

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.345-002.2-08-035:[602.9:611.018.26]
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-391-400>

Поступила в редакцию 14.05.2020
Received 14.05.2020

**А. В. Воробей¹, М. М. Зафранская¹, О. Г. Дыбов¹, Д. Б. Нижегородова¹,
Н. А. Лагодич¹, А. М. Старостин¹, А. Ю. Адамович¹, Д. Ю. Коростелев²**

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

²Минская областная клиническая больница, а/г Лесной, Минский район, Республика Беларусь

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕПРЕРЫВНОЙ ФОРМЫ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ АУТОЛОГИЧНЫМИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫМИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Аннотация. Язвенный колит (ЯК) – это воспалительное поражение слизистой ободочной и прямой кишок, характеризующееся хроническим рецидивирующим или непрерывным течением. ЯК страдают преимущественно молодые люди трудоспособного возраста, что определяет социальную значимость заболевания. Клиническая практика программ клеточной терапии на основе мезенхимальных стромальных клеток позволяет ограничить применение гормональной или иммуносупрессивной медикаментозной терапии у данных пациентов.

В статье представлен клинический случай лечения пациента 52 лет с хронической непрерывной формой ЯК аутологичными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками посредством их введения в нижнюю брыжеечную артерию. Контроль лечения проведен через 43 сут после процедуры. Получены следующие результаты: снижение индекса активности заболевания с тяжелой степени ($DAI = 9$) до легкой ($DAI = 4$), отказ от гормональной терапии, удовлетворенность пациента по данным опросника *SF-36* и ежедневника.

Ключевые слова: язвенный колит, клеточная терапия, аутологичные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, нижняя мезентерикография

Для цитирования: Клеточная терапия хронической непрерывной формы язвенного колита тяжелой степени активности аутологичными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками: анализ клинического случая / А. В. Воробей [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 391–400. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-391-400>

**Aliaksandr U. Varabei¹, Marina M. Zafranskaya¹, Aleh G. Dybau¹, Darya B. Nizheharodava¹,
Natalia A. Lahodzich¹, Andrej M. Starastin¹, Hanna Yu. Adamovich¹, Dmitry Yu. Korostelev²**

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Minsk Regional Clinical Hospital, a/g Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus

CELL THERAPY OF A CHRONIC CONTINUOUS FORM OF ULCERATIVE COLITIS WITH SEVERE ACTIVITY WITH AUTOLOGICAL MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS: ANALYSIS OF THE CLINICAL CASE

Abstract. Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the mucosa of the colon and rectum. The clinical practice of cell therapy programs based on mesenchymal stem cells allows to limit patient data on the use of hormonal or immunosuppressive drug therapy.

The article presents a clinical case of 52 years man with ulcerative colitis, which was treated by autologous multipotent mesenchymal stromal cells that pass through the inferior mesenteric artery. Treatment control was carried out 43 days after the procedure. The following results were obtained: a decrease in the diseases activity index with a severe degree ($DAI = 9$) to mild ($DAI = 4$), refusal of steroid therapy, patient satisfaction according to SF-36 questionnaire and diary.

Keywords: ulcerative colitis, cell therapy, autologous multipotent mesenchymal stromal cells, inferior mesentericography

For citation: Varabei A. U., Zafranskaya M. M., Dybau A. G., Nizheharodava D. B., Lahodzich N. A., Starastin A. M., Adamovich H. Yu., Korostelev D. Yu. Cell therapy of a chronic continuous form of ulcerative colitis with severe activity with autological multipotent mesenchymal stromal cells: analysis of the clinical case. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 391–400 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-391-400>

Введение. Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся рецидивирующим и ремитирующим течением. Распространенность ЯК в Северной Америке составляет 286 человек на 100 000 (США), заболеваемость – 23 человека на 100 000 (Канада), в Европе – 505:100 000 (Норвегия) и 36,4:100 000 (Фарерские острова) соответственно [1]. В большинстве популяций манифестация заболевания отмечается в возрасте 20–40 и 50–70 лет. С учетом трудоспособного возраста пациентов ЯК является социально и экономически значимым заболеванием [2].

Консервативная терапия ЯК состоит в приеме препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероидов. Однако терапевтическая эффективность данных препаратов находится в диапазоне 40–60 % и никогда не достигает 100 % [3, 4]. Длительная терапия ими может привести к ряду серьезных побочных явлений, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, инфекционные поражения мягких тканей, остеонекроз и др. С внедрением в клиническую практику достижений молекулярной и клеточной биологии стала возможной разработка методов консервативной терапии на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК). Их применение позволяет достичь положительной динамики при лечении ЯК без увеличения доли глюкокортикостероидов [5].

