

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА КАК НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

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
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
E-mail: venera_32@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Проведенные клинические наблюдения и исследования показали, что среди 34 больных болезнью Крона (БК), получавших инфликсимаб (ИНФЛ), в 8,8% случаев отмечалась утрата ответа на антицитокиновую терапию (так называемая первичная неэффективность антицитокиновой терапии) и увеличение дозы ИНФЛ до 10 мг/кг массы тела, не удалось достичь клинико-эндоскопической ремиссии. Следует отметить, что, несмотря на длительную антицитокиновую терапию, у данных больных антитела к ИНФЛ не наблюдались, а концентрация ИНФЛ в сыворотке крови практически не определялась. У больных БК с первичной неэффективностью антицитокиновой терапии (АЦКТ) выявлялось ухудшение клинической картины БК: увеличения индекса Беста, появление болевого синдрома, повышение температуры тела, увеличение частоты стула с примесью крови и слизи, повышение показателей острой фазы воспаления. Трансплантация мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) способствовала повышению уровня ИНФЛ в сыворотке крови и преодолению первичной неэффективности при проведении антицитокиновой терапии и повышению чувствительности к ИНФЛ.

Ключевые слова: антитела к инфликсимабу; болезнь Крона; инфликсимаб; уровень лекарственного препарата (инфликсимаб); мезенхимальные стромальные клетки костного мозга

SUMMARY

Clinical observations and studies have shown that among 34 patients with Crohn's disease (CD) under infliximab (INFX) therapy in 8.8% cases was observed the loss of response to anti-cytokine therapy (so-called primary ineffectiveness of anti-cytokine therapy (ACT)). The increasing of INFX dosage up to 10 mg / kg of body weight failed to achieve clinical and endoscopic remission. It should be noted that, despite the long anti-cytokine therapy in these patients the antibodies to INFX were not observed and INFX concentration in blood serum practically was not determined. In CD patients with primary ineffectiveness of anti-cytokine therapy (ACT) was detected clinical deterioration of CD: increase of WR Best Index (CDAI), appearance of pain, fever, increase of stool frequency with blood and mucus, improving performance of acute phase of inflammation. Transplantation of mesenchymal bone marrow stromal cells (MSC) enhanced the level of INFX in the serum and overcoming the primary ineffectiveness of anti-cytokine therapy (ACT) and increase in sensitivity to Infliximab.

Keywords: antibodies to infliximab, Crohn's disease, infliximab, drug level, bone marrow mesenchymal stromal cells.

В настоящее время показано, что мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (МСК КМ) имеют большой терапевтический потенциал из-за их способности к самообновлению и дифференцировке в различные ткани [1], включая остеобласты, адипоциты, хондроциты, миоциты, нейроны, глиальные клетки и гепатоциты при определенных условиях [2–6]. В ряде исследований было продемонстрировано, что МСК способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов *in vitro* и угнетать дифференцировку дендритных клеток и таким образом, оказывают иммуносупрессивное действие [7]. Это свойства МСК КМ также используется в трансплантологии для подавления реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Кроме того, W. A. Noort и соавт. [8] показали, что МСК влияют также на приживление гемопоэтических стволовых клеток. Одним из преимуществ МСК КМ является аиммуногенность клеток, т. е. после трансплантации у реципиента не вызывает иммунный ответ из-за отсутствия или низкой степени экспрессии МНС на поверхности МСК. Была обнаружена высокая степень экспрессии антигенов МНС I класса и отсутствие антигенов МНС II класса, которые обнаруживались внутриклеточно [9], а после добавления в культуры гамма-интерферона МНС II класса экспрессировались и на клеточной поверхности.

В XXI веке генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) получили широкое распространение при лечении болезни Крона (БК), что обусловлено их высокой клинической эффективностью. Однако длительный опыт применения инфликсимаба (ИНФЛ) показывает, что у одной трети больных воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) не отвечают на антицитокиновую терапию (АЦКТ), а у некоторых больных, регулярно и длительно получавших стандартные дозы ИНФЛ (5 мг/кг массы тела), развиваются резистентные к ИНФЛ формы БК. У 20–30% больных не удается достичь клинического улучшения (первичная неэффективность) или же у них развивается приобретенная лекарственная резистентность (вторичная неэффективность) [10]. При ВЗК через 12 месяцев от начала терапии требуется повышение дозы анти-ФНО- α препарата у 23–46% больных, что расценивается исследователями как потеря ответа и развитие первичной или вторичной неэффективности АЦКТ [11].

