует регу-

лярного введения, частоту которого еще предстоит определить.

Многолетние исследования демонстрируют, что одним из предикторов эффективности биологической терапии ГИБП является непродолжительный анамнез ЯК и лечение, начатое в наиболее ранние сроки заболевания [25]. Предыдущие наши работы по оценке эффективности терапии МСК у больных с хроническим непрерывным и хроническим рецидивирующим течением ВЗК также показали, что наиболее раннее включение в комплексную терапию культуры МСК, позволяет повысить эффективность противовоспалительной терапии ВЗК. Несмотря на большой объем тщательно выполненных наблюдений, они соответствуют “пилотному” характеру исследовательских работ, назначение которых — указать на новые перспективные направления в терапии ВЗК. Трансплантация МСК является безопасным и эффективным методом лечения и может использоваться в комплексной терапии больных ВЗК. Стволовые клетки костного мозга могут быть получены в достаточном количестве путем повторной аспирации костного мозга, а их количество можно увеличивать *in vitro*. Показано, что МСК улучшают клинические и микроскопические проявления колита, уменьшают системную и локальную, связанную со слизистой оболочкой кишечника, продукцию провоспалительных цитокинов. МСК могут направленно двигаться в область воспаления и подавлять воспалительный процесс, одновременно стимулируя регенерацию ткани. Трансплантация МСК, согласно наблюдениям, может обеспечивать восстановление чувствительности к предварительно неэффективной терапии [26].

На основании вышеизложенного трансплантация аллогенных МСК костного мозга может рассматриваться как перспективный метод комплексной терапии острой формы ЯК. Безусловно, изложенные результаты требуют дальнейшего накопления и изучения, но они вселяют оптимизм и поэтому исследование влияния трансплантированных МСК костного мозга на течение ЯК должно быть продолжено.

Литература

1. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом [Текст] / Колопроктология. – 2013. – № 3 (45). – С. 4–38.
2. Першко, А. М. Неспецифический язвенный колит: диагностика и лечение [Текст] / А. М. Першко, Б. Х. Самедов, О. А. Рукшина. – СПб., 2003. – 112 с.
3. Sadler, R. S. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel disease: From bench to bedside [Text] / R. S. Sadler. – Baltimore, Williams and Wilkins, 1994. – P. 5–30.
4. M’Koma, A. E. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem [Text] / A. E. M’Koma // Clinical Medicine Insights: Gastroenterology. – 2013. – Vol. 6. – P. 33–47. doi: 10.4137/cgast.s12731
5. Белоусова, Е. А. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения [Текст] / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина, О. М. Цодикова // Фарматека. – 2013. – № 2. – С. 42–46.
6. Халиф, И. Л. Лечебная тактика при язвенном колите [Текст] / И. Л. Халиф // Российский журнал гастроэн-

терологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 58–62.

7. Халиф, И. Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника) [Текст] / И. Л. Халиф // Колопроктология. – 2006. – № 2. – С. 31–33.

8. Dignass, A. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management [Text] / A. Dignass, J. O. Lindsay, A. Sturm, A. Windsor, J.-F. Colombel, M. Allez, et. al. // Journal of Crohn’s and Colitis. – 2012. – Vol. 6, Issue 10. – P. 991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002

9. Langholz, E. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years [Text] / E. Langholz, P. Munkholm, M. Davidsen, V. Binder // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 3–11.

10. Michelassi, F. Inflammatory Bowel Disease [Text] / F. Michelassi, A. Fichera; J. B. Kirshner (Ed.); 5-th ed. – Philadelphia, 2000. – P. 616–626.

11. Воробьев, Г. И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника [Текст] / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.

12. Князев, О. В. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / О. В. Князев, А. А. Чурикова // Доказательная гастроэнтерология. – 2014. – № 2. – С. 17–23.

13. Farkas, K. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy [Text] / K. Farkas, P. L. Lakatos, F. Nagy, Z. Szepes, P. Miheller, M. Papp et. al. // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 48, Issue 12. – P. 1394–1398. doi: 10.3109/00365521.2013.845906

14. Zhang, Q. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis [Text] / Q. Zhang, S. Shi, Y. Liu, J. Uyanne, Y. Shi, S. Shi, A. D. Le // Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 183, Issue 12. – P. 7787–7798. doi: 10.4049/jimmunol.0902318

15. Князев, О. В. Клеточная терапия рефрактерных форм болезни Крона [Текст] / О. В. Князев, А. И. Парфенов, П. Л. Щербаков, И. Н. Ручкина, А. Г. Конопляников // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2013. – № 3. – С. 145–152.

