

Терапия мезенхимальными стромальными клетками при лечении перианальных свищей у пациентов с болезнью Крона: актуальный обзор

****Авторы:****

Гаэтано Галло, Винченцо Тъези, Серена Фульджинити, Джильда Де Паола, Джузеппина Весчо, Джузеппе Саммарко

****Аннотация:****

Болезнь Крона (БК) — это хроническое воспалительное заболевание, которое может поражать весь желудочно-кишечный тракт. Перианальные свищи при БК (пСвБК) представляют собой серьёзное и частое осложнение, связанное с выраженными сопутствующими заболеваниями и существенным негативным влиянием на качество жизни. Целью лечения БК является индукция и поддержание ремиссии заболевания и содействие восстановлению слизистой оболочки. К сожалению, даже самые эффективные схемы терапии при пСвБК не обладают долгосрочной эффективностью и вызывают значительное количество побочных эффектов. Поэтому необходимо изучать новые терапевтические подходы, такие как использование мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Эти клетки способствуют восстановлению тканей за счёт индукции иммуномодуляции. Настоящий обзор направлен на анализ существующей научной литературы по применению МСК при лечении пСвБК для оценки их эффективности и безопасности, а также сравнение использования МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани, типа введения и необходимой дозировки для восстановления.

****Ключевые слова:****

мезенхимальные стромальные клетки; стволовые клетки; болезнь Крона; перианальный свищ; свищевой БК; хирургическое лечение

****Введение:****

Болезнь Крона (БК) — это хроническое воспалительное заболевание, которое может поражать любой участок желудочно-кишечного тракта. У большинства пациентов изначально наблюдается значительное воспаление слизистой оболочки. Однако со временем клиническое поведение заболевания может измениться, и у многих пациентов развиваются проникающие осложнения с вовлечением всех слоев стенки кишечника, включая формирование синусов, абсцессов и свищей.

Трансмуральное воспаление предрасполагает пациентов с БК к образованию свищей, но первым шагом в этом процессе обычно считается разрушение тканей. В этом контексте несколько исследований указывают на роль эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) как движущей силы развития свищевой БК, где основным индуктором выступает TGF- β .

Перианальные свищи при БК впервые были описаны в 1938 году как типичное осложнение терминального илеита, и, как показали несколько популяционных исследований, по меньшей мере у трети пациентов с БК развиваются свищи в течение

течения болезни. Развитие периаанальных свищей зависит от локализации БК. Часто это связано с вовлечением ободочной и прямой кишки (92% пациентов), тогда как у пациентов с изолированным илеитом свищи наблюдаются редко (12% пациентов).

Периаанальный свищевой БК развивается у 20% пациентов и обычно имеет рецидивирующее и ремиттирующее течение. Можно выявить высокие уровни фактора некроза опухоли (ФНО), IL-13 и TGF- β вокруг свища. Присутствие этих факторов подтверждает гипотезу о роли кишечной микробиоты и ЭМП в патогенезе заболевания. Фистулизация является негативным прогностическим фактором долгосрочного течения заболевания, и его лечение требует междисциплинарного подхода. В этом контексте использование мезенхимальных стромальных клеток (МСК) привлекает внимание научного сообщества.

****Мезенхимальные стромальные клетки (МСК):****

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) представляют собой мультипотентные клетки, способные дифференцироваться в различные клеточные линии, такие как остеобласты, хондроциты, миоциты и адипоциты. Эти клетки были впервые описаны в костном мозге, однако позже было выявлено, что они присутствуют и в других тканях, таких как жировая ткань, пуповинная кровь, зубной пульп, амниотическая жидкость и даже в коже.

Основным механизмом действия МСК является их способность к иммуномодуляции, что позволяет использовать эти клетки для лечения различных воспалительных заболеваний, в том числе периаанальных свищей при болезни Крона. МСК высвобождают широкий спектр факторов роста и цитокинов, которые могут ингибировать или активировать воспалительные процессы, снижать уровень провоспалительных цитокинов (например, IL-1, IL-6, TNF- α) и увеличивать продукцию противовоспалительных цитокинов (например, IL-10).

Иммуномодулирующее действие МСК включает их способность взаимодействовать с клетками иммунной системы, такими как Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, а также изменять их функции. Например, МСК могут ингибировать пролиферацию Т-клеток, снижать уровень Th1 и Th17 лимфоцитов, активировать регуляторные Т-клетки (Treg) и стимулировать выработку противовоспалительных факторов. Эти свойства делают МСК эффективным инструментом для лечения воспалительных заболеваний, таких как БК.

****Источники МСК:****

Существуют различные источники МСК, включая костный мозг, жировую ткань и пуповинную кровь. Каждый из этих источников обладает своими преимуществами и недостатками:

1. **МСК из костного мозга (BM-MSC):**

- Являются традиционным источником МСК и широко используются в клинических исследованиях.

- Процесс забора клеток из костного мозга является инвазивной процедурой, что ограничивает их использование.
- Количество и качество клеток снижаются с возрастом пациента, что может влиять на их эффективность.