Проведение лекарственного мониторинга способствует оптимизации лечения больных, получавших АЦКТ терапию, и может быть полезен при принятии терапевтических решений в случае подозрения на потерю ответа от проводимой терапии, а также предотвратить развитие постинфузионных осложнений [12; 13]. Однако следует отметить, что эффективность АЦКТ не всегда напрямую зависит от уровня антитела к инфликсимабу (АТ к ИНФЛ), а положительный клинический эффект может наблюдаться у больных как с наличием АТ к ИНФЛ, так при их отсутствии [14]. Пути преодоления

первичной неэффективности АЦКТ в настоящее время являются увеличение доз препарата, сокращение интервалов между инфузиями ГИБП, дополнительное назначение иммуносупрессоров, а также переход на другой биологический препарат.

По совокупному анализу литературных данных, потребность в повышении дозы ИНФЛ в течение 2–10 месяцев от начала терапии возникает до 24–28% случаев и увеличивает длительность АЦКТ на 3–10 месяцев. Ежегодная потеря ответа на ИНФЛ в одном из исследований составила 12% больных. Из группы больных БК с потерей ответа на ИНФЛ, 51% были переведены на более высокую дозу препарата — до 10 мг/кг массы тела, а у 40% сократили интервалы между инфузиями до 4 недель. После первой же инфузии увеличенной дозы ИНФЛ до 10 мг/кг массы тела у 56% больных удалось достигнуть ремиссии, а в 40% случаев получен частичный ответ. Было установлено, что сокращение интервала или увеличение дозы одинаково эффективны в достижении ремиссии БК [15; 16]. В 70% случаев возможно возвращение к исходному режиму лечения после увеличения ИНФЛ [17].

Таким образом, пути преодоления первичной неэффективности АЦКТ у больных БК в настоящее время остается актуальным и требует подходов к решению данной проблемы, что поставило перед нами цель настоящего исследования.

Цель исследования: изучить системное иммуносупрессивное действие трансплантации аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга для преодоления первичной неэффективности антицитокиновой терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2010 по 2012 год в отделении патологии кишечника ЦНИИГ обследовано 34 больных БК с хроническим рецидивирующим и непрерывным течением, получавших инфликсимаб (ИНФЛ). Из них 19 мужчин, 15 женщин. Возраст больных составлял от 17 до 59 года, средний возраст — $32,6 \pm 1,9$ года ($M \pm \sigma$). Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, гистологических и инструментальных методов исследования.

Из 34 больных БК у 17 наблюдалось БК тонкой и толстой кишки, у 11 — БК тонкой кишки, у 6 — БК толстой кишки. Длительность заболевания составляла от 2 до 35 лет, в среднем $6,4 \pm 1,1$ года ($M \pm \sigma$). По характеру течения у 11 (32,3%) больных наблюдалось хроническое рецидивирующее и у 23 (67,2%) хроническое непрерывно-рецидивирующее течение БК. Среди 34 больных БК гормонорезистентность была у 5 (15%) и гормонозависимая форма — у 20 (59%). Среди 34 больных БК, получавших ИНФЛ, у 15 больных (44,1%) выявлено стеноз подвздошной кишки, у 12 (35,3%) — свищевая форма, у 7 (20,6%) — правосторонняя гемиколэктомия и кишечная непроходимость, у 3 (8,8%) — стеноз сигмовидной

кишки, у 2 (5,9%) — кишечное кровотечение, у одного (2,9%) — стриктура и перфорация подвздошной кишки с перитонитом.

