



## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА В XXI ВЕКЕ

Парфенов А. И.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Парфенов Асфольд Иванович

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3014

E-mail: gastroenter@rambler.ru

### РЕЗЮМЕ

В передовой статье изложена современная стратегия лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), нацеленная на молекулярные мишени воспаления. Рассмотрены успехи и недостатки антицитокиновой терапии на основе применения инфликсимаба, адалимумаба и цертолизумаба. Показаны результаты приоритетных исследований специалистов ЦНИИГ в трансплантации мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Клинические наблюдения за больными язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) показали, что внутривенное вливание аллогенных МСК достоверно увеличивает продолжительность ремиссии, снижает риск развития рецидива и сопоставимо с эффективностью инфликсимаба. Применение МСК позволило отменить у большинства больных ЯК и БК кортикостероиды и цитостатики, ограничившись применением препаратов 5-АСК. МСК оказывают разнонаправленный регулирующий эффект на воспалительный процесс: стимулируют функциональную активность угнетенной иммунной системы, снижают интенсивность аутоиммунных реакций и активность иммунопатологических процессов. Разработаны и предложены в клиническую практику программа и показания к лечению МСК. Трансплантация МСК показана больным с гормонорезистентными, гормонозависимыми формами ВЗК, отличающимися высокой активностью воспалительного процесса на ранних стадиях заболевания. Накапливается клинический опыт, демонстрирующий снижение уровня антител к инфликсимабу после проведения системной трансплантации МСК, что способствует профилактике и преодолению вторичной неэффективности антицитокиновой терапии. Оказалось возможным добиться значительного улучшения и даже полного устранения активности заболевания у больных, резистентных ко всем предшествующим методам лечения.

**Ключевые слова:** болезнь Крона; язвенный колит; инфликсимаб; адалимумаб; цертолизумаб; трансплантация мезенхимальных стромальных клеток.

### SUMMARY

Modern strategy of the treatment of inflammatory bowel disease (IBD), aimed at molecular targets of inflammation, is described in the article. It has reviewed the successes and failure of anticytokine therapy based on the application of Infliximab, Adalimumab and Certolizumab. The Results of Priority researchs of transplantation of mesenchymal stromal cells (MSCs) in the Central Scientific Research Institute of Gastroenterology are shown in the article. Clinical observations of patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) showed that intravenous infusion of allogeneic MSCs significantly increases the duration of remission, reduces the risk of recurrence and is comparable to the effectiveness of Infliximab. The use of MSCs allowed to cancel the corticosteroids and cytotoxic agents, except 5-ASA drugs, in the majority of patients with UC and CD. MSCs have a multidirectional regulatory impact on the inflammatory process: stimulate the functional activity of the suppressed immune system, reduce the intensity of the autoimmune reactions and the activity of immunopathological processes. The program and indications for treatment with MSCs are developed and suggested for clinical practice. Transplantation of MSCs is indicated in patients with hormone resistant, hormone-dependent forms of IBD characterized by high activity of the inflammatory process at the early stages of the disease. Accumulated clinical experience demonstrates the reducing of antibodies to infliximab after systemic MSC transplantation that helps to prevent and to overcome the secondary inefficiencies of anticytokine therapy. It has been possible to achieve significant improvement and even complete elimination of disease activity in patients resistant to all previous treatments.

**Keywords:** Crohn's disease, ulcerative colitis, infliximab, adalimumab, Certolizumab, transplantation of mesenchymal stromal cells.

Во всем мире наблюдается рост заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Первичная заболеваемость болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) в странах Европы и Северной Америки колеблется от 4 до 20 случаев на 100000 человек, а распространенность составляет от 30 до 240 случаев, ежегодный прирост заболеваемости составляет 5–20 случаев [1]. В России эпидемиологические показатели распространенности менее высокие, но отличаются преобладанием тяжелых осложненных форм [2], что свидетельствует о состоянии диагностики ВЗК в целом. Статистические показатели ЦНИИГ показывают, что количество впервые выявленных больных БК и ЯК с каждым годом увеличивается как в абсолютном, так и в процентном отношении от общего количества больных, находившихся на лечении в клиниках института по поводу заболеваний кишечника [3].

Современная стратегия терапии ВЗК основывается на нескольких концепциях. Клинический опыт и иммунологические исследования учат, что БК и ЯК являются различными заболеваниями, лечение их концептуально отличается и зависит от точности дифференциального диагноза. Целями терапии должны быть прекращение острой фазы (рецидива), поддержание длительной ремиссии, предотвращение осложнений и снижение необходимости в хирургических вмешательствах.

