

ПОЛНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА БЕЗ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ СИСТЕМНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНОГО ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Князев О. В.¹, Ручкина И. Н.¹, Парфенов А. И.¹, Коноплянников А. Г.², Сагынбаева В. Э.¹

¹ ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

² Медицинский радиологический научный центр МЗ и СР, г. Обнинск

Князев Олег Владимирович

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Тел.: 8 (495) 304-30-78

E-mail: oleg7@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) стала в последние 15–20 лет одной из важнейших проблем научного поиска и повышенного внимания клиницистов. Это вызвано открывшимися новыми сведениями о ее ведущей роли в происхождении, развитии и тяжелом исходе большой группы болезней. Цитомегаловирус (ЦМВ) является одним из частых возбудителей оппортунистических инфекций (ОИ) у больных ВЗК, особенностью которых является обязательное состояние иммунодефицита. Многочисленные результаты исследований *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что мезенхимальные стромальные клетки (МСК) подавляют иммунные реакции организма на алло-стимуляцию, но не на вторжение инфекции, а также сами обладают противовирусной и антимикробной активностью, что продемонстрировано в данном клиническом случае.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, цитомегаловирусная инфекция, язвенный колит.

SUMMARY

Cytomegalovirus infection (CMV) has become in the last 15–20 years one of the most important problems of scientific research and clinical high attention. This is due to new information discovered about its leading role in the origin, development, and the outcome of a large group of serious diseases. Cytomegalovirus (CMV) is one of the most common causative agents of opportunistic infections (OI) in patients with IBD, which are mandatory feature of the state of immunodeficiency. Numerous studies *in vivo* and *in vitro* studies have demonstrated that mesenchymal stromal cells (MSCs) suppress immune reactions to allogeneic stimulation, but not the invasion of infection, as well as themselves possess antiviral and antimicrobial activity, as demonstrated in this clinical case.

Keywords: Mesenchymal stromal cells, cytomegalovirus infection, ulcerative colitis.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются хроническими болезнями желудочно-кишечного тракта, этиология которых до сих пор остается неизвестной. На современном этапе патогенез ВЗК рассматривают как взаимодействие генетической предрасположенности, неадекватной иммунной реактивности, а также нарушенной барьерной функции кишки и повышенной чувствительности к воздействию факторов внешней среды, в первую очередь, к кишечной микрофлоре

и специфическим антигенам [1]. Совокупность этих факторов приводит к иммуно-воспалительной реакции в кишечнике с формированием и поддержанием хронического воспаления.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтвердили, что микрофлора кишечника является обязательным и, возможно, ключевым фактором в развитии ВЗК [2]. Сходство патологических изменений при ВЗК с острой кишечной инфекцией (клинические симптомы — диарея, боли в животе, кровь в стуле,

внекишечные проявления — реактивный артрит, узловатая эритема, эндоскопические и гистологические изменения — отек и воспаление слизистой, крипт-абсцессы, крипт-язвы) привело к изучению связи развития и обострения ЯК и БК с микобактериями туберкулеза, кишечной палочкой, листериями и хламидиями, а также с вирусами кори, свинки, краснухи, вируса Эпштейна-Барра и цитомегаловируса [3]. Однако на сегодняшний день ни один конкретный бактериальный или вирусный возбудитель не был идентифицирован как этиологический фактор ЯК или БК.

В настоящее время ведущие теории патогенеза ВЗК предлагают концепцию потери иммунной толерантности, чрезмерного или извращенного системного и местного иммунного ответа к синантропным бактериям в сочетании активацией оппортунистической инфекции у генетически предрасположенных лиц.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

У больных ВЗК одним из частых возбудителей оппортунистических инфекций (ОИ), особенностью которых является обязательное состояние иммунодефицита, является цитомегаловирус (ЦМВ). В латентной форме возможна пожизненная персистенция вируса, что и наблюдается в 45–85% случаев [4]. Реактивация инфекции, которая сопровождается развитием различных клинических проявлений: лихорадкой, мононуклеозоподобным синдромом, сиалоаденитом и сопровождающаяся поражением различных органов — легких, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, головного мозга, происходит при иммуносупрессии (лечение системными или селективными иммунодепрессантами, инфицирование ВИЧ и др.) Больные, получающие иммуносупрессивную терапию, составляют группу высокого риска по заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). У данного контингента больных ЦМВИ представляет серьезную угрозу жизни, так как практически каждый орган может подвергнуться инфицированию, и заболевание может закончиться летально.

