

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МСК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С ШЕСТЬЮ ВИДАМИ АУТОАНТИТЕЛ ОДНОГО СЕМЕЙСТВА, ПЕРЕКРЕСТНО РЕАГИРУЮЩИХ МЕЖДУ СОБОЙ

Сагынбаева В.Э.¹, Лазебник Л.Б.²

¹ ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр департамента здравоохранения г. Москвы

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра терапии, гериатрии и профилактики

Сагынбаева Венера Эсенбаевна.

E-mail: venera_32@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Установлено, что выявление шести видов аутоантител одного семейства, перекрестно связанных между собой, сопровождалась рецидивирующим течением заболевания и ухудшением клинической и эндоскопической активности ЯК и повышением показателей острой фазы воспаления (СРБ, число лейкоцитов и СОЭ). У больного на фоне трансплантации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ), несмотря на выявление шести видов аутоантител к антигенам нейтрофилов, отмечалась умеренная активность язвенного колита (ЯК) и низкая концентрация аутоантител по сравнению с больной, получавшей иммуносупрессивную терапию без трансплантации МСК костного мозга. Обнаруженный нами противовоспалительный эффект трансплантации МСК КМ на течения ЯК можно объяснить системным иммуносупрессивным действием: известно, что МСК КС ингибирует дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, участвующие в иммунном ответе, и активирует Т-регуляторные клетки, которые продуцирует противовоспалительные цитокины: ИЛ-10 и ТФР-11 β , подавляющий воспалительный процесс.

Ключевые слова: аутоантитела к антигенам нейтрофилов (протеиназа-3, миелопероксидаза, лактоферин, эластаза, белок повышающий проницаемость сосудов, катепсин G и лизоцим); мезенхимальные стромальные клетки костного мозга; иммуносупрессивная терапия, язвенный колит

SUMMARY:

The 6 types of cross-linked autoantibodies of one family were identified during relapsing course of Ulcerative Colitis (UC) accompanied with deterioration of clinical and endoscopic activity and increasing rate of acute inflammatory phase (CRP, number of leukocytes and erythrocyte sedimentation rate) of the disease.

On the background of transplantation of mesenchymal bone marrow stromal cells (BM MSC), and despite the identification of six types of autoantibodies to antigens of neutrophils, was observed moderate activity of UC and low concentration of autoantibodies than in immunosuppressive therapy without BM MSC transplantation. Discovered anti-inflammatory effect of BM MSCs transplantation in UC may be explained by the systemic influence of immunosuppressive effect: it is known that the BM MSCs inhibit dendritic cells, T-and B-lymphocytes participating in the immune response, activate regulatory T-cells, which produce anti-inflammatory cytokines, IL-10 and TGF-11 β , which suppress the inflammatory process.

Keywords: autoantibodies to neutrophil antigens (proteinase-3, myeloperoxidase, lactoferrin, elastase protein increases vascular permeability, cathepsin G, lysozyme), bone marrow mesenchymal stromal cells, immunosuppressive drugs, ulcerative colitis

Воспалительный процесс в толстой кишке при язвенном колите (ЯК) сопровождается вторичными изменениями экспрессии тканевых эмбриональных антигенов (β -мекониальный антиген, трофобластический β 1-глобулин и др.) Показано, что нарушение локализации этих антигенов в криптах, эпителиальных клетках и строме собственной пластинки слизистой оболочки отражает степень активности воспаления, протяженность поражения и тяжесть течения заболевания [1].

В последнее десятилетие у больных ЯК обнаружены циркулирующие антитела в перинуклеарной зоне нейтрофилов, что отличает ЯК от васкулитов, при которых антитела реагируют с цитоплазмой нейтрофилов. При исследовании иммунофлюоресцентным и иммуноферментным методами перинуклеарные антитела (pANCA — perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody) выявляются, по данным разных авторов, у 50–90% больных ЯК и 5–20% больных БК (F. Seibold и соавт., 1992, J. Lee и соавт., 1995).

Как известно, в пользу аутоиммунного генеза ЯК свидетельствует присутствие антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA). Маркером ЯК являются перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) — более чем у 70% пациентов ЯК и лишь у 6–15% больных болезнью Крона (БК) [2–4].