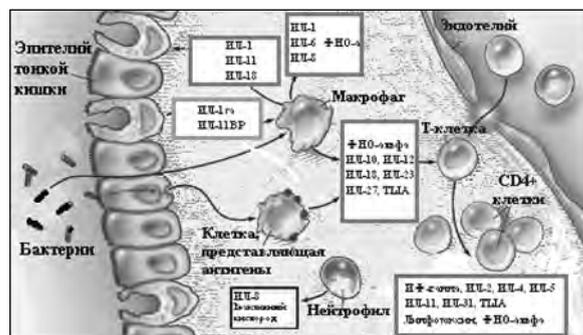
Традиционная тактика лечения последовательного применения лекарственных средств (аминосалициловая кислота (5-АСК) — глюкокортикостероиды — иммуносупрессанты — антицитокиновые агенты) постепенно уступает использованию последних для подавления первой атаки ВЗК.

Прогресс в изучении патогенеза ВЗК позволил приблизиться к молекулярным мишеням воспаления. Эти пути оказались различными при БК и ЯК. Согласно последней гипотезе патогенеза ВЗК ведущая роль в развитии воспаления в стенке кишки отводится неадекватному иммунному ответу на присутствие кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных людей [4]. Патофизиологическая реакция иммунной кишечной системы обусловлена избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов. При БК бактериальные эндотоксины взаимодействуют с клетками, представляющими антиген, которые активируют Th1-лимфоциты CD4<sup>+</sup>. В развитии воспаления ключевую роль играют продуцируемые ими альфа-фактор некроза опухоли (ФНО-α), ИЛ-12 и интерферон-гамма (ИФ-γ).

При ЯК воспаление начинается с поверхностного эпителия. Toll-рецепторы-4, находящиеся на поверхности эпителия, распознают бактериальные эндотоксины и запускают синтез хемокинов, которые привлекают из кровотока лейкоциты. Нейтрофилы повреждают эпителий и способствуют образованию аутоантител. По мере развития событий врожденный иммунный ответ эпителия на воспалительный

процесс становится неадекватным. В патогенезе воспаления при ЯК основное значение принадлежит ИЛ-4 и ИЛ-13, продуцируемым Th2-типом лимфоцитов.

Однако эта гипотеза несколько упрощенно объясняет различия в механизмах воспаления ВЗК. Появились данные, что при каждой из форм ВЗК в той или иной мере вовлекаются обе группы цитокинов. Каждый из них может нести более разнообразные и даже противоположные функции в зависимости от различных клинических и иммунологических сценариев. Это особенно заметно при БК. Известно, что начальная стадия воспалительного процесса у этих больных существенно отличается от последующего хронического воспаления, сопровождающегося трансмуральным поражением кишечной стенки. В каждой из стадий прослеживаются одновременно или последовательно участие как Th1, так и Th2 лимфоцитарных путей. Согласно гипотезе, выдвинутой F. Cominelli (2004), у лиц, предрасположенных к развитию БК, микробная антигенная стимуляция вызывает ответ Т-лимфоцитов, отличающийся чрезмерно высокой экспрессией цитокинов (см. рис.).



Роль цитокинов в патогенезе болезни Крона

Цитокины, ответственные за врожденные иммунные ответы, типа ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и, возможно, ИЛ-12 и ИЛ-18, могут играть ключевую роль в начальной стадии [5]. Активированные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты вовлекают исполнительные цитокины ФНО-α, ИФ-γ, ИЛ 4 и ИЛ-13, TNF-α, ИЛ-23, ИЛ-27, ИЛ-31 в адаптивный иммунный ответ. В результате процесс трансформируется во вторую стадию воспалительного процесса.

В предрасположенности к БК имеют значение генетически детерминированные дефекты барьерной функции кишечного эпителия, облегчающие проникновение в слизистую оболочку бактериальных липополисахаридов. Следующим звеном патогенеза являются клетки врожденной иммунной системы, продуценты ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-6, формирующие воспаление в слизистой оболочке кишки. Стал известен ген, ответственный за восприимчивость к БК, кодирующий внутриклеточный белок NOD2/CARD15. Этот белок используется клетками врожденной иммунной системы для того, чтобы идентифицировать присутствие

### ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНФЛИКСИМАБУ

Диагноз	Число больных, получавших инфликсимаб	Число больных резистентных к инфликсимабу	Сроки появления резистентности	
			< 1 г.	> 1 г.
БК	25	2	1	1
ЯК	34	3	1	2
Всего	59	5	2	3

бактериальных антигенов с помощью активации В-зависимого ядерного фактора. Несмотря на то что роль NOD2/CARD15 в патогенезе кишечного воспаления остается еще во многом неясной, существует гипотеза, согласно которой начало БК может быть связано с дефектным врожденным иммунным ответом, в частности, с уменьшением производства В-зависимого ядерного фактора в ответ на присутствие кишечных бактерий.