Помимо этого, в настоящее время доказана связь между ЦМВИ и показателями, характеризующими тяжесть течения, активность и исходы ЯК и БК. Впервые Powell и соавторы [5] указали на возможную связь ЦМВ и ВЗК ещё в 1961 году, что находило подтверждение в последующих многочисленных исследованиях [6]. Однако патогенетическая роль ЦМВ при ВЗК до настоящего времени не вполне ясна. С одной стороны, имея тропность к эпителию кишечника, вирус может вызывать ЦМВ-колит. С другой стороны, он может стать триггером воспалительного процесса при ВЗК [7,8].

Исследования последних десятилетий подтвердили важную роль ЦМВ в развитии ЯК, обострении заболевания и его утяжелении [9,10,11].

Продемонстрирована связь ЦМВ с наличием гормонорезистентности и гормонозависимости у больных ВЗК [12] и частотой хирургических осложнений [13,14,15,16,17], а также увеличением смертности от ВЗК, особенно в случае недиагностируемой ЦМВ [18,19]. Однако данные, полученные в различных клиниках, весьма противоречивы. Ученые из США (медицинский университет Южной Калифорнии, Лос-Анджелес) выявляли распространенность ЦМВИ у больных с активными формами ЯК и БК и сравнивали течение заболевания у больных с наличием ЦМВ и без него. Авторами установлено, что сочетание ЦМВИ с активными формами ЯК составляло лишь 10%. ЦМВ может в некоторых случаях быть маркером тяжести заболевания. В тоже время, сам ЦМВ не вызывает тяжелых осложнений и не приводит к повышению летальности в общей популяции больных ЯК [20]. Не наблюдается связи между тяжестью заболевания и уровнем вирусной нагрузки. Полученные результаты не выявили взаимосвязи между реактивацией ЦМВИ и обострением или тяжестью течения ВЗК [21].

Описан случай ЦМВИ с поражением терминального отдела подвздошной кишки, напоминающей клиническую картину болезни Крона, у 19-летнего больного, который получал иммуносупрессивную терапию по поводу волчаночного нефрита [22].

Предварительные результаты показывают, что ЦМВ может сохраняться в слизистой обложке толстой кишки и в период ремиссии заболевания. Это позволяет предположить, что вирус не влияет на рецидив заболевания [23].

Таким образом, несмотря на многочисленные публикации, посвященные ассоциации ЦМВИ с течением ЯК, на большинство вопросов однозначного ответа не получено. До конца не решен вопрос о причинно-следственной связи и дифференциальном диагнозе при первой атаке ЯК и при наличии ДНК ЦМВ. Происходит ли полная элиминация вируса в период ремиссии ЯК? Связан ли риск развития рецидива ЯК с наличием ЦМВ? Какова связь между тяжестью ЯК и наличием ЦМВ? Есть ли необходимость в проведении противовирусной терапии у больных ВЗК? До сих пор не определены критерии установления диагноза ЦМВ, не ясна роль противовирусной терапии в лечении этих больных, не конкретизированы показания к ее назначению. Но это только одна сторона вопроса. Второй, не менее важный аспект, связан с широким использованием в лечении больных ЯК и БК иммуносупрессоров с высоким риском развития инфекционных осложнений на фоне проводимой терапии.

При лечении больных иммуносупрессивными препаратами, которые делают их более восприимчивыми к ЦМВ, течение ЯК значительно ухудшается,



иногда приводя к летальному исходу [24]. В таких случаях противовирусная терапия позволяет снизить риск осложнений и частоту колэктомий [25]. В тоже время, антивирусная терапия не является обязательной для всех больных ЯК с ЦМВИ [26].

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Диагноз ЦМВИ подтверждается при обнаружении ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и ткани и /или в биоптате при окраске гематоксилином и эозином при наличии характерных гигантских клеток (цитомегалов) с включениями в ядре, получивших название «совиный глаз», а также по определению и динамике титра антител классов IgM и IgG к ЦМВ методом ИФА. Недавно опубликованы результаты пилотных исследований, посвященных изучению диагностической эффективности количественной ПЦР для выявления ДНК ЦМВ в образцах стула больных ВЗК. Экспериментальное исследование свидетельствует о высокой точности этого неинвазивного метода для выявления ДНК ЦМВ в стуле больных по сравнению с биопсией слизистой оболочки кишки. Данная методика может быть предложена в качестве неэндоскопического тестирования для выявления ЦМВИ у больных с атакой ЯК и БК, чтобы определить ее распространенность у пациентов с ВЗК [27].