В качестве антигенов ANCA выступает ряд ферментов, содержащихся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Основным методом выявления ANCA является метод прямой иммунофлюоресценции с использованием нейтрофилов донора, фиксированных этанолом, что позволяет дифференцировать основные типы свечения аутоантител. Выделяют два основных типа свечения ANCA — цитоплазматический и перинуклеарный. Цитоплазматический тип ANCA (cANCA) получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме клетки между долями ядра лейкоцита. При выявлении перинуклеарного типа свечения (pANCA) свечение как бы очерчивает доли ядра лейкоцита, оставляя неокрашенным ядро клетки. Обнаружение pANCA представляет собой последствие фиксации нейтрофилов этанолом, которая ведет к перераспределению гранул в цитоплазме клетки, в результате чего положительно заряженные антигены гранул притягиваются отрицательно заряженной ДНК ядра. Кроме двух основных типов свечения может быть отмечен ряд атипичных вариантов окрашивания клетки, которые обобщает как xANCA. Выявления атипичных вариантов свечения ANCA используется в диагностике воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Атипичные варианты ANCA описаны при ЯК (70%), БК (10%), аутоиммунном гепатите (50%), первичном склерозирующем холангите (40%), первичном билиарном циррозе (5%) и васкулитах при ревматоидном артрите (5–10%) [5].

К известным антигенным мишеням ANCA относятся протеиназа-3 (PR3), миелопероксидаза (МПО),

лактоферин, эластаза, белок повышающий проницаемость сосудов (BPI), катепсин G и лизоцим.

Мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (МСК КМ) человека являются гипоиimmunогенными. И характеризуются отсутствием антигена гистосовместимости II класса, низким уровнем экспрессии антигена гистосовместимости I класса [6]. Было показано, что культивировать клетки можно в ксеноокружении без влияния на их рост и потенциал дифференцировки [7]. Эти клетки предотвращают Т-клеточный ответ как непрямым путем через модуляцию дендритных клеток, так и непосредственно, нарушая функцию NK-клеток, а также CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток [8–12]. Следовательно, МСК могут рассматриваться как кандидаты не только для аутологичной, но и для аллогенной клеточной терапии, что может быть более предпочтительно именно при аутоиммунных заболеваниях, так как МСК КМ собственного организма не всегда способны купировать аутоиммунопатологический процесс.

Имеются многочисленные данные об иммуномодулирующих свойствах МСК КМ [13, 14]. Механизм их иммунорегуляторного действия связывают с секрецией иммуносупрессивных факторов и взаимодействием поверхностных молекул. В экспериментах по совместному культивированию разных клеток показано, что МСК, мигрируя в область воспаления [15, 16], по хемотаксическому градиенту, выделяют вещества, ингибирующие продукцию провоспалительных цитокинов, подавляют пролиферацию Т-клеток [17, 18], что также приводит к восстановлению иммунного равновесия.

МСК индуцируют супрессивное местное микроокружение путем продукции простагландинов и интерлейкина-10 [19, 20], которые и создают иммуносупрессивную среду в ткани, подвергшейся иммунной агрессии [21, 22]. МСК могут также ингибировать некоторые функции В-клеток [23], NK-клеток [24] и дендритных клеток (ДК) [25]. В частности, было показано, что МСК способны ингибировать активацию и пролиферацию В-клеток, а также секрецию IgG. Помимо этого МСК КМ оказывают ингибирующий эффект на экспрессию CD40L на В-клетках [22]. Недавно было показано, что МСК КМ могут стимулировать пролиферацию CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Т-регулирующих клеток. Так, при сокультивации МСК КМ и мононуклеарных клеток периферической крови показано увеличение процента CD4⁺CD25⁺Treg-клеток в культуре [26]. Хотя точные механизмы иммунорегуляторного действия аутологичных и аллогенных МСК до конца не известны, большинство исследований показывают, что они осуществляются с помощью растворимых факторов. К этим факторам относят TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста β 1), фактор роста гепатоцитов (HGF), простагландин E2 (PGE2) и индоламин 2,3-диоксигеназу [27].