Изложенные концепции патогенеза во многом удалось построить благодаря моделям ЯК, полученным у экспериментальных животных. Благодаря новой цитокиновой теории появилось совершенно новое направление — биологическая терапия ВЗК.

Некоторые провоспалительные цитокины, продуцируемые Th1- и Th2-лимфоцитами, уже подавляют при ВЗК. Помимо нейтрализации воспалительных эффектов, эти агенты стимулируют апоптоз лимфоцитов, инфильтрирующих слизистую оболочку кишечника, и защищают эпителиоциты кишечника от апоптоза, что также вносит определенный вклад в подавление воспалительного процесса при БК. Поэтому блокада цитокинов моноклональными антителами и антагонистами рецепторов остается перспективным методом воздействия на кишечную иммунную систему при ВЗК. К настоящему времени созданы десятки биологически активных пептидов, выполняющих эти функции.

**Ингибиторы ФНО-α.** Для лечения БК уже более 10 лет применяют инфликсимаб — химерное соединение на основе гибридных мышинных и человеческих IGG1 моноклональных антител. Он обладает высокой аффинностью и специфичностью к ФНО-α, связывает и нейтрализует его в растворимой и трансмембранной формах. Противовоспалительный эффект инфликсимаба объясняется также способностью его молекул стимулировать апоптоз Т-клеток. Инфликсимаб показан для лечения больных, страдающих БК в активной форме, тяжелой степени, в том числе с образованием свищей, не имеющих достаточного эффекта от стандартной терапии, включающей кортикостероиды и /или иммунодепрессанты (при свищевой форме — антибиотики, иммунодепрессанты и дренаж).

В настоящее время инфликсимаб с успехом используется и при лечении больных ЯК, резистентных к кортикостероидам, азатиоприну и меркаптопурину.

К сожалению, инфликсимаб не решил проблему терапии ВЗК. Опыт длительного применения

инфликсимаба показал, что до одной трети больных не отвечают на антицитокиновую терапию или по причине первичной резистентности к нему, или вследствие развития вторичной резистентности. По нашим данным, резистентные к инфликсимабу формы БК и ЯК наблюдались у 5 из 59 больных, т. е. у 8,5% (см. табл.).

Причиной резистентности служит образование антихимерных антител, снижающих эффективность препарата. В результате приходится или увеличивать дозу, или назначать другой антицитокиновый агент. Уже созданы новые высокоэффективные препараты, способные преодолевать резистентность к антицитокиновым агентам.

**Адалimumаб** — генно-инженерное моноклональное антитело к ФНО-α, состоящее полностью из человеческого белка, соответствующее по своему строению человеческому иммуноглобулину G1. Адалimumаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО-α. В результате происходит лизис клеток, содержащих ФНО-α на своей мембране.

**Цертолизумаб Пегол** — моноклональное человеческое антитело к ФНО-α с пегилированным Fab' — фрагментом, обеспечивающим более длительное действие препарата.

К сожалению, на пути антицитокиновой терапии обнаруживаются и другие подводные камни. Наиболее опасными являются реактивация латентного туберкулеза, инвазивные грибковые инфекции, в том числе гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, кандидоз, аспергиллез, бластомикоз и пневмоцистоз, бактериальные, вирусные и другие инфекции, вызванные условно патогенными микроорганизмами.

У пациентов, длительное время получающих антицитокиновые агенты, в два раза выше риск развития лимфомы и других онкологических заболеваний.

Исходя из вышеизложенного, применение инфликсимаба и других ингибиторов цитокинов должно быть ограничено тяжелыми формами ВЗК, резистентными к другим методам терапии, осложненными кишечными свищами или внекишечными системными осложнениями.

Новым направлением в лечении болезней человека явилось использование костномозговых стволовых клеток, которое получило название «регенеративная медицина». Ее целью является замещение, регенерация и обновление поврежденных клеток



и тканей, восстановление их функции путем дифференциации клеток-предшественников и /или путем активации эндогенных резидентных стволовых клеток. Данная триада признана в настоящее время парадигмой регенеративной медицины [6]. В терапии ВЗК особого внимания заслуживают мезенхимальные стромальные клетки (МСК). Они обладают способностью к мультиорганному хоумингу и большой внутренней степенью пластичности, длительно «переживают» в тканях желудочно-кишечного тракта, проявляют иммуномодулирующую активность, подавляя функцию лимфоцитов. При этом после инфузии аллогенному реципиенту МСК не подвергаются реакции «трансплантат против хозяина», так как их поверхностный клеточный фенотип плохо распознается Т-клетками. МСК выполняют важные иммуномодулирующие функции как в условиях *in vitro*, так и экспериментальных моделях *in vivo*. МСК могут модулировать врожденный иммунный ответ, который играет ключевую роль в патогенезе БК и ЯК. МСК ингибируют дифференцировку и созревание дендритных клеток, подавляют функцию естественных киллеров, снижают апоптоз нейтрофилов.