При первичном инфицировании специфические антитела (анти-ЦМВ IgM) появляются в течение месяца, достигают максимума к 2–3 месяцам от начала болезни, затем исчезают, уступая место IgG антителам. В некоторых случаях сероконверсия происходит значительно раньше. При реактивации процесса анти-ЦМВ-IgM появляются вновь и циркулируют наряду с IgG антителами. Сохранение антител IgM или нарастание анти-ЦМВ IgG свидетельствуют в пользу активной ЦМВ инфекции. Таким образом, выявление специфических антител классов IgM и IgG серологическими методами не имеет решающего значения в постановке диагноза и свидетельствует лишь о факте инфицированности, а не о наличии заболевания.

Метод ПЦР позволяет провести как качественную, так количественную оценку. По величине вирусной нагрузки определяются показания к противовирусной терапии, оцениваются ее эффективность и сроки лечения [28]. При невозможности определения вирусной нагрузки эффективность лечения может быть оценена на основании стойкой элиминации ДНК вируса из крови.

Показанием для противовирусной терапии являются тяжелые и пролонгированные атаки у больных с ослабленным иммунитетом. Используется для этих целей ганцикловир и фоскарнет. Ганцикловир не только ингибирует ДНК — полимеразу, но и сам включается в структуру ДНК вируса и клеток хозяина. При этом страдают клетки быстрообновляющихся тканей — костного мозга и ЖКТ. Существует дозозависимая токсичность этого препарата.

Характерным для ганцикловира является множество осложнений — нейтропения и тромбоцитопения (встречаются наиболее часто), анемия, реактивный панкреатит, гепатит, аритмии, артериальная гипертензия, гипотензия и др. Рекомендуемый курс — 21 день, затем поддерживающее лечение по 5 мг/кг/сут однократно, так долго, сколько потребуется [29]. Если ганцикловир неэффективен, применяют фоскарнет. Он также ингибирует все ДНК — полимеразы ЦМВ [30]. Требуется длительное поддерживающее лечение этим препаратом. Побочные явления включают тремор, судороги, обратимое нарушение функции почек. Эффективность обоих препаратов составляет около 75%, но вследствие перехода вируса в латентное состояние часты рецидивы. Данное обстоятельство требует поиска более эффективных и менее токсичных противцитомегаловирусных препаратов.

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ОКАЗЫВАЮТ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ НА АЛЛОРЕАКТИВНЫЕ И МИТОГЕН-СПРОВОЦИРОВАННЫЕ РЕАКЦИИ, А НЕ ПРОТИВ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ

С 2008 года в отделе патологии кишечника ЦНИИГ больным ВЗК осуществляется трансплантация аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга. Данный метод комплексной противовоспалительной терапии больных ЯК и БК продемонстрировал высокую эффективность по сравнению со стандартной терапией. Трансплантация аллогенных МСК оказывает разнонаправленный регулирующий эффект на воспалительный процесс: стимулируют функциональную активность угнетенной иммунной системы, увеличивая уровень изначально сниженных иммуноглобулинов, про- и противовоспалительных цитокинов, снижает интенсивность аутоиммунных реакций и активность иммунопатологических процессов [31].

Говоря о любом иммуносупрессивном агенте, всегда возникает вопрос — увеличивает ли терапия риск развития инфекции? Накопленные на сегодняшний день данные показывают, что несмотря на выраженный иммуносупрессивный эффект на аллореактивные и митоген-спровоцированные реакции, МСК не препятствуют активности иммунокомпетентных клеток, направленной против инфекционных агентов. Эксперименты показали, что МСК не влияют на цитолитическую активность Т-клеток при их пролиферации, вызванной вирусом Эпштейна-Барра и цитомегаловирусом [32]. Вирусная инфекция также стимулирует секрецию гамма-интерферона (ИНФ- γ) мезенхимальными стромальными клетками, что является ключевым фактором, способствующим антивирусным реакциям цитотоксических Т-лимфоцитов [33]. МСК также могут стимулировать секрецию иммуноглобулинов В-клетками в ответ на проникновение бактериального липополисахарида, цитомегаловируса и вируса герпеса Варицелла, при добавлении в культуры

клеток бактериальных и вирусных антигенов [34]. Помимо секреции ИНФ- γ стромальными клетками был описан механизм временной инактивации иммунносупрессивной активности МСК антивирусными цитотоксическими Т-лимфоцитами.