Из 34 больных БК у 19 (55,9%) выявлены внекишечные проявления: у 17 (50%) — полиартрит, у одного (2,9%) — уевит и афтозный стоматит. Введение инфликсимаба (Ремикейда®) осуществлялось согласно общепринятой схеме лечения больных БК (Инструкция по медицинскому применению Ремикейд® от 21.04.2006). Индукционный курс: в разовой дозе 5 мг/кг, повторное введение препарата в той же дозе производилось через 2 и 6 недель после первого введения. Поддерживающая терапия: введение инфликсимаба каждые 8 недель не менее года. Для суждения об эффективности проводимой терапии и для выявления первичной неэффективности антицитокиновой терапии у больных БК, получавших ИНФЛ, одновременно определяли уровень ИНФЛ и антител к нему в сыворотке крови иммуноферментным методом с применением тест-систем *Matriks biotek* (Турция), *Immun diagnostik* (Германия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы *Statistica 6.0*, достоверность полученных величин определяли при помощи критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проводился анализ первичной неэффективности антицитокиновой терапии у больных БК, получавших инфликсимаб.

Как показали результаты настоящего исследования, через 8 – 18 введений ИНФЛ среди 34 больных БК, получавших ИНФЛ, у 3 больных выявлена первичная неэффективности антицитокиновой терапии, что составило 8,8% (рис. 1).

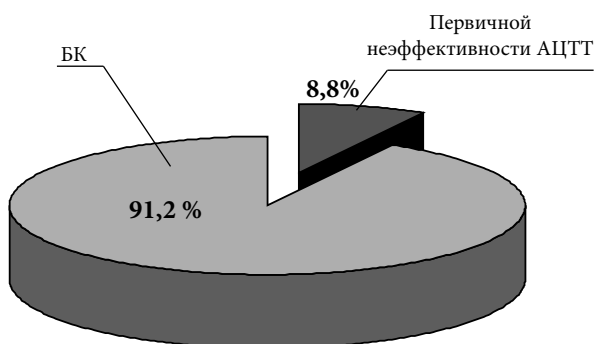


Рис. 1. Частота встречаемости первичной неэффективности антицитокиновой терапии (АЦКТ) у больных БК, получавших терапию инфликсимабом

Следует отметить, что неэффективность антицитокиновой терапии не всегда напрямую зависит от уровня АТ, а отрицательный клинический ответ может наблюдаться у больных с отсутствием АТ к ИНФЛ [14].

Для определения эффективности и выявления первичной неэффективности антицитокиновой терапии (АЦКТ) изучались параллельно уровень

лекарственного препарата (ИНФЛ) и антитела к нему (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных БК с выявленной первичной неэффективностью АЦКТ после 10 – 11 введений ИНФЛ отмечался рецидив БК: увеличение индекс Беста до $440,0 \pm 17,3$ балла, учащение стула до $6,3 \pm 0,6$ в/сут, у 2 больных отмечалась повышение температуры тела до $37,2 - 37,5$ °С, повышение уровня СРБ до $26,07 \pm 4,6$ мг/л, лейкоцитоз до $11,3 \pm 1,1$ тыс., увеличение СОЭ до $26,0 \pm 6,8$ мм/ч. У данной категории больных БК при исследовании антитела к ИНФЛ не выявлялись. В сыворотке крови обнаружен низкий уровень препарата (ИНФЛ), с колебаниями от 0 до 8,9 мкг/мл, составляя в среднем $3,0 \pm 2,9$ мкг/мл.

В связи с сохраняющейся высокой активностью и потерей ответа на антицитокиновую терапию больным БК осуществлена двух- и/или многократная системная трансплантация аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) в дозе 1,5 млн/кг массы тела с целью повышения эффективности лечения и преодоления первичной неэффективности антицитокиновой терапии (табл. 2).

В результате проведенных исследований (табл. 2) у больных БК выявлена первичная неэффективности АЦКТ, после системной трансплантации МСК КМ отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение степени активности БК: уменьшение индекса Беста, нормализация температуры тела, исчезновение болевого синдрома, урежение стула, снижение уровня СРБ. Что касается ускорения СОЭ и повышения уровня ИНФЛ в сыворотке крови после трансплантации МСК КМ, то эти изменения оказались статистически незначимыми ($p = 0,131$ и $p = 0,132$ соответственно). Следует отметить, что после проведения трансплантации МСК КМ отмечалось повышение уровня препарата в сыворотке крови от 5,5 до 170 мкг/мл, составляя в среднем $62,0 \pm 54,0$ мкг/мл, в дальнейшем отмечалось постепенное снижение его концентрация, при этом АТ к ИНФЛ не выявлялись.