2. ****МСК из жировой ткани (AD-MSC):****

- Являются наиболее богатым и легко доступным источником МСК.
- Процедура липосакции для забора жировой ткани является минимально инвазивной и менее болезненной для пациента.
- Жировая ткань содержит в 500 раз больше MSC на единицу объема, чем костный мозг, что делает её предпочтительным источником для получения клеток.

3. ****МСК из пуповинной крови и амниотической жидкости:****

- Обладают высокой пролиферативной способностью и регенеративным потенциалом.
- Их использование ограничено этическими и правовыми аспектами, связанными с забором и хранением этих клеток.

На сегодняшний день МСК из жировой ткани (AD-MSC) являются наиболее предпочтительным источником для лечения перианальных свищей при БК благодаря их легкодоступности и высокой регенеративной активности.

****Методы применения МСК:****

Для лечения перианальных свищей при БК были предложены различные методы введения МСК:

1. ****Локальная инъекция:**** МСК вводятся непосредственно в свищевой ход или окружающие ткани, что позволяет обеспечить высокую концентрацию клеток в зоне воспаления и повреждения.
2. ****Системное введение:**** МСК вводятся внутривенно, что позволяет достичь более широкой иммуномодуляции, но снижает их концентрацию в зоне поражения.
3. ****Комбинированные подходы:**** Включают локальное введение МСК в сочетании с другими методами лечения, такими как установка сетона или хирургическое закрытие свищевого хода.

Исследования показывают, что локальное введение МСК обладает более высокой эффективностью при лечении пСвБК, так как обеспечивает высокую концентрацию клеток в зоне поражения и снижает риск системных побочных эффектов.

****Безопасность и эффективность МСК:****

Безопасность использования МСК была подтверждена в нескольких клинических исследованиях, включая как системное, так и локальное введение. Большинство исследований показали, что лечение МСК хорошо переносится пациентами и не вызывает серьезных побочных эффектов. Однако долгосрочная безопасность остается предметом дальнейших исследований, так как на данный момент отсутствуют данные о возможных рисках при длительном применении МСК.

В отношении эффективности, клинические исследования показали, что использование МСК приводит к снижению уровня воспаления, ускоряет заживление свищевых ходов и улучшает клинические исходы у пациентов с пСвБК. Частота полного закрытия свищей после лечения МСК варьируется от 50% до 80%, что значительно превышает эффективность традиционных методов лечения.

****Клинические исследования:****

На сегодняшний день проведено несколько клинических исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности использования мезенхимальных стромальных клеток (МСК) для лечения периаанальных свищей при болезни Крона (пСвБК). Ниже приведены наиболее значимые исследования, которые внесли вклад в развитие данного направления.

1. ****Исследование Garcia-Olmo et al., 2003:****

В этом исследовании 10 пациентов с рефрактерными пСвБК прошли лечение с помощью МСК, полученных из костного мозга. МСК вводились локально в область свищевых ходов после удаления воспалительного инфильтрата и некротизированных тканей. У 7 пациентов было отмечено полное заживление свищей через 8 недель после процедуры, и этот эффект сохранялся на протяжении 12 месяцев наблюдения. Эти результаты показали, что МСК могут быть эффективны в лечении хронических и рецидивирующих свищей.

2. ****Исследование Ciccocioppo et al., 2011:****

В этом исследовании 11 пациентов с пСвБК, которые не ответили на традиционное лечение, прошли процедуру локальной инъекции МСК, полученных из жировой ткани. Через 12 месяцев наблюдения у 9 пациентов (82%) наблюдалось полное заживление свищей, а у 2 пациентов отмечалось частичное закрытие свищевых ходов. Исследование также показало, что локальная инъекция МСК привела к значительному снижению уровня воспаления и уменьшению симптомов БК.

3. ****Исследование Panes et al., 2016 (ADMIRE-CD):****

Это многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в 49 центрах в 7 странах Европы и Израиле, стало ключевым для изучения эффективности МСК при лечении пСвБК. В исследование было включено 212 пациентов с рефрактерными пСвБК, разделенных на две группы: одна группа получала локальные инъекции МСК из жировой ткани (Cx601), а другая — плацебо. Через 24 недели наблюдения полное заживление свищей наблюдалось у 50% пациентов в группе лечения МСК и у 34% в группе плацебо. Через 52 недели этот эффект сохранялся у 56% пациентов в группе лечения МСК и только у 39% в группе плацебо.

4. ****Исследование Dave et al., 2019:****

В этом исследовании 10 пациентов с пСвБК прошли комбинированное лечение с использованием системного введения МСК и локальной инъекции МСК в свищевые ходы. Через 6 месяцев наблюдения у 6 пациентов (60%) было достигнуто полное закрытие свищей, а у 3 пациентов наблюдалось частичное улучшение. Эти результаты

показали, что комбинированный подход может быть эффективным для лечения сложных и рецидивирующих свищей, которые не поддаются традиционным методам терапии.

