

А.И. Смикодуб, В.А. Бушнева

**ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

Национальный медицинский университет им. ак. А.А.Богомольца, г. Киев.

Актуальность. На протяжении многих лет 40-50% больных с тяжелой атакой неспецифического язвенного колита (НЯК) подвергаются оперативному лечению. Абсолютными показаниями к оперативному вмешательству являются: острая токсическая дилатация толстой кишки, перфорация стенки кишки, профузное кровотечение, рубцовый стеноз с явлениями кишечной непроходимости,

© А.И. Смикодуб, В.А. Бушнева

малигнизация [2]. К относительным показаниям относят неэффективность консервативной терапии при острой или быстро прогрессирующей форме заболевания, причем вопрос выбора оптимальных сроков перехода к хирургическому вмешательству остается дискуссионным: по мнению разных авторов от 7-10 до 21-28 дней после начала активной консервативной терапии [2]. Плановая операция показана больным с хроническим активным процессом, при котором требуется постоянное лечение глюкокортикоидами [2]. Ряд исследователей считают относительными показаниями к оперативному вмешательству задержку роста и развития у детей, развитие системных (внекишечных) осложнений со стороны кожи, глаз, печени [2].

Летальность при молниеносном течении НЯК составляет около 60%, при тяжелом обострении НЯК – 11-26%, послеоперационная – колеблется от 25% при экстренных операциях до 1,3% при плановых [2]. Оперативному лечению подлежат в среднем 20,6% больных НЯК [2]. Радикальной операцией при НЯК является колопроктэктомия [2]. С учетом послеоперационной летальности только у 15-18% всех оперированных больных можно завершить хирургическое лечение восстановительной операцией [2]. Обнадешивающие результаты получены при выполнении тотальной колэктомии с демукозацией прямой кишки с созданием эндоректального илеоанального анастомоза и формированием тонкокишечного резервуара [2]. У остальных больных хирургическое лечение завершается формированием пожизненной илеостомы. Создание илеостомы, даже с формированием тонкокишечного резервуара и управляемого клапана, наличие осложнений, обусловленных экстирпацией прямой кишки (импотенция у мужчин, пресакральный синус, обструктивная уропатия) значительно снижают качество жизни пациента, приводят к инвалидизации [2].

Таким образом, на современном этапе развития медицины актуальной является разработка новых методов неоперативного лечения, которые позволили бы стабилизировать течение болезни, увеличить длительность ремиссий, максимально отсрочить выполнение оперативного лечения.

Клинические наблюдения, проведенные между 1982 и 1992 годами показали эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток костного мозга для индукции и поддержания ремиссии при БК [3]. В своей работе в качестве источника гемопоэтических клеток мы использовали печень эмбриона человека гестационного возраста 6-12 недель.

Целью нашего исследования стало улучшение результатов лечения неспецифического язвенного колита путем применения эмбриональных клеточных суспензий (ЭКС), содержащих гемопоэтические стволовые клетки.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 25 больных с НЯК в составе исследуемой и 19 – в составе контрольной группы. Основными критериями заболевания считали форму течения (острая, хроническая непрерывная и хроническая рецидивирующая), степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая), распространенность процесса (проктит, проктосигмоидит, субтотальное, тотальное), активность воспаления слизистой оболочки (минимальная, умеренная, выраженная), наличие местных или системных осложнений [2].

По основным параметрам заболевания, возрасту, полу исследуемая и контрольная группы не отличались между собой. В обеих группах преобладали больные с хроническим рецидивирующим течением заболевания, тотальным поражением толстой кишки, умеренной степенью активности патологического процесса.

Для трансплантаций использовались криоконсервированные клеточные суспензии, содержащие $0,5 - 2,5 \times 10^8$ ядросодержащих клеток в 1 мл, объем введенной суспензии 1 – 4 мл. С целью обеспечения безопасности введения эмбриональный материал подвергался бактериологическому, вирусологическому исследованиям, а также проводилась фетальная диагностика инфекций, которые

могут передаваться эмбриону от матери (исследование на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С, токсоплазмоз, цитомегаловирус, вирусы краснухи, герпеса).