Таким образом, в рамках поисковой работы, оценивающей эффективность и безопасность МСК КМ у больных БК, нами был выявлен феномен преодоления первичной неэффективности антицитокиновой терапии у больных, получавших биологическую терапию.

Приводим результат этого наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка П., 1974 года рождения, считает себя больной с 2004 г., когда появился жидкий стул, с примесью кровянистой слизи. В августе 2005 г. находилась на обследовании и лечении в ЦНИИГ с диагнозом: болезнь Крона толстой кишки, хроническое

Таблица 1

СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ БК У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИНФЛ И АТ К НЕМУ		
№	Показатели	Первичной неэффективности АЦТГ (n = 3)
1	Индекс Беста (баллов)	440,0 ± 17,3
2	Частота стула (в/сут)	6,3 ± 0,6
3	СРБ (мг/л)	26,07 ± 4,6
4	Число лейкоцитов	11,3 ± 1,1
5	СОЭ (мм/ч)	26,0 ± 6,8
6	Уровень ИНФЛ (мкг/мл)	3,0 ± 2,9
7	АТ к ИНФЛ нг/мл	0
8	Кратность введения	10,3 ± 0,3

Таблица 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МСК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ БК ПРИ ПЕРВИЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ		
Показатели	До трансплантации МСК (n = 3)	После трансплантации МСК (n = 3)
Индекс Беста (баллов)	440,0 ± 17,3	278,3 ± 14,2*
Частота стула (в/сут)	6,3 ± 0,6	3,0 ± 1,0*
СРБ (мг/л)	26,07 ± 4,6	6,74 ± 0,5*
Лейкоциты	11,3 ± 1,1	7,6 ± 0,8*
СОЭ (мм/ч)	26,0 ± 6,8	16,3 ± 5,7
Уровень ИНФЛ (мкг/мл)	3,0 ± 2,9	62,0 ± 54,0
АТ к ИНФЛ нг/мл	0	0,08 ± 0,04

Примечание: * p < 0,001.

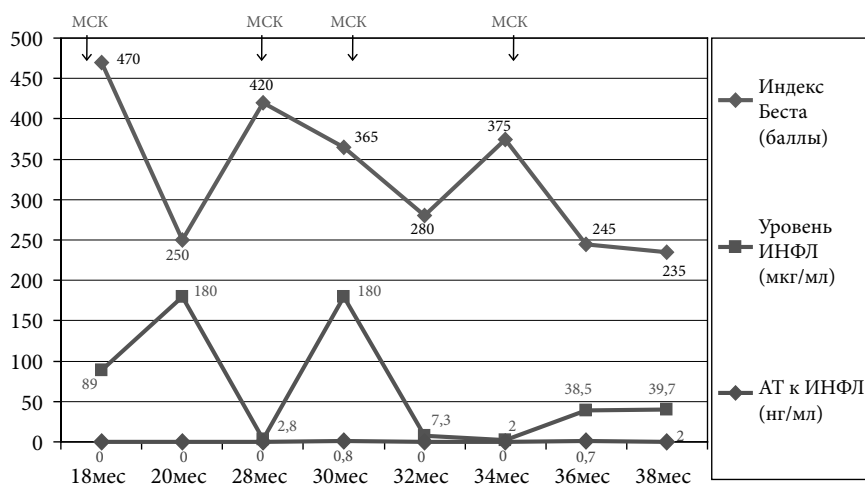


Рис. 2. Динамика индекса Беста, уровня ИНФЛ и антитела к ИНФЛ у больной П., 37 лет, на фоне терапии ИНФЛ и МСК