МСК экспрессируют большое разнообразие толл-подобных рецепторов (ТЛПР), включая ТЛР 2, 3 и 4, которые активируются вирусными, бактериальными и паразитарными антигенами. Активация ТЛПР вирусными и бактериальными агентами резко подавляет экспрессию Jagget-1 на МСК, что, как было показано, вызывает иммуносупрессию через взаимодействие с рецепторами на Т-клетках. В результате уменьшенной экспрессии сигнального белка Jagget-1 происходит обратимое подавление иммунносупрессивного потенциала МСК. На данный момент установлено, что ТЛПР играют важную роль не только при бактериальных и вирусных инфекциях, но также отвечают за активацию иммунного ответа на проникновение протозойных паразитов [35]. Из этого следует, что, как и в случае с вирусами и бактериями, взаимодействие паразитов с ТЛПР на МСК повлечет за собой временную инактивацию иммунносупрессивной активности стромальных клеток [36]. Обратимая инактивация иммунносупрессивной активности МСК вирусными, бактериальными и паразитарными антигенами через ТЛПР, может представлять собой механизм, позволяющий иммунным клеткам бороться с инфекцией в организме.

Последние исследования по изучению биологии МСК показали, что они могут играть положительную роль в лечении сепсиса, вызванного бактериальной инфекцией [37]. Гипотеза о том, что человеческие МСК обладают антимикробными свойствами, нашла свое подтверждение в исследованиях изучающих влияние человеческих МСК костного мозга на бактериальный рост грамотрицательных (кишечная палочка и синегнойной палочки) и грамположительных (золотистый стафилококк) бактерий. Анализ эксперимента показал, что одним из факторов, ответственных за антимикробную активность МСК является антимикробный пептид hCAP-18/LL-37. Экспрессия белка, ответственного за синтез данного пептида, увеличивается после добавления бактериальных агентов в культуру клеток.

На модели пневмонии, вызванной *E. coli*, отмечалось уменьшение роста бактерий в легких и в гомогенатах бронхоальвеолярного лаважа при введении культуры МСК. По результатам проведенного эксперимента был сделан вывод о прямой антимикробной активности МСК. В работе канадских исследователей было показано, что иммуномодулирующий эффект клеточной терапии может быть эффективным дополнением в комплексной терапии сепсиса с целью уменьшения септических осложнений и летальности [38]. Это обусловлено способностью МСК выделять ряд факторов, которые способны нейтрализовать активность провоспалительных цитокинов [39]. У крыс, которым вводили МСК, достоверно снижился уровень провоспалительных цитокинов, активность

макрофагов и нейтрофилов, а также и степень воспалительной инфильтрации в легких, почках и печени по сравнению с контрольной группой животных.

Таким образом, полученные результаты исследований *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что МСК подавляют иммунные реакции организма на алло-стимуляцию, но не на вторжение инфекции, а также сами обладают противовирусной и антимикробной активностью, что и демонстрирует данный клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной К., 41 год, поступил в отделение патологии кишечника ЦНИИ гастроэнтерологии с жалобами на жидкий стул до 5–6 раз в сутки с примесью крови и слизи, в дневное и ночное время, субфебрильную температуру в вечернее время, боли в нижних отделах живота, метеоризм, снижение аппетита, снижение массы тела на 5 кг, общую слабость.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, нормостенического типа телосложения, пониженного питания (рост 185 см вес- 74 кг, ИМТ- 21,6). Кожные покровы и видимые слизистые бледные, периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, пульс 96 в минуту. Живот симметричный, всеми отделами участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в левой подвздошной области, симптомов раздражения брюшины нет. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Клинический индекс Рахмилевича составил 11 баллов.

Проведено обследование. В клиническом анализе крови: Нв — 130 г/л, гематокрит 38,7; лейкоцитоз 14,610⁹, палочкоядерных нейтрофилов 12%, СОЭ 38 мм/ч; в биохимическом анализе крови: сывороточное железо — 18,8 мкм/л, СРБ — 26,8 мг/л, IgG-1600 mg/%, IgM -140 mg/%, IgA -200 mg/%.