При ЯК аутоагрессия связана с появлением аутоантител вследствие бактериального, вирусного или иного повреждения компонентов слизистой оболочки на фоне снижения супрессорной активности

иммунной системы [4]. В патогенезе ЯК доказана важная роль ANCA, что свидетельствует о развитии аутоиммунного процесса. Однако в литературе отсутствуют данные о выявлении различных видов аутоантител к антигенам нейтрофилов, перекрестно связанных между собой, и клиническом течении данных больных ЯК в зависимости от вида иммуносупрессивной терапии, что и явилось целью настоящего исследования

Цель исследования: определить системный иммуносупрессивный эффект трансплантации МСК костного мозга у больных язвенным колитом, протекающим с 6 видами аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2010 по 2011 год в ЦНИИГ обследовано 37 больных ЯК, из них 24 мужчины, 13 женщины. Возраст больных составлял 19–70 лет, средний возраст — $40,6 \pm 2,4$ года ($M \pm \sigma$). Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, иммунологических, гистологических и инструментальных методов исследования. Из 37 больных ЯК у 27 наблюдалось ЯК тотальное поражение, у 7 — ЯК левостороннее поражение, у 3 — ЯК дистальное поражение. Длительность заболевания составляло от 2 до 30 лет, в среднем $6,7 \pm 1,0$ года ($M \pm \sigma$). По характеру течения у 21 (56,7%) больного наблюдалось хроническое непрерывно рецидивирующее и у 13 (35,1%) — хроническое рецидивирующее течение ЯК. Среди 37 больных ЯК гормонорезистентность была у 5 (13,5%) и гормонозависимая форма — у 19 (51,3%). Среди 37 больных ЯК у 13 (35,1%) выявлено осложненное течение заболевания: у 3 (8,1%) обнаружены стеноз сигмовидной кишки, у одного (2,7%) — кишечное кровотечение и перфорация толстого кишечника. Из 37 больных ЯК у 13 (35,1%) выявлены внекишечные проявления: у 8 (21,6%) обнаружен полиартрит, у 2 (5,4%) — первичный склерозирующий холангит и аутоиммунный гепатит, у одного (2,7%) — гангренозная пиодермия. Из 37 больных ЯК 16 получали терапию инфликсимабом, 10 — МСК костного мозга + 5-АСК, 11 — стандартные терапии: 5-АСК + ГКС или ЦК. Для определения выраженности аутоиммунного процесса у больных ЯК определяли антитела к антигенам нейтрофилов (ANCA) в сыворотке крови больных иммуноферментным методом с применением тест-систем *Orgentec* (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что среди 37 больных ЯК при обострении заболеваний повышение содержания ANCA выявлено у 30 человек, что составило 81,1%.

Из 30 ANCA-позитивных больных у двух (6,6%) обнаружено 6 видов аутоантител одного семейства, перекрестно связанных между собой (*рис. 1 на цветной вклейке*).

К известным антигенным мишеням ANCA относятся: протеиназа-3 (PR3), миелопероксидаза (MPO), лактоферрин, эластаза, белок, повышающий проницаемость сосудов (BPI), катепсин G и лизоцим.

У двух (6,6%) больных ЯК выявлено следующие 6 видов аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой: антитела к PR3, BPI, катепсину G, лизоциму, эластазе, лактоферрину.

Нами проводилась сравнительная характеристика течения ЯК в зависимости от вида иммуносупрессивной терапии. Первой больной проводилась стандартная терапия: сульфасалазин 3 г/сут + преднизолон 60 мг. Второму больному в качестве иммуносупрессивной терапии проводилась трансплантация МСК костного мозга в дозе 1,5 млн/кг массы тела + салофальк 2,0 г.

Приводим это наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1:

Клиническое течение ЯК у больной, с выявленными 6 видами аутоантител к антигенам нейтрофилов на фоне стандартной терапии: 5-АСК + ГКС