непрерывное течение. Железодефицитная анемия. Проводилось лечение: метипред, преднизолон в свечах и клизмах, с положительным эффектом. В дальнейшем при снижении метипреда до 12 мг — обострение. В 2007 г. находилась на лечении в госпитале им. Бурденко. При ирригоскопии — в нисходящем отделе ободочной кишки циркулярное сужение просвета до 1,5 см протяжением около 2,5 см, при ФКС — признаки болезни Крона, тяжелая форма, псевдополипы. Рекомендован прием буденофалька, в дальнейшем при отмене буденофалька — вновь обострение. Последующие госпитализации в феврале 2008 г. в госпитале им. Бурденко, проводилась терапия с преднизолоном. В октябре 2008 г. повторное лечение в госпитале им. Бурденко, в связи с непрерывным течением и появлением полиартрита больной был назначен ИНФЛ в дозе 200 мг. В дальнейшем, в марте 2009 г., находилась в ЦНИИГ с диагнозом: Болезнь Крона толстой кишки, непрерывно рецидивирующее течение, с внекишечными проявлениями: полиартрит. При ФКС — тотальное поражение толстой кишки. В анализах крови лейкоцитоз до 12 тыс., ускоренная СОЭ до 30 мм/час, СРБ повышен до 8 мг/л (норма до 5 мг/л), несколько снижен Нв — до 10,4 г/л. Больной проведена 8-я инфузия ИНФЛ в дозе 300 мг из расчета 5 мг на кг веса, вес больной — 50 кг. Дважды проведена системная трансплантация аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в дозе 1,5 млн на кг массы тела.

Тем не менее заболевание прогрессировало, приобрело гормонозависимую форму с непрерывным тяжелым течением, тотальным поражением толстой кишки и формированием ректовагинальным свищом. В связи с сохраняющейся активностью БК добавлен азатиоприн (АЗА) 100 мг/сутки.

В марте 2010 г. в связи с низкой эффективностью терапии инфликсимабом решено увеличить дозу препарата до 10 мг/кг и введена 9-я инфузия ИНФЛ в дозе 600 мг, осложнений не отмечено, выписана на амбулаторное лечение препаратами буденофальк 6 мг и АЗА 100 мг/сут. В апреле 2010 г. (9 инфузий ИНФЛ) состояние больной ухудшилось: появились поносы до 7 раз в/сут, стала терять в весе (за 2 мес. на 3 кг), схваткообразные боли внизу живота, повышение температуры тела до 37,5 °С по вечерам, боли в коленных суставах. При обследовании индекс Беста составил 470 баллов, уровень СРБ — 34,7 мг/мл. АТ к ИНФЛ не выявлены — 0 нг/мл, уровень препарата в сыворотке крови составил 89 мкг/мл (после введения ИНФЛ в дозе 600 мг). Произведена 10-я инфузия ИНФЛ в дозе 600 мг и продолжала принимать АЗА — 100 мг. Через 20 мес. (10 инфузий ИНФЛ) индекс Беста снизился до 250 баллов, СРБ — до 5,96 мг/л, лейкоциты нормализовались — 9,3 тыс. АТ к ИНФЛ не выявлены — 0 нг/мл, в сыворотке крови уровень ИНФЛ (после 2-кратное введение ИНФЛ в дозе 600 мг) повышался до 180 мкг/мл. Произведена 11-я инфузия ИНФЛ в дозе 300 мг.

Ухудшение наступило через 28 мес. (14 инфузий ИНФЛ). Появился жидкий стул до 5 раз в сутки,

с кровью, боли в правых и левых отделах живота, повышение температуры тела до 37,2 °С, боли в коленных и лучезапястных суставах. При обследовании индекс Беста составила 420 баллов, СРБ — 31,96 мг/л, лейкоцитоз — до 10 тыс. АТ к ИНФЛ не выявлены — 0 нг/мл, а концентрация ИНФЛ снизилась до 2,8 мкг/мл. Больной проведена 3-я трансплантация МСК КМ в дозе 1,5 млн/кг массы тела, через неделю выполнена 15-я инфузия ИНФЛ в дозе 300 мг (рис. 2).