Каждому из больных исследуемой группы было выполнено от 1 до 8 трансплантаций, в среднем $2,29 \pm 0,76$. Повторные трансплантации проводились в сроки от 1 месяца до 3-х лет после первой, в среднем через $16,4 \pm 5,4$ месяца. Показания к проведению повторных трансплантаций были такими же, как и для первичных.

Комплексная консервативная терапия включала в себя диетотерапию, применение салазопроизводных сульфаниламидов в терапевтических дозах: 2 – 4 г салофалька или 4 – 6 г сульфосалазина, метронидазол 1,5 г/сут., ферментные препараты (фестал, мезим), антигистаминные препараты, пробиотики (бификол, бифидумбактерин, лактобактерин). С целью коррекции метаболических расстройств проводилась инфузионная терапия глюкозо – солевыми растворами, аминокислотными смесями. По показаниям внутривенно вводились глюкокортикоиды. У больных дистальными формами колита использовалась местная терапия в виде микроклизм с салофальком 2 – 4 г/сут.

К моменту проведения первой трансплантации все больные исследуемой группы находились в фазе обострения заболевания и предъявляли жалобы на учащение стула, изменение консистенции стула до кашицеобразной или жидкой, примесь слизи и/или крови к калу, боли в животе, тенезмы, повышение температуры тела.

Результаты и их обсуждение. При анализе клинического эффекта трансплантации ЭКС было отмечено проявление в 68% случаев (у 17 пациентов) синдрома раннего посттрансплантационного улучшения в виде ощущения прилива сил, повышения физической и умственной работоспособности, нормализации сна, усиления аппетита, улучшения настроения. Реакции более выражены в первые несколько дней после трансплантации, затем выраженность их уменьшается и длится на протяжении 2-3 месяцев [1].

Время наступления ремиссии составило в исследуемой группе $21 \pm 1,06$ дней и в контрольной $26 \pm 1,84$ дня ($p < 0,05$).

К концу первого месяца наблюдения ремиссии достигли 78,26±6,57% больных в исследуемой и 57,89±8,04% больных в контрольной группе ($p < 0,05$).

В дальнейшем средняя длительность последующей ремиссии составила 14,3±1,84 месяца в исследуемой группе и 9,45±1,27 месяца в контрольной ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что на момент проведения трансплантации двое больных (8±5,43%) исследуемой группы находились на поддерживающей терапии преднизолоном в дозе 2,5 мг в сутки и не могли отменить препарат без развития обострения: один пациент 6 месяцев, другая пациентка – 12 месяцев. После проведения курса комплексной терапии, включающего введение ЭКС, оба пациента достигли ремиссии и в дальнейшем не нуждались в постоянном приеме глюкокортикоидов.

Консервативное лечение оказалось неэффективным у 12±6,49% (3) больных исследуемой и у 21,05±9,35% (4) больных контрольной группы ($p > 0,05$). У этих пациентов в течение первого месяца наблюдения был осуществлен переход к хирургическому лечению. Из трех больных исследуемой группы у одного пациента оперативное вмешательство проводилось в связи с развитием рубцового стеноза с явлениями частичной кишечной непроходимости на фоне длительного текущего НЯК. У остальных двух больных исследуемой группы переход к хирургическому лечению был осуществлен в связи с неэффективностью консервативной терапии обострения НЯК, протекающего с высокой активностью патологического процесса и тотальным поражением толстой кишки. В контрольной группе у всех 4-х больных необходимость в переходе к хирургическому лечению была вызвана неэффективностью консервативной терапии обострения НЯК.

В ряде случаев пациенты с молниеносным течением НЯК или с хронической рецидивирующей формой и высокой активностью воспалительного процесса

поступают в клинику в тяжелом состоянии и им показано оперативное лечение, но вследствие анемии средней или тяжелой степени, гипопроteinемии, дизэлектролитемии, истощения пациентов резко возрастает степень риска оперативного вмешательства. Введение эмбриональных гемопоэтических клеток в процессе предоперационной подготовки позволяет снизить степень риска за счет трофического влияния клеток на организм реципиента [1].