С 2005 года в ЦНИИГ совместно с ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН» (г. Обнинск) проводится изучение механизмов действия аллогенных МСК костного мозга и возможностей применения их в комплексной терапии ВЗК. Проведенные за этот период клинические наблюдения за больными ЯК и БК показали, что внутривенное вливание аллогенных МСК достоверно увеличивает продолжительность ремиссии, снижает риск развития рецидива и сопоставимо с эффективностью инфликсимаба. Применение МСК позволило отменить у большинства больных ЯК и БК кортикостероиды и цитостатики, ограничившись применением препаратов 5-АСК [7]. Впервые установлено, что МСК оказывают разнонаправленный регулирующий эффект на воспалительный процесс: стимулируют функциональную активность

угнетенной иммунной системы, снижают интенсивность аутоиммунных реакций и активность иммунопатологических процессов [8]. Разработаны и предложены в клиническую практику программа и показания к лечению ВЗК мезенхимальными стромальными клетками. Трансплантация МСК показана больным с гормонорезистентными, гормонозависимыми формами ВЗК, отличающимися высокой активностью воспалительного процесса на ранних стадиях заболевания [9]. Накоплен клинический опыт, демонстрирующий снижение уровня антител инфликсимабу после проведения системной трансплантации МСК, что способствует профилактике и преодолению вторичной неэффективности антицитокиновой терапии [10]. Биологическая терапия на основе трансплантации МСК во многом изменила основную стратегию лечения больных БК и ЯК. Оказалось возможным добиться значительного улучшения и даже полного устранения активности заболевания у больных, резистентных ко всем предшествующим методам лечения. Впервые появилась возможность считать реальной целью лечения БК и ЯК достижение стойкой и длительной ремиссии заболевания. Подводя итог, можно сказать, что клеточная терапия с успехом используется в терапии БК и ЯК. Но, несмотря на то что этот способ лечения сулит большие обещания, будущее его во многом зависит от проведения надежно контролируемых, рандомизированных клинических исследований.

Таким образом, успехам, достигнутым в лечении ВЗК в первое десятилетие XXI века, мы обязаны двум новым стратегическим направлениям: применению антицитокиновых агентов и клеточной терапии. В становлении клеточной терапии ВЗК на основе трансплантации МСК нужно отдать должное приоритету ученых Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии и Медицинского радиологического научного центра РАМН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Loftus E. V. Jr., Sandborn W. J. Epidemiology of inflammatory bowel disease // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2002. — Vol. 31. — P. 1–20.
2. Belousova E. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia // *Inflammatory Bowel Disease — Diagnostic and Therapeutic Strategies. Falk Symposium 154. June 9–10, Abstracts.* — 2006. — P. 31.
3. Парфенов А. И. Основные направления и перспективы лечения воспалительных заболеваний кишечника (передовая) // *Тер. арх.* — 2007. — № 8. — С. 5–8.
4. Fiocchi C. The multifactorial pathogenesis of IBD // *Inflammatory Bowel Disease — Diagnostic and Therapeutic Strategies. Falk Symposium 154. June 9–10, Abstracts.* — 2006. — P. 21–22.
5. Cominelli F. Cytokine-based therapies for Crohn's disease — New Paradigms // *NEJM.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2045–2048.
6. Nelson T J., Behfar A., Terzic A. Strategies for therapeutic repair: The «R3» regenerative medicine paradigm, Marriott Heart Disease Research Program, Division of Cardiovascular Diseases, Departments of Medicine, Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, and Medical Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA // *Clin. Transl. Sci.* — 2008. — Vol. 1, № 2. — P. 168–17.
7. Лазебник Л. Б., Конопляников А. Г., Князев О. В. и др. Использование аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения при лечении воспалительных заболеваний кишечника // *Тер. арх.* — 2010. — Т. 82, № 2. — С. 38–43.
8. Lazebnik L., Tsaregorodseva T., Knyazev O. et al. The influence of Mesenchymal stem cells over immune status in ulcerative colitis // *Abstracts of the GASTRO.* — London. 2009. — P. A 303.
9. Лазебник Л. Б., Конопляников А. Г., Князев О. В. и др. Применение аллогенных мезенхимальных стромальных клеток в лечении больных язвенным колитом: два года наблюдения // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2010. — № 11. — С. 3–15.
10. Лазебник Л. Б., Сагынбаева В. С., Князев О. В. и др. Иммунный статус у больных воспалительными заболеваниями кишечника: Мат. 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2011» // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* — 2011. — № 2–3. — С. 51–52.