Ректороманоскопия (без подготовок). Тубус ректоскопа введен на 16 см (выше кишечное содержимое). Слизистая оболочка на осмотренном участке отечна, гиперемирована, множественные геморрагии, эрозии от 0,1 до 0,3 см в диаметре, выраженная контактная кровоточивость, сосудистый рисунок отсутствует. Заключение: эрозивно-геморрагический проктосигмоидит.

Для уточнения протяженности поражения слизистой оболочки толстой кишки проведена колоноскопия (КС) — отек, гиперемия слизистой прямой, сигмовидной и восходящего отдела толстой кишки, множественные геморрагии, эрозии, выраженная контактная кровоточивость. Сосудистый рисунок отсутствует. По данным колоноскопии и результатам биопсии слизистой оболочки кишки установлен



диагноз язвенного колита, левостороннее поражение, индекс Мейо — 8 баллов (рис. 1, на цветной вклейке). По результатам биопсии слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) выявлена деструкция слизистой оболочки кишки и изъязвления, проникающие до подслизистого слоя, деструкция эпителия в базальных отделах крипт и замещение их соединительной тканью (рис. 2, на цв. вклейке). Начата терапия сульфасалазином 4 г/сут, преднизолон в микроклизмах 60 мг/сут. В течение 7 дней положительного эффекта достигнуто не было — сохранялась диарея с примесью крови, лихорадка. В связи с отсутствием эффекта назначен преднизолон 1 мг/кг, метрогил 1000 мг/сут в /в капельно. На фоне проводимой терапии наступило улучшение: температура нормализовалась, частота стула уменьшилась до 3–4 раз, стул оформленный, без патологических примесей, индекс Рахмилевича снизился до 7 баллов, индекс Мейо сохранялся на прежнем уровне — 8 баллов. Однако при снижении дозы преднизолона до 6 таб (30 мг/сут) происходил рецидив заболевания. Таким образом, констатирована гормонозависимая форма язвенного колита.

Больному было проведено обследование на наличие вирусной инфекции. Были выявлены следующие изменения — IgG к вирусу простого герпеса I типа — 185 Ед/мл (N<22), IgM — 0,4 Ед/мл (N<1,1), IgG к вирусу простого герпеса II типа — 0 Ед/мл (N<22), IgM — 0,6 Ед/мл (N<1,1), IgG к вирусу герпеса 6 типа — 1,5 Ед/мл (N<1,1), IgG к цитомегаловирусу — 185 Ед/мл (N<22), IgM — 3,4 Ед/мл (N<1,1), IgG к микоплазмам — 119 Ед/мл (N<22), IgM — 0,4 Ед/мл (N<1,1), IgG к хламидиям — 105 Ед/мл (N<22), IgM — 0,8 Ед/мл (N<1,1).

Таким образом, в сыворотке крови больного выявлено девятикратное увеличения титров антител класса IgG к ЦМВ, повышение уровня антител класса IgM до 3-х норм.

В биоптате слизистой оболочки кишки выявлено наличие ДНК цитомегаловируса с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Величина вирусной нагрузки составила 1:1000 (ДНК ЦМВ). ДНК вируса простого герпеса I и II типа обнаружено не было.

Наличие ЦМВ нами было расценено как причина гормонозависимости и гормонорезистентности ЯК у больного. Так как отсутствовала клиническая картина инфекционного процесса вирусной этиологии, противовирусная терапия не проводилась. С целью усиления противовоспалительной терапии и преодоления гормонозависимости больному дважды была осуществлена трансплантация МСК в дозе 3 млн. клеток на 1 кг массы тела (200 млн.) с интервалом 4 недели. После выписки, амбулаторно больной продолжал снижать дозу преднизолона до полной отмены в течение 2-х месяцев.

Через 2 месяца после системной трансплантации аллогенных МСК у больного наблюдался положительный клинический эффект: улучшение общего состояния, урежение частоты стула до 1–2 раз в сутки, улучшение его консистенции, значительное уменьшение, а в последующем купирование болевого синдрома, исчезновение слабости и недомогания,

нормализация температуры тела, увеличение массы тела на 5 кг. Индекс клинической активности язвенного колита снизился до 0.

В дальнейшем были полностью по схеме отменены ГКС, в качестве поддерживающей терапии больной принимает пробиотики.

Проведена контрольная КС: Баугиниева заслонка полиповидной формы, сомкнута, ориентирована в купол. Слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечно-ободочной и дистального отдела сигмовидной кишок очагово гиперемирована. Сосудистый рисунок сглажен. Складки нормальной высоты. Слизистая остальных отделов розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок усилен, перестроен. Определяются единичные псевдополипозные разрастания до 0,3 см в диаметре. Контактная кровоточивость отсутствует. Заключение: язвенный колит, ремиссия. Индекс эндоскопической активности составил 1 балл (рис. 3, на цв. вклейке).