Как видно из рис. 2, через 30 мес. индекс Беста составил 365 баллов, СРБ — 27,02 мг/л. Уровень препарата в сыворотке крови повышался до 180 мкг/мл, АТ к ИНФЛ не выявлены — 0,8 нг/мл, однако сохранялся кашицеобразный стул до 5 раз в/сут, без крови. Для достижения стойкой противовоспалительной ремиссии больной проведена 4-я трансплантация МСК КМ в дозе 1,5 млн/кг массы тела и выполнена 16-я инфузия ИНФЛ в дозе 300 мг. В дальнейшем постепенно наступила ремиссия БК. Через 32 мес. индекс Беста снизился до 280 баллов, СРБ — до 11,48 мг/л. АТ к ИНФЛ не выявлены — 0 нг/мл, уровень препарата составил 7,3 мкг/мл. В последующем больному каждые 8 недель проводили мониторинг уровня ИНФЛ и АТ к нему.

В марте 2012 г. (после 17 введений ИНФЛ) вновь ухудшилось состояние, появились кашицеобразный стул до 5 р/сут, с примесью крови, боли в правых и левых отделах живота, повышение температуры тела до 37,2 °С. При исследовании индекс Беста составил 375 баллов, СРБ — 27,5 мг/л, лейкоцитоз — до 18,9 тыс. АТ к ИНФЛ не выявлены — 0 нг/мл, уровень препарата в сыворотке крови составил 2 мкг/мл. РРС — вокруг анального канала отмечается болезненная припухлость и виден свищевой ход, при надавливании выделяется гноевидное отделяемое. Биопсия — картина хронического слабовыраженного колита. ФКС — слизистая оболочка ободочной кишки с множественными псевдополипами во всех отделах, в сигмовидной кишке — участок сужения кишки, с циркулярными отеком, в передне-правой стенке определяется отверстие свищевого хода на расстоянии 3–4 см от ануса. Проводилась дважды системная трансплантации МСК КМ в дозе 1,5 млн/кг массы тела, через неделю выполнена 18-я инфузия ИНФЛ в дозе 300 мг.

Как видно из табл. 3, в дальнейшем у больной постепенно наступила ремиссия БК. Через 36 мес. (18 инфузий ИНФЛ) индекс Беста снизился до 245 баллов, лейкоциты — до 10,7 тыс, СРБ составил 19,71 мг/л. Частота стула уредилась до 1 р/сут. АТ к ИНФЛ не выявлены — 0 нг/мл, уровень препарата в сыворотке крови повышался до 38,5 мкг/мл. Выполнена 19-я инфузия ИНФЛ в дозе 300 мг и продолжался прием АЗА — 100 мг/сут. Через 38 мес. (19 инфузий ИНФЛ) АТ к ИНФЛ не выявлены — 0 нг/мл, уровень препарата сохранялся — 39,7 мкг/



мл, индекс Беста снизился до 235 баллов, СРБ — до 1,87 мг/л. Выполнена 20-я инфузия ИНФЛ в дозе 300 мг. Динамика индексов Беста, лихорадка, частота стула, СРБ, число лейкоцитов, уровня ИНФЛ и АТ к нему представлена в *табл. 3*.

Таким образом, у больной П., 37 лет, с диагнозом БК, после 8-й инфузии ИНФЛ отмечалась потеря ответа на антицитокиновую терапию и увеличение дозы ИНФЛ до 10 мг/кг массы тела не удалось достичь клинико-эндоскопической ремиссии. Следует отметить, что, несмотря на длительную антицитокиновую терапию, у больной АТ к ИНФЛ не наблюдались. Трансплантация МСК КМ способствовала повышению уровня ИНФЛ в сыворотке крови и преодолению первичной неэффективности при проведении антицитокиновой терапии и повышению чувствительности к ИНФЛ. Комбинация МСК КМ с анти-ФНО- α препаратами усиливает противовоспалительный эффект у больных БК, получавших биологическую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические наблюдения и исследования показали, что среди 34 больных БК,