Пациентка К., 23 лет, считает себя больной с сентября 2009 года, когда впервые отметила примесь крови в стуле, в дальнейшем появился жидкий стул до 3 раз/сут. Амбулаторно выполнялась ФКС — картина язвенного колита, проктит. Лечилась сульфасалазином 3 г/сут (на фоне чего отметила появление лихорадки, а также изменения в картине белой крови — лейкопения), далее назначены микроклизмы и свечи салофальк с положительным эффектом. Однако в апреле 2010 г. больная отметила возобновление симптомов — кашицеобразный стул с примесью крови и слизи, по данным РРС, сохранялась активность язвенного колита в прямой кишке. К лечению были добавлены свечи с салофальком. Был отмечен незначительный положительный эффект. В июне 2010 г. госпитализирована в ЦНИИГ для решения вопроса о дальнейшем лечении, тогда же обследована: ФКС — ЯК, дистальное поражение. Проводилось лечение месаколом 2,4 мг/с, ректальные капельницы с преднизолоном, свечи с салофальком. Достигнут положительный эффект. При выписке находилась на поддерживающей терапии месаколом 1 табл. × 3 раза/день.

Ухудшение самочувствия с марта 2011 г., когда появился жидкий стул до 10 раз/сут, со сгустками крови, вздутие и урчание в животе, повышение температуры тела до 39 °С, рези в анусе во время стула. Проконсультирована проктологом — острый тромбированный наружный геморрой, ЯК — обострение, при аноскопии — слизистая кишки отечная, гиперемирована с небольшими кровоточащими эрозиями, в просвете слизь с гноем. Проводилась терапия детралексом 2 табл./день, мазью гепатромбин Г.

В апреле 2011 г. вновь ухудшилось состояние, появился частый жидкий стул до 10 раз в сутки, с примесью крови и слизи, урчание и вздутие в животе, боли в области ануса во время дефекации, подъем температуры до 38,0 °С. Госпитализирована

в ЦНИИГ для обследования и лечения. При поступлении, больной проводились иммунологические исследования для определения степени активности ЯК и выраженности аутоиммунных процессов (рис. 2 на цветной вклейке).

Как видно из рис. 2, при иммунологическом исследовании у больной выявлено 6 видов аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой (ANCA): анти-PR3 — 5,4; анти-ВР1 — 1,5; АТ к катепсину G — 1,12; АТ к лизоциму — 1,13; АТ к эластазе — 1,63; АТ к лакторферину — 5,5 (норма меньше 1,0) (рис. 4).

Для выяснения взаимосвязи аутоантител и тяжести течения мы сопоставляли клиническую и эндоскопическую активности ЯК у данной больной в зависимости от спектра аутоантител одного семейства (табл. 1).

Как видно из табл. 1, при обследовании в отделении патологии кишечника индекс Рахмилевича составил 17 баллов, индекс Мейо — 12 баллов, повышение уровня СРБ — до 132,26 мм/л, лейкоцитоз — до 18,5 тыс., п/я — 15%, снижение гемоглобина — до 98 г/л, ускорение СОЭ — до 61 мм/ч. При УЗИ кишечника — стенки слепой кишки, восходящего и нисходящего отдела ободочной, сигмовидной кишки утолщены до 7 мм, с выраженными инфильтративными изменениями, а также локальными деструктивными изменениями с вовлечением мышечного слоя (язвенные дефекты), гаустрация сглажена. Заключение: УЗ — признаки колита. ФКС — сосудистый рисунок отсутствует, выраженная контактная кровоточивость, на стенках слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) определяются множественные язвенные дефекты, покрытые фибрином и гноем.

Проводилось лечение сульфасалазином 3 г/сут, преднизолоном 60 мг и микроклизмы с преднизолоном 30 мг. На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось: стул 4–5 раз в день, без примеси крови, боли в области ануса не беспокоят, вздутие живота значительно уменьшились, температура тела нормализовалась. Индекс Рахмилевича снизился до 5 баллов, индекс Мейо — до 3 баллов, СРБ — до 64,64 мг/л, лейкоцитоз — до 11,2 тыс., п/я до 8%, СОЭ — до 14 мм/ч, гемоглобин повышался до 111 г/л.