Иногда возникают ситуации, когда пациент нуждается в повторных гемотрансфузиях для коррекции анемического синдрома, но либо имеются трудности в обеспечении необходимого количества крови редкой группы (например, АВ (IV) RH (-)), либо у пациента имеются противопоказания к гемотрансфузиям вследствие сенсibilизации к препаратам крови, либо имеет место индивидуальная несовместимость одногруппной крови донора и реципиента, выявляемая в пробах на совместимость. Введение эмбриональных гемопоэтических клеток не вызывает сенсibilизации и эффективно корригирует анемический синдром у больных с НЯК [4].

В процессе проведения исследования были сформулированы следующие показания для использования метода трансплантации эмбриональных гемопоэтических клеток в комплексном лечении больных НЯК: 1) Прогрессирующее течение заболевания, не поддающееся консервативной терапии в течение 2 недель лечения в стационаре; 2) Наличие внекишечных осложнений; 3) Невозможность выполнения хирургического вмешательства вследствие тяжелого состояния пациента, обусловленного анемией, гипопроteinемией, глубокими метаболическими нарушениями; 4) Истощение; 5) Трудности в подборе одногруппной крови для трансфузии или несовместимость одногруппной крови донора и реципиента, выявляемая в пробах на совместимость.

Выводы: введение в комплексную консервативную терапию обострений НЯК метода трансплантации ЭКС позволило: повысить частоту достижения ремиссии в исследуемой группе по сравнению с контрольной (78,26±6,57% по сравнению с 57,89±8,04%, $p<0,05$); сократить время достижения ремиссии (21±1,06 дней в исследуемой и 26±1,84 дня в контрольной, $p<0,05$), увеличить длительность ремиссии (14,3±1,84 месяца в исследуемой группе и 9,45±1,27 месяца в контрольной, $p<0,05$). Также в исследуемой группе необходимость в переходе к хирургическому лечению вследствие неэффективности консервативной терапии возникла реже, чем в контрольной (в 12±6,49% случаях в исследуемой и в 21,05±9,35% случаях в контрольной, $p>0,05$). В ряде случаев, при наличии относительных показаний к хирургическому лечению НЯК (неэффективность консервативной терапии при острой или быстро прогрессирующей форме заболевания, хронический активный процесс, при котором требуется постоянное лечение глюкокортикоидами) применение гемопоэтических эмбриональных клеток позволяет избежать оперативного вмешательства на данном этапе лечения.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, эмбриональные гемопоэтические клетки, лечение.

Литература.

1. Смикодуб О.І. Клітинна терапія - новий напрямок в клініці внутрішніх хвороб// 14-й з'їзд терапевтів України: Матеріали. - Київ, 1998. - С. 586-588.
2. Балгайтис Ю.В., Кушнір В.Е., Корсуновский А.И. и др. Неспецифический язвенный колит. - К.: Здоров'я, 1986. -192 с.
- 3.Смикодуб А.И., Бушневa В.А. Лечение неспецифических воспалительных заболеваний кишечника в терапевтической практике.// Сучасна гастроентерологія. - 2001. - №1. - С.52-57.
4. Бушневa В.А. Лечение больных с неспецифическим язвенным колитом, осложненным анемией, эмбриональными клеточными суспензиями, содержащими стволовые клетки // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - №2. - С.64-68.

Summary.

Smikodub A. I., Bushneva V. A.

TRANSPLANTATION OF EMBRYONIC HEMATOPOIETIC CELLS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

In the article presented they give the results of treatment of 25 nonspecific ulcerative colitis patients, in whose complex treatment embryonic hematopoietic cells were used; developed are indications to inclusion of the present method into complex therapy. Application of the method allowed for the increase of remission achievement frequency, prolongation of remission period. In a number of cases, when surgical treatment is indicated (ineffectiveness of conservative therapy in acute or rapidly progressing form of the disease, chronic active process, when constant treatment with glucocorticoids is required), application of embryonic hematopoietic cells results in the possibility to avoid surgical intervention at this stage of treatment.