16. Ciccocioppo, R. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn’s disease [Text] / R. Ciccocioppo, M. E. Bernardo, A. Sgarella et al. // Gut. – 2011. – Vol. 60, Issue 6. – P. 788–798. doi: 10.1136/gut.2010.214841

17. Lalu, M. M. Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials [Text] / M. M. Lalu, L. McIntyre, C. Pugliese, D. Fergusson, B. W. Winston, J. C. Marshall et. al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, Issue 10. – P. e47559. doi: 10.1371/journal.pone.0047559

18. van Deen, W. K. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: which, when and how? [Text] / W. K. van Deen, A. Oikonomopoulos, D. W. Hommes // Current Opinion in Gastroenterology. – 2013. – Vol. 29, Issue 4. – P. 384–390. doi: 10.1097/mog.0b013e328361f763

19. Белоусова, Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона [Текст] / Е. А. Белоусова. – Тверь: Триада, 2002. – 128 с.

20. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом [Текст] / Колопроктология. – 2013. – № 3 (45). – С. 4–38.

21. D’Haens, G. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [Text] / G. D’Haens, W. J. Sandborn,

B. G. Feagan, K. Geboes, S. B. Hanauer, E. J. Irvine et al. // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, Issue 2. – P. 763–786. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038

22. Rachmilewitz, D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial [Text] / D. Rachmilewitz // *BMJ*. – 1989. – Vol. 298, Issue 6666. – P. 82–86. doi: 10.1136/bmj.298.6666.82

23. Sadler R. S. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease: From bench to bedside*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994. – P. 5–30.

24. Цыб, А. Ф., Коноплянников А.Г., Колесникова А.И., и др. Получение и использование в медицине клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека [Текст] / А. Ф. Цыб, А. Г. Коноплянников, А. И. Колесникова и др. // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. – 2004. – Т. 59, № 9. – С. 71–76.

25. Ferrante, M. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis [Text] / M. Ferrante, S. Vermeire, K. H. Katsanos, M. Noman, G. Van Assche, F. Schnitzler et al. // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2007. – Vol. 13, Issue 2. – P. 123–128. doi: 10.1002/ibd.20054

26. Oyama, Y. Allogeneic stem cell transplantation for autoimmune diseases: nonmyeloablative conditioning regimens [Text] / Y. Oyama, A. E. Traynor, W. Barr, R. K. Burt // *Bone Marrow Transplantation*. – 2003. – Vol. 32. – P. S81–S83. doi: 10.1038/sj.bmt.1703950

References

1. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis (2013). *Proctology*, 3 (45), 4–38.

2. Pershko, A. M., Samedov, B. H., Rukshin, O. A. (2003). *Ulcerative colitis: diagnosis and treatment*. St. Petersburg, 112.

3. Sadler, R. S. (1994). Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease: From bench to bedside*. Baltimore, Williams and Wilkins, 5–30.

4. Amosy E. M'Koma. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* 2013;6 33–47. doi: 10.4137/cgast.s12731

5. Belousova, E. A., Nikitina, N. V., Tsodikova, O. M. (2013). Treatment of ulcerative colitis mild and moderate flow. *Farmateka*, 2, 42–46.

6. Khalif, I. L. (2006). Medical Management of ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 16 (3), 58–62.

7. Khalif, I. L. (2006). Principles of treatment of ulcerative colitis (recommendations of the Russian group to study inflammatory bowel disease). *Proctology*, 2, 31–33.

8. Dignass, A., Lindsay, J. O., Sturm, A., Windsor, A., Colombel, J.-F., Allez, M. et al. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6 (10), 991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002

9. Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M., Binder, V. (1994). Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*, 107, 3–11.

10. Michelassi, F., Fichera, A., Kirshner, J. B. (Ed.) (2000). *Inflammatory Bowel Disease*. 5-th edition. Philadelphia, 616–626.