Таким образом, у больной выявление 6 видов аутоантител к антигенам нейтрофилов сопровождалось тяжелым течением ЯК: увеличением клинической и эндоскопической активности, болями в животе, лихорадкой, учащением стула с примесью крови и повышением показателей острой фазы воспаления (СРБ, число лейкоцитов), что требовало проведения иммуносупрессивной терапии для снижения выраженного аутоиммунного воспалительного процесса.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2:

Клиническое течение ЯК у больного с выявленными 6 видами аутоантител к антигенам нейтрофилов на фоне трансплантации МСК костного мозга + 5-АСК

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЯК, ЧАСТОТА СТУЛА, СРБ, ЧИСЛО ЛЕЙКОЦИТОВ, СОЭ И ANCA У БОЛЬНОЙ К., 23 ГОДА	
Показатели	Результаты исследований
Индекс Рахмилевича (баллов)	17
Индекс Мейо (баллов)	12
Лихорадка, °С	38
Частота стула (в/сут)	10
СРБ (мг/л)	132,26
СОЭ (мм/ч)	61
Число лейкоцитов	18,5
Анти-PR3	5,4
Анти-ВР1	1,5
АТ к катепсину G	1,12
АТ к лизоциму	1,1
АТ к эластазе	1,2
АТ к лакторферину	5,5

Пациент В., 20 лет, считает себя больным с 2006 г., когда впервые появился жидкий стул, с примесью крови. Обследован амбулаторно в ГКБ № 51, при ФКС — ЯК с дистальным поражением умеренной активности; биопсия — выраженный хронический колит, обострение. Лечился салофальком 2 г/сут, свечи салофальком 1,0 сут с положительным эффектом, обострение купировано. С августа 2007 г. наблюдается в ЦНИИГ, получал сульфасалазин, свечи с салофальком, учитывая у больного ЯК хроническое рецидивирующее течение, к терапии добавлен буденофальк. В дальнейшем до марта 2008 г. чувствовал себя удовлетворительно, принимал салофальк. С августа 2008 г. ухудшилось общее состояние, появился жидкий стул до 15 раз, кровь в каждой порции. ФКС — субтотальное поражение, умеренная активность. Проводилось лечение преднизолоном в/в 125 мг, затем 60 мг внутрь, микроклизмы с преднизолоном, свечи с салофальком.

Учитывая у больного высокую активность ЯК, в октябре 2008 г. ему были впервые трансплантационно аллогенные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга 1,5 млн/кг массы тела, с положительным результатом: стул стал оформленным, без патологических примесей.

Повторная госпитализация в июне 2009 г., когда вновь появился кашицеобразный стул до 7 раз в сутки с примесью слизи и крови. Проведено обследование: РРС — слизистая оболочка на всем протяжении гиперемирована, отечна, множественные

геморрагии, единичные эрозии, контактная кровоточивость умеренная. Биопсия — хронический выраженный эрозивный колит: Проводилось лечение: сульфасалазин 3 г/сут, преднизолон в микроклизмах, больному повторно введены МСК КМ 1,5 млн/кг массы тела. После выписки самочувствие больного хорошее, стул до 2 раз в день без патологических примесей. Продолжал принимать сульфасалазин 1 г в/сут. В мае 2010 г. выполнена третья инфузия МСК костного мозга в дозе 1,5 млн/кг массы тела с положительным эффектом. В дальнейшем отмечалась ремиссия ЯК до февраля 2011 г. чувствовал себя удовлетворительно, принимал только салофальк 2 г.

В феврале 2011 г. наступило ухудшение состояния, появился жидкий стул до 5 раз в день с примесью крови и слизи, умеренные боли в животе. Больной госпитализирован в ЦНИИГ для обследования и лечения. При поступлении больному проводились иммунологические исследования для определения степени активности ЯК и выраженности аутоиммунных процессов (рис. 3 на цветной вклейке).

Как видно из рис. 3, в результате полученных иммунологических исследований у больного выявлены 6 видов аутоантител к антигенам нейтрофилов (ANCA): анти-PR3 — 2,2; АТ к катепсину G — 2,4; анти-BPI — 1,3; АТ к лизоциму — 1,9; АТ к лактоферину — 1,1; АТ к эластазе — 2,7 (норма меньше 1,0).

Также для выяснения взаимосвязи аутоантител и тяжести течения мы сопоставляли клиническую и эндоскопическую активности ЯК у данного больного в зависимости от спектра аутоантител одного семейства (табл. 2).