получавших ИНФЛ, в 8,8% случаев отмечалась утрата ответа на антицитокиновую терапию (первичная неэффективность антицитокиновой терапии) и при увеличении дозы ИНФЛ до 10 мг/кг массы тела не удалось достичь клинико-эндоскопической ремиссии. Следует отметить, что, несмотря на длительную антицитокиновую терапию, у данных больных АТ к ИНФЛ не наблюдались, а концентрация ИНФЛ в сыворотке крови практически не определялась. У больных БК с первичной неэффективностью АЦКТ сопровождалось ухудшением клинической картины: увеличением индекса Беста, появлением болевого синдрома, повышением температуры тела, увеличением частоты стула с примесью крови и слизи, повышением показателей острой фазы воспаления. Трансплантация МСК КМ способствовала повышению уровня ИНФЛ в сыворотке крови и преодолению первичной неэффективности при проведении антицитокиновой терапии и повышению чувствительности к ИНФЛ. Таким образом, трансплантацию МСК КМ можно рассматривать в качестве перспективного метода преодоления первичной неэффективности антицитокиновой терапии у больных, получавших терапию анти-ФНО- α препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhao, Z. Assessment of bone marrow mesenchymal stem cell biological characteristics and support hematopoiesis function in patients with chronic myeloid leukemia / Z. Zhao, X. Tang, Y. You et al. // *Leuk. Res.* — 2006. — Vol. 30. — P. 993–1003.
2. Jiang, Y. Pluripotency of mesenchymal stem cell derived from adult marrow / Y. Jiang, B. N. Jahagirdar, R. L. Reinhardt et al. // *Nature.* — 2002. — Vol. 9. — P. 418–441.
3. Pittenger, M. F. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck et al. // *Science.* — 1999. — Vol. 284. — P. 143–147.
4. Makino, S. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro* / S. Makino, K. Fukuda, S. Miyoshi et al. // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 697–705.
5. Young, R. G. Use of mesenchymal stem cell in a collagen matrix for Achilles tendon repair / R. G. Young, D. L. Butler, W. Weber et al. // *J. Orthop Res.* — 1998. — Vol. 16. — P. 406–413.
6. Filvaroff, E. H. Induction of myogenesis in mesenchymal cells by myoD depends on their degree of differentiation / E. H. Filvaroff, R. Derynck // *Dev. Biol.* — 1996. — Vol. 178. — P. 459–471.
7. Alma, J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells / J. Alma, N. Fibbe, W. E. Fibbe // *Blood.* — 2007. — Vol. 110. — P. 3499–3506.
8. Noort, W. A. Mesenchymal stromal cells promote engraftment of human umbilical cord blood-derived CD34+ cells in NOD/SCID mice / W. A. Noort, A. B. Kruisselbrink, P. S. Anker et al. // *Exp. Hematol.* — 2002. — Vol. 30. — P. 870–878.
9. Le Blanc. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells / Le Blanc et al. // *Exp. Hematol.* — 2003. — Vol. 31. — P. 890–896.
10. Князев, О. В. Новые возможности преодоления вторичной неэффективности антицитокиновой терапии у больных воспалительными заболеваниями кишечника / О. В. Князев, А. И. Парфенов, И. Н. Ручкина, А. Г. Коноплянников, В. Э. Сагынбаева // *Тер арх.* — 2013. — Т. 85. — С. 57–59.
11. Ben-Horin, S. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease / S. Ben-Horin, Y. Chowers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 33. — P. 987–995.
12. Ducourau, E. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases / E. Ducourau, D. Mulleman, G. Paintaud et al. // *Arthritis Res. Ther.* — 2011. — Vol. 13. — R105.
13. Steenholdt, C. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease / C. Steenholdt, K. Bendtzen, J. Brynskov et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 310–318.
14. Wagner, EULAR 2002 Poster, Wagner, DDW 2002 Poster, Data on File, Centocor, Inc.
15. Chaparro, M. long-temp durability of Infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose «escalation» in patients losing response / M. Chaparro et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 45. — P. 113–118.
16. Kopylov, U. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of Infliximab / U. Kopylov, D. J. Mantzaris, K. H. Katsanos et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 349–357.
17. Schnitzle, F. long-temp outcome of treatment with Infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single centre cohort / F. Schnitzle, H. Fidder, M. Ferrante et al. // *Gut.* — 2009. — Vol. 57. — P. 492–500.