11. Vorobiev, G. I., Khalif, I. L. (2008). *Inflammatory bowel disease*. Moscow: Miklos, 400.

12. Knyazev, O. V., Churikova, A. A. (2014). Anticytokine therapy and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Evidence gastroenterology*, 2, 17–23.

13. Farkas, K., Lakatos, P. L., Nagy, F., Szepes, Z., Miheller, P., Papp, M. et al. (2013). Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48 (12), 1394–1398. doi: 10.3109/00365521.2013.845906

14. Zhang, Q., Shi, S., Liu, Y., Uyanne, J., Shi, Y., Shi, S., Le, A. D. (2009). Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Gingiva Are Capable of Immunomodulatory Functions and Ameliorate Inflammation-Related Tissue Destruction in Experimental Colitis. *The Journal of Immunology*, 183 (12), 7787–7798. doi: 10.4049/jimmunol.0902318

15. Knyazev, O. V., Parfenov, A. I., Shcherbakov, P. L., Ruchkina, I. N., Konoplyannikov, A. G. (2013). Cell therapy for refractory Crohn's disease. *Cell technologies in biology and medicine*, 3, 145–152.

16. Ciccocioppo, R., Bernardo, M. E., Sgarella, A. et al. (2011). Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut*, 60 (6), 788–798. doi: 10.1136/gut.2010.214841

17. Lalu, M. M., McIntyre, L., Pugliese, C., Fergusson, D., Winston, B. W., Marshall, J. C. et al. (2012). Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE*, 7 (10), e47559. doi: 10.1371/journal.pone.0047559

18. Van Deen, W. K., Oikonomopoulos, A., Hommes, D. W. (2013). Stem cell therapy in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 29 (4), 384–390. doi: 10.1097/mog.0b013e328361f763

19. Belousova, E. A. (2002). *Ulcerative colitis and Crohn's disease*. Tver: Triad, 128.

20. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis (2013). *Proctology*, 3 (45), 4–38.

21. D'Haens, G., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Geboes, K., Hanauer, S. B., Irvine, E. J. (2007). A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 132 (2), 763–786. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038

22. Rachmilewitz, D. (1989). Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*, 298 (6666), 82–86. doi: 10.1136/bmj.298.6666.82

23. Sadler, R. S. (1994). Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease: From bench to bedside*. Baltimore, Williams and Wilkins, 5–30.

24. Tsyb, A. F., Konoplyannikov, A. G., Kolesnikov, A. I. et al. (2004). The preparation and use in medicine cell cultures of mesenchymal stem cells in human bone marrow. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 59 (9), 71–76.

25. Ferrante, M., Vermeire, S., Katsanos, K. H., Noman, M., Van Assche, G., Schnitzler, F. (2007). Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13 (2), 123–128. doi: 10.1002/ibd.20054

26. Oyama, Y., Traynor, A. E., Barr, W., Burt, R. K. (2003). Allogeneic stem cell transplantation for autoimmune diseases: nonmyeloablative conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant*, 32, S81–S83. doi: 10.1038/sj.bmt.1703950

Дата надходження рукопису 16.03.2015

Князев Олег Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий отделением, отделение воспалительных заболеваний кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение воспалительных заболеваний кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: kagramanova@me.com

Болдырева Оксана Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение воспалительных заболеваний кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: galaorpagos@inbox.ru

Фадеева Нина Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение воспалительных заболеваний кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: chueva@mail.ru

Жулина Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение воспалительных заболеваний кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: gekyba@yandex.ru

Мясникова Екатерина Михайловна, младший научный сотрудник, отделение воспалительных заболеваний кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: samomile24@yandex.ru

Щербakov Петр Леонидович, профессор, заведующий отделом, отдел внутрипросветной эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: pol_ochka@rambler.ru

Конопляников Анатолий Георгиевич, профессор, заведующий отделением, отделение клеточной и экспериментальной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр МЗ РФ, ул. Королева, 4, Калужская область, Обнинск, Россия, 4249036
E-mail: konopl@obninsk.ru

Лищинская Альбина Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение воспалительных заболеваний кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: lalbina@inbox.ru

Ручкина Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение воспалительных заболеваний кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: ruchkinai@mail.ru

Парфенов Асфольд Иванович, профессор, заведующий отделом, отдел патологии кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, Россия, 111123
E-mail: asfold@mail.ru