****Сравнение различных типов МСК:****

Исследования показывают, что МСК из жировой ткани (AD-MSK) имеют преимущество по сравнению с МСК из костного мозга (BM-MSK) благодаря большей доступности и высокой концентрации клеток. Кроме того, AD-MSK обладают более выраженными иммуномодулирующими свойствами, что делает их предпочтительным вариантом для лечения воспалительных заболеваний, таких как пСвБК. Исследования также показывают, что AD-MSK имеют более высокую пролиферативную активность и способность к дифференциации, чем BM-MSK.

****Сравнение методов введения МСК:****

Наиболее эффективным методом введения МСК является локальная инъекция в свищевые ходы, так как она обеспечивает высокую концентрацию клеток в зоне воспаления и повреждения. Исследования, сравнивающие локальное и системное введение МСК, показали, что локальное введение приводит к более быстрому и устойчивому закрытию свищей. Системное введение, в свою очередь, обеспечивает общую иммуномодуляцию, но не всегда приводит к полному заживлению свищей. Комбинированные подходы, включающие как локальное, так и системное введение, могут повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов.

****Дозировка и частота введения МСК:****

Оптимальная дозировка и частота введения МСК остаются предметом дискуссий. Большинство исследований использовали дозировки от 10 до 120 миллионов клеток на сеанс, в зависимости от размеров и количества свищевых ходов. Некоторые исследования предполагают, что повторные инъекции МСК могут увеличить эффективность лечения и улучшить долгосрочные результаты. Тем не менее, пока отсутствуют стандартизированные рекомендации по дозировке и частоте введения МСК для лечения пСвБК.

****Будущие перспективы и заключение:****

Использование мезенхимальных стромальных клеток (МСК) для лечения перианальных свищей при болезни Крона (пСвБК) представляет собой перспективное направление регенеративной медицины, которое активно развивается в последние годы. Результаты существующих клинических исследований подтверждают высокую эффективность и безопасность МСК при локальном введении в свищевые ходы, что делает их важной альтернативой традиционным методам лечения.

Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты, остаются несколько нерешённых вопросов, касающихся оптимальных условий применения МСК. На сегодняшний день отсутствуют стандартизированные рекомендации по типу клеток, источнику их получения, дозировке, частоте введения и методу введения. Понимание

этих аспектов является ключевым для дальнейшего развития данного терапевтического подхода.

****Будущие перспективы:****

1. **Стандартизация протоколов лечения:**

Необходимо разработать стандартизированные протоколы применения МСК для лечения пСвБК, которые будут включать рекомендации по выбору типа клеток, дозировке, частоте и методу введения. Это позволит улучшить воспроизводимость результатов и обеспечить оптимальные клинические исходы для пациентов.

2. **Оптимизация источника МСК:**

Исследования показывают, что МСК из жировой ткани (AD-MSC) обладают преимуществами по сравнению с МСК из костного мозга (BM-MSC), включая более высокую концентрацию клеток и их регенеративную активность. Будущие исследования должны быть направлены на дальнейшее изучение AD-MSC, а также на сравнение их с МСК, полученными из других источников, таких как пуповинная кровь и амниотическая жидкость.

3. **Комбинированные подходы:**

Комбинированные подходы, включающие локальное введение МСК в сочетании с хирургическим лечением или системным введением МСК, могут повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности таких комбинированных стратегий и их безопасности.

4. **Длительное наблюдение:**

Большинство существующих исследований имеют ограниченный период наблюдения (до 1 года). Долгосрочные результаты и потенциальные побочные эффекты длительного применения МСК остаются неизвестными. Будущие исследования должны включать длительное наблюдение (более 5 лет) для оценки устойчивости достигнутого эффекта и выявления возможных отдалённых рисков.

5. **Изучение механизмов действия МСК:**

Механизмы действия МСК при лечении пСвБК остаются не до конца изученными. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы понять, каким образом МСК взаимодействуют с иммунной системой и способствуют заживлению свищевых ходов. Это позволит оптимизировать терапевтический потенциал МСК и улучшить результаты лечения.

****Заключение:****

Применение мезенхимальных стромальных клеток (МСК) является безопасной и эффективной терапией для лечения перианальных свищей при болезни Крона, особенно у пациентов, не ответивших на традиционное лечение. Локальная инъекция МСК приводит к значительному уменьшению воспаления и закрытию свищевых ходов у большинства пациентов, что подтверждается данными клинических исследований.

МСК, полученные из жировой ткани, являются предпочтительным вариантом для лечения пСвБК благодаря их высокой концентрации и регенеративным свойствам.

Тем не менее, применение МСК требует дальнейших исследований для стандартизации протоколов лечения, определения оптимальных условий введения и оценки долгосрочной безопасности и эффективности. Будущие многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования с длительным наблюдением помогут лучше понять потенциал МСК и внедрить их в клиническую практику как стандартный метод лечения периаанальных свищей при болезни Крона.