Как видно из табл. 2, при обследовании в отделе патологии кишечника индекс Рахмилевича

составил 7 баллов, индекс Мейо — 5 баллов, уровень СРБ — 22,99 мг/л, лейкоцитоз — 12,4 тыс. РРС — слизистая отечна, гиперемирована, с множественными мелкоточечными геморрагиями и эрозиями, незначительная контактная ранимость, сосудистый рисунок несколько смазан. Заключение: язвенный колит в фазе минимальной активности. Биопсия — собственная пластинка с умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, с примесью эозинофилов, инфильтрат распространяется на собственную мышечную пластинку. Заключение: хронический умеренно выраженный колит, зажившие эрозии. Учитывая у больного аутоиммунный гепатит, также проводилась непрямая ультразвуковая эластометрия — эластичность печени 4,2 кПа, что соответствует F0 по METAVIR, отсутствие фиброза. АМА-M2 — 2 Ед/мл (норма 0–20 Ед/л), ANA — 0,2 (норма меньше 1,0). Биохимические анализы: АЛТ — 112,3 Ед/л (норма 5–45 Ед/л), АСТ — 86,9 Ед/л (норма 5–35 Ед/л).

В дальнейшем для достижения стойкого противовоспалительного эффекта трижды выполнена инфузия МСК костного мозга 1,5 млн/кг массы тела. В качестве базисной терапии принимал салофальк 2,0 г и, как при иммуносупрессивной терапии, назначен буденофальк 9 мг в сутки. После проводимой терапии у больного достигнута клиническая ремиссия: стул 1–2 раза в день, нет примеси крови и слизи в кале, индекс Рахмилевича снизился до 3 баллов, Мейо — до 2 балла. Выписан с диагнозом: язвенный колит, субтотальное поражение, хроническое рецидивирующее течение, положительная динамика на фоне введения мезенхимальных стромальных клеток костного мозга. Аутоиммунный гепатит умеренной активности.

Таким образом, у больного на фоне трансплантации МСК костного мозга + 5-АСК, несмотря на выявление 6 видов аутоантител к антигенам нейтрофилов, отмечалась умеренная активность ЯК и меньшая концентрация аутоантител по сравнению с больной, получавший иммуносупрессивную терапию без МСК костного мозга.

При анализе полученных результатов иммунологических исследований было установлено, что выявление спектра аутоантител к антигенам нейтрофилов сопровождалась тяжелым течением ЯК: увеличением индекса Рахмилевича и Мейо, учащением стула с примесью крови, болями в животе и повышением показателей острой фазы воспаления (СРБ, число лейкоцитов и СОЭ). Таким образом, чем выше выявляемость аутоантител одного семейства, перекрестно связанных между собой, тем выше клиническая и эндоскопическая активность ЯК и больше риск развития внекишечных проявлений и осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинико-иммунологические исследования показали, что среди 30 ANCA-положительных

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЯК, ЧАСТОТА СТУЛА, СРБ, ЧИСЛО ЛЕЙКОЦИТОВ И ANCA У БОЛЬНОГО В., 20 ЛЕТ, НА ФОНЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МСК КОСТНОГО МОЗГА	
Показатели	Результаты исследований
Индекс Рахмилевича (баллов)	7
Индекс Мейо (баллов)	5
Частота стула (в/сут)	5 р/сут
СРБ (мг/л)	22,99
Число лейкоцитов	12,4
Анти-PR3	2,2
Анти-BPI	1,3
АТ к катепсину G	2,4
АТ к лизоциму	1,9
АТ к эластазе	2,7
АТ к лактоферину	1,1

больных ЯК у 6,6% выявлено 6 видов аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой. У больных с выявленными 6 видами аутоантител одного семейства отмечалось прогрессирующее течение ЯК, что сопровождалось увеличением клинической и эндоскопической активности заболевания, а также внекишечными проявлениями (полиартрит и аутоиммунный гепатит). У больного на фоне трансплантации МСК костного мозга, несмотря на выявление 6 видов аутоантител к антигенам нейтрофилов, отмечалась умеренная активность ЯК по сравнению