По результатам гистологического исследования также отмечалась значительная положительная динамика: определялась резкая активизация пролиферативных процессов с гиперплазией эпителия и усилением образования мелких и крупных фолликулов в слизистой оболочке и подслизистом слое, увеличением количества бокаловидных клеток в эпителии слизистой оболочки кишки по сравнению с исходным уровнем. Лишь в базальных отделах слизистой оболочки сохранялись небольшие фолликулоподобные скопления лимфоцитов (рис. 4, на цв. вклейке).

При контрольном обследовании больного через 2 месяца от момента выявления ЦМВ в сыворотке крови больного уровень титров антител класса IgG и антител класса IgM был ниже уровня максимальных допустимых значений — IgG к цитомегаловирусу составил 20 Ед/мл (N<22), IgM — 0,4 Ед/мл (N<1,1). ДНК ЦМВ методом ПЦР в тканях кишки не определялся. Показатели периферической крови улучшились: нормализовалось количество лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов, СОЭ снизилось до 3 мм/ч. В биохимическом анализе крови уровень СРБ составил 3,7 мг/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, что у больного язвенным колитом после трансплантации МСК наступило клиническое улучшение в течение заболевания: индекс клинической активности снизился с 11 до 0. Значительно улучшилась эндоскопическая картина: индекс эндоскопической активности воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки снизился с 8 до 1. Определяется резкая активизация пролиферативных процессов в слизистой оболочке толстой кишки с гиперплазией эпителия и усилением образования мелких и крупных фолликулов. Введение культуры МСК способствовало элиминации ЦМВ без проведения противовирусной терапии и преодолению гормонозависимости/гормонорезистентности у больного язвенным колитом.

В заключении хотелось бы подчеркнуть, что ассоциация ЦМВИ и ВЗК – недостаточна изученная патология, представляющая серьезную проблему, как для инфекционистов, так и для гастроэнтерологов и колопроктологов. Не следует забывать, что вопрос о поведении протвовирусной терапии у больных ВЗК следует решать индивидуально в каждом конкретном случае. Тактика лечения больных должна учитывать возможность латентной стадии и повторных

рецидивов заболеваний, а также выраженность тех или иных клинических проявлений. Следует поддержать предложения ученых гастроэнтерологов о необходимости проведения многоцентровых контролируемых исследований с целью оценки необходимости и эффективности противовирусной терапии у больных воспалительными заболеваниями кишечника и ЦМВ-инфекцией [40].