с больной, получавший иммуносупрессивную терапию без трансплантации МСК костного мозга. Обнаруженные нами умеренные течения ЯК и длительная ремиссия (до 1 года) на фоне трансплантации МСК можно объяснить системным иммуносупрессивным действием МСК, так как МСК КС ингибирует дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, участвующие в иммунном ответе, и активирует Т-регуляторные клетки, которые продуцируют противовоспалительные цитокины: ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста-1 β (ТФР-1 β), подавляющего воспалительный процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина, Н.В. Диагностическое и прогностическое значение тканевых эмбриональных антигенов при язвенном колите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
2. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пеццито, с участием Т. Улрихса, А. Айхер // Наглядная медицина. Пер. сангл. — М., 2009.
3. Иммунология и аллергология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / А.А. Воробьев, А.С. Быкова, А.В. Караулова. — М.: Практическая медицина, 2006. — 288 с.
4. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях / В.В. Долгов, В.В. Ракова В.Е. Колупаев, Н.С. Рытикова. — М.—Тверь: Триада, 2007. — С. 320.
5. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний / С.В. Лапин, А.А. Тотолян. — СПб.: Человек, 2010. — С. 272.
6. Majumdar, M.X. Characterization 5id functionality of cells surface molecules on human mesenchymal stem cell / M.X. Majumdar, M. Keane-Moore, D. Buyaner et al. // J. 5 omed. Sci. — 2003. — Vol. 10. — P. 228–241.
7. Kassem, M. Mesenchymal stem cells: cell biology and potential use in therapy / M. Kassem, M. Kristiansen, B.M. Abdallah // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. — 2004. — Vol. 95, № 5. — P. 209–214.
8. Baxevanis, C.N. Elevated prostaglandin E2 production by monocytes is responsible for the depressed levels of natural killer and lymphokine-activated killer cell function in patients with breast cancer / C.N. Baxevanis, G.J. Reclus, A.D. Gritzapis et al. // Cancer. — 1993. — Vol. 72. — P. 491–501.
9. Joshi, P.C. Prostaglandin E2 suppressed IL-15— mediated human NK cell function through down-regulation of common-chain / P.C. Joshi, X. Zhou, M. Cuchens et al. // J. Immunol. — 2001. — Vol. 166. — P. 885–891.
10. Maccario, R. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype / R. Maccario, M. Podesta, A. Moretta et al. // Haematologica. — 2005. — Vol. 90, № 4. — P. 516–525.
11. Sotiropoulou, P.A. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells / P.A. Sotiropoulou, S.A. Perez, A.D. Gritzapis, C.N. Baxevanis, M. Papamichail // Stem Cells. — 2006. — Vol. 24. — P. 74–85.
12. Spaggiari, G.M. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation / G.M. Spaggiari, A. Capobianco, S. Becchetti et al. // Blood. — 2006. — Vol. 107, № 4. — P. 1484–1490.
13. Abdi, R. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for type 1 diabetes / R. Abdi, P. Fiorina, C.N. Adra, M. Atkinson, M.H. Sayegh // Diabetes. — 2008. — Vol. 57. — P. 1759–1767.
14. Uccelli, A. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? / A. Uccelli, V. Pistoia, L. Moretta // Trends Immunol. — 2007. — Vol. 28. — P. 219–226.
15. Chapel, A. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome / A. Chapel, J.M. Bertho, M. Bensidhoum et al. // J. Gene Med. — 2003. — Vol. 5. — P. 1028–1038.
16. Koblas, T. The application of umbilical cord blood cells in the treatment of diabetes mellitus / T. Koblas, S.M. Harman, F. Saudek // Rev. Diabet Stud. — 2005. — Vol. 2. — P. 228–234.
17. Bartholomew, A. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo / A. Bartholomew, C. Sturgeon, M. Siatskas et al. // Exp Hematol. — 2002. — Vol. 30. — P. 42–816.
18. Krampera, M. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide / M. Krampera, S. Glennie, J. Dyson et al. // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 3722–3729.
19. Meisel, R. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indolamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation / R. Meisel, A. Zibert, M. Laryea et al. // Blood. — 2004. — Vol. 103. — P. 4619–4621.
20. Tyndall, R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions / R. Tyndall // Clin. Exp. Immunol. — 2005. — Vol. 141, № 1. — P. 1–9.
21. Kyriakou, D.S. Hemopoietic progenitor cells and bone marrow stromal cells in patients with autoimmune hepatitis type 1 and primary biliary cirrhosis / D.S. Kyriakou et al. // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 39, № 5. — P. 679–685.
22. Rabinovitch, A. Role of cytokines in the pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus / A. Rabinovitch, W.L. Suarez-Pinzon // Rev. Endocr. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 4, № 3. — P. 291–299.
23. Corcione, A. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions / A. Corcione, F. Benvenuto, E. Ferretti et al. // Blood. — 2006. — Vol. 107. — P. 367–372.
24. Sotiropoulou, P.A. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells / P.A. Sotiropoulou, S.A. Perez, A.D. Gritzapis et al. // Stem Cells. — 2006. — Vol. 24, № 1. — P. 74–854.
25. Zhang, W. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells / W. Zhang, W. Ge, C. Li et al. // Stem Cells Dev. — 2004. — Vol. 13. — P. 263–271.
26. Selmani, Z. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T-lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+ CD25high Foxp3+ regulatory T-cells / Z. Selmani, A. Naji, I. Zidi et al. // Stem Cells. — 2008. — Vol. 26. — P. 212–222.
27. Aggarwal, S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses / S. Aggarwal, M.F. Pittinger // Blood. — 2005. — Vol. 105, № 4. — P. 1815–1822.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МСК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С ШЕСТЬЮ ВИДАМИ АУТОАНТИТЕЛ ОДНОГО СЕМЕЙСТВА, ПЕРЕКРЕСТНО РЕАГИРУЮЩИХ МЕЖДУ СОБОЙ