ЛИТЕРАТУРА

- Kucharzik T. et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: Implications for future therapies. *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 12, Issue 11, p. 1068–1083, 2006.
- Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. // *Gastroenterology*. 2011 May; 140 (6):1720–1728.e3.
- Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J*. 2009 Sep; 11 (9):558–63
- Демидова С. А., Семенова Е. И., Жданов В. М., Гаврилов В. И. Цитомегаловирусная инфекция человека. — М.: Медицина, 1976.
- Powell, R. D.: Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis. *Am. J. Med.* 30: 334–340, 1961.
- Wong, T. W., and Warner, N. E., Cytomegalic inclusion disease in adults. *Arch. Path.* 74: 403–422, 1962.; Keren, D. F., Milligan, F. D., Strandberg, J. D. et al.: Intercurrent cytomegalovirus colitis in a patient with ulcerative colitis. *Johns Hopkins Med. J.* 136: 178–182, 1975.
- Pollok RC. Viruses causing in AIDS. *Novartis Found Symp* 2001;238:276–83.
- Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.*, 2001,96 (7), 2137–42.
- Onyeagocha C, Hossain MS, Kumar A, Jones RM, Roback J, Gewirtz AT. Latent cytomegalovirus infection exacerbates experimental colitis. *Am J Pathol.* 2009 Nov; 175 (5):2034–42. Epub 2009 Oct 8.
- Verdonk RC, Haagsma EB, Kleibeuker JH, Dijkstra G, Sudan DL. Cytomegalovirus infection increases the risk for inflammatory bowel disease. // *Am J Pathol.* 2010 Jun; 176 (6):3098. Epub 2010 Apr 15.
- Kaufman H. S., Kahn A. C., Iacobuzio-Donahue C., Talamini M. A. et al. Cytomegalovirus enterocolitis: clinical associations and outcome // *Dis. Colon Rectum.* — 1999. — 42. — 24–30.
- Ng F. H., Chau T. N., Cheung T. C. et al. Cytomegalovirus colitis in individuals without apparent cause of immunodeficiency//*Dig. Dis. Sci.* — 1999. — 44. — 945–952.
- Y. Kim et al., The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: A prospective multicenter study. // *JCC Journal of Crohn's and Colitis*. Abstracts of the 6th Congress of ECCO — Inflammatory Bowel Diseases 2011, February 24–26, 2011 in Dublin/Ireland, p. S. 84.
- Berk T, Gordon SJ, Choi HY, Cooper HS. Cytomegalovirus infection of the colon: a possible role in exacerbations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1985;80:355–360.
- Orvar K, Murray J, Carmen G, Conklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1993;38:2307–2310.
- Loftus EV Jr, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:306–309.
- Criscuoli V, Casà A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, Rizzo A, Cottone M. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis.* 2004;36:818–820.
- Taruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 13494:929–36
- Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12):2857–65.
- Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. *Dig Dis Sci*. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. 2010 Apr; 55 (4):1059–65. Epub 2010 Jan 29.
- Lévêque N, Brixi-Benmansour H, Reig T, Renois F, Talmud D, Brodard V, Coste JF, De Champs C, Andréoletti L, Diebold MD. Low frequency of cytomegalovirus infection during exacerbations of inflammatory bowel diseases. *J Med Virol.* 2010 Oct; 82 (10):1694–700.
- Khan FN, Prasad V, Klein MD. Cytomegalovirus enteritis mimicking Crohn's disease in a lupus nephritis patient: a case report. // *World J Gastroenterol.* 2009 Sep 14;15 (34):4327–30.
- Criscuoli, V., et al. Natural history of cytomegalovirus infection in a series of patients diagnosed with moderate-severe ulcerative colitis. // *World J Gastroenterol.* 2011 February 7; 17 (5): 633–638.
- Волчкова Е. В., Белоусова Е. А., Богомазов Ю. К., Великанов Е. В., Подлеских М. Н., Банина В. Б. Оппортунистические инфекции при воспалительных заболеваниях кишечника: цитомегаловирус — клиническое наблюдение. *Фарматека*, № 15 (209) 2010, С. 118–122.
- Hideyuki Suzuki, Jun Kato, Motoaki Kuriyama, Sakiko Hiraoka, Kenji Kuwaki, Kazuhide Yamamoto. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection//*World J Gastroenterol.* 2010 March 14; 16 (10): 1245–1251.
- Kim CH, Bahng S, Kang KJ, Ku BH, Jo YC, Kim JY, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Kim YH. Cytomegalovirus colitis in patients without inflammatory bowel disease: a single center study. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Nov; 45 (11):1295–301. Epub 2010 Jun 23.
- Hans H. Herfarth, Millie D. Long, Tara C. Rubinas, Mikki Sandridge, and Melissa B. Miller. Evaluation of a Non-invasive Method to Detect Cytomegalovirus (CMV) — DNA in Stool Samples of Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Pilot Study//*Dig Dis Sci.* 2010 April; 55 (4): 1053–1058.
- Subramanian V, Finlayson C, Harrison T, et al. Primary cytomegalovirus infectious colitis complicating Crohn's disease successfully treated with oral vanganciclovir. *JCC*.2010;4: 199–202.
- Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, et al. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Infect Dis* 1993;167:278–82/
- Dieterich DT, Poles MA, Dicker M, et al. Foscarnet treatment of cytomegalovirus gastrointestinal infections in acquired immunodeficiency syndrome patients who have failed ganciclovir induction. *Am J Gastroenterol* 1993;88:542–8.
- Лазебник Л. Б., Коноплянников А. Г., Князев О. В., Парфенов А. И., Царегородцева Т. М., Ручкина И. Н., Хомерики С. Г., Рогозина В. А., Конопляникова О. А. Использование аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения в лечении воспалительных заболеваний кишечника//*Терапевтический архив.* — 2010. № 2, Т. 82. — С. 38–43.
- Karlsson, H.; Samarasinghe, S.; Ball, L. M.; Sundberg, B.; Lankester, A. C.; Dazzi, F.; Uzunel, M.; Rao, K.; Veys, P.; Le Blanc, K.; Ringden, O.; Amrolia, P. J. Mesenchymal stem cells exert differential effects on alloantigen and virus-specific T-cell responses. *Blood*, 2008, 112, 532–541.
- Kang, H. S.; Habib, M.; Chan, J.; Abavana, C.; Potian, J. A.; Ponzio, N. M.; Rameshwar, P. A paradoxical role for IFN-gamma in the immune properties of mesenchymal stem cells during viral challenge. *Exp. Hematol.*, 2005, 33, 796–803.
- Rasmusson, I.; Le Blanc, K.; Sundberg, B.; Ringden, O. Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells. *Scand. J. Immunol.*, 2007, 65, 336–343.
- Gazzinelli, R. T.; Ropert, C.; Campos, M. A. Role of the Toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in host resistance and pathogenesis during infection with protozoan parasites. *Immunol. Rev.*, 2004, 201 9–25/
- Liotta, F.; et al., Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells*, 2008, 26, 279–289/
- Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, Gupta N, Serikov V, Lee JW, Matthey MA. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells.* 2010 Dec; 28 (12):2229–38.
- Mei SH., et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. // *J. Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct 15;182 (8):1047–57. Epub 2010 Jun 17.
- Yagi H, Soto-Gutierrez A, Navarro-Alvarez N, Nahmias Y, Goldwasser Y, Kitagawa Y, Tilles AW, Tompkins RG, Parekkadan B, Yarmush ML. Reactive bone marrow stromal cells attenuate systemic inflammation via sTNFR1. *Mol Ther.* 2010 Oct; 18 (10):1857–64. Epub 2010 Jul 27.
- И. А. Зайцев, Г. Е. Полуни, А. Э. Дорофеев, Э. А. Майлян, И. В. Василенко, Ю. В. Пшеничная. Цитомегаловирусная инфекция у больных воспалительными заболеваниями кишечника: первый клинический опыт в Донецкой области. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология* (313) 2010, с. 24–27.



ПОЛНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА БЕЗ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ СИСТЕМНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНОГО ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ



Рис. 1. Больной К., 41 год. ЯК. Колоноскопия. Слизистая оболочка толстой кишки (нисходящий отдел) до трансплантации МСК — гнойные наложения, спонтанное кровотечение, большие сливающиеся язвы (Мейо-8)



Рис. 3. Больной К., 41 год. ЯК. Колоноскопия. Слизистая оболочка толстой кишки (нисходящий отдел) через 2 месяца после трансплантации МСК — бледная слизистая оболочка, «смазанный» сосудистый рисунок (Мейо-1)

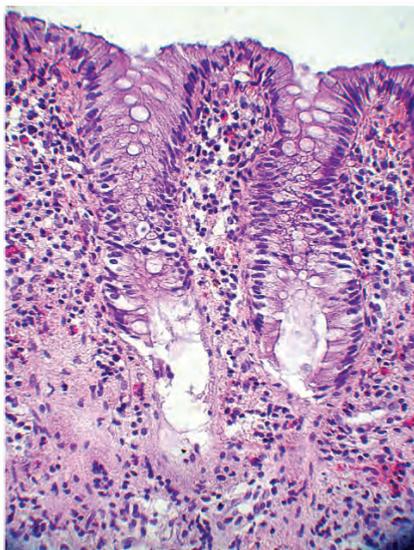


Рис. 2. Больной К., 41 г., ЯК, СОТК до начала терапии МСК. Деструкция эпителия в базальных отделах крипт и замещение их соединительной тканью. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 500.

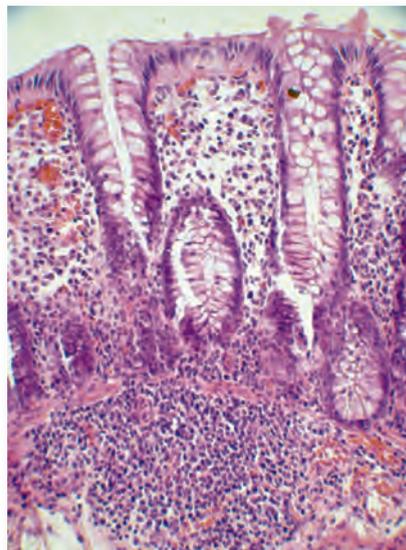


Рис. 4. Больной К., 41 г., ЯК, СОТК через 2 месяца после трансплантации МСК. Появление бокаловидных клеток среди клеток поверхностного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 120.