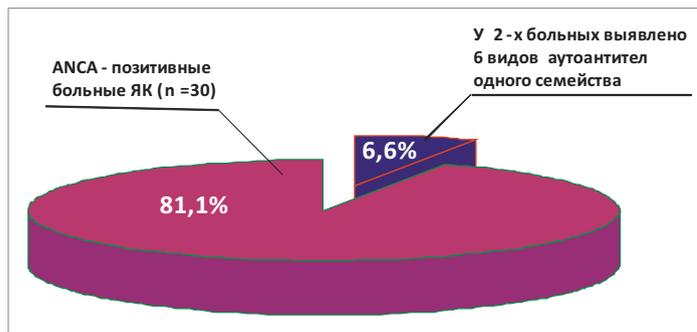


Рис. 1. Частота встречаемости 6 видов аутоантител одного семейства среди ANCA-позитивных больных ЯК (n = 30)

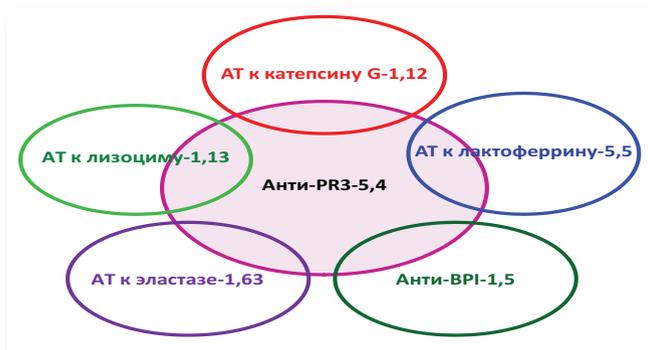


Рис. 2. Выявление 6 видов аутоантител одного семейства (ANCA) у больной К., 23 лет

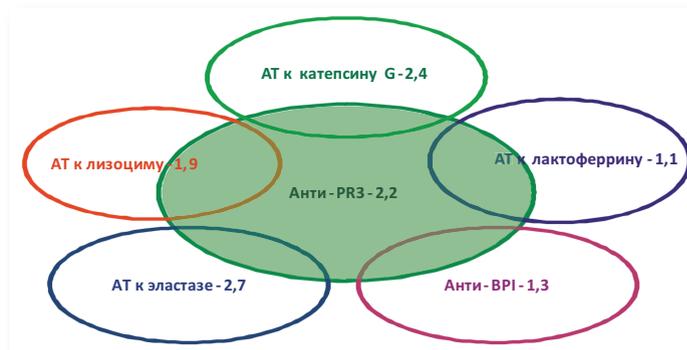


Рис. 3. Выявления 6 видов аутоантител из одного семейства (ANCA) у больного В., 20 лет