Цель работы – уменьшить степень активности язвенного колита в представленном клиническом случае путем регионарной трансплантации аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток через нижнюю брыжеечную артерию при проведении нижней мезентерикографии.

Объекты и методы исследования. Объектом исследования был пациент Р. 52 лет, проходивший лечение ЯК в отделении проктологии УЗ «Минская областная клиническая больница» (МОКБ). Впервые был госпитализирован 13.12.2019 с жалобами на частый (до 12 раз в сутки) жидкий стул с примесью крови и периодические боли в околопупочной области, больше слева. В 2018 г. по месту жительства выполнена геморроидэктомия. К концу указанного года частота жидкого стула достигала 6–8 раз в сутки (при норме 1–2 раза для данного пациента). При акте дефекации пациент периодически отмечал наличие крови или кровяных прожилок в кале. В середине 2019 г. появились тенезмы и отмечался дискомфорт в левой подвздошной области. С данным комплексом симптомов проходил лечение у терапевта и хирурга по месту жительства. Из вредных привычек: курил с детства. Утверждает, что бросил курить в 2019 г. Онкологическими и иммунными заболеваниями ни сам пациент, ни его близкие родственники не болели. С данной патологией состоит на диспансерном учете по месту жительства. Пациент прошел обследование 20.11.2019 в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (РНПЦ ОМР). Результаты обследования:

1. Пересмотрена компьютерная томография № 105663 от 05.11.2019. Заключение: признаки нодулярных изменений в легких, наличие внутрилегочных лимфоузлов и очагов фиброза; признаки хронического простатита.

2. Ректосигмоколоноскопия № 28283 от 05.11.2019: визуально – картина ЯК.

3. Иммуноферментный анализ № 51834 от 05.11.2019: РЭА – 1,61 нг/мл, СА-19-9 – 3,81 Е/мл.

4. Заключение онколога по результатам обследования № 1257313 от 20.11.2019: данных за онкопатологию со стороны толстой кишки не выявлено.

Физикальное исследование от 13.12.2019: температура тела 36,6 °С, вес 60 кг, рост 164 см, ИМТ 22.31. Объективно: общее состояние средней степени тяжести. При осмотре общесоматической патологии не выявлено. Живот мягкий, болезненный в покое и при пальпации слева в мезогастррии и подвздошной области. Аускультативно – перистальтика сохранена. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют.

За время нахождения в стационаре пациенту проведен ряд лабораторных исследований. Общий анализ крови показал повышение СОЭ до 28 мм/ч (16.12.2019) и последующее ее понижение до 8 мм/ч (02.01.2020), что соответствует норме. Данные биохимического анализа крови от 16.12.2019 в диапазоне нормы: уровень С-реактивного белка (С-РБ) – 2,4; железа – 11. Результаты проведенной 19.12.2019 диагностической колоноскопии (№ 17746/1): в прямой и сигмовидной кишках слизистая зернистая, отечная, с множественными полигональными изъязвлениями с фибрином, легкоранима. Выполнена биопсия с их слизистых. Заключение: хронический язвенный проктосигмоидит выраженной степени активности и клинически тяжелым течением (табл. 1).

Таблица 1. Индекс активности (DAI) язвенного колита от 19.12.2019

Table 1. Activity index (DAI) of ulcerative colitis from 19.12.2019

Показатель	DAI, баллы
Частота стула	3
Ректальное кровотечение	1
Эндоскопическая оценка слизистой	3
Врачебная оценка активности заболевания	2
Суммарный результат	9

Гистологическое исследование № 160421-4 от 20.12.2019: 1) участок слизистой сигмовидной кишки – хронический колит в фазе обострения с наличием крипт-абсцессов; 2) участок слизистой прямой кишки – хронический выраженный проктит в фазе обострения. Выставлен клинический диагноз: язвенный колит, хроническое непрерывное течение, проктосигмоидит, активность тяжелой степени.

В рамках НИР «Разработать и внедрить метод лечения язвенного колита и болезни Крона у взрослых пациентов с использованием аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток» 26.12.2019 после добровольно подписанного информированного согласия выполнен забор красного костного мозга из левой подвздошной кости в объеме до 50 мл для культивирования ММСК. За время нахождения в отделении проктологии пациент получал следующее лечение: 1) инфузионная терапия; 2) месакол 400 мг по 2 таблетки 4 раза в сутки; 3) дексаметазон по 8 мг в сутки; 4) омепразол 20 мг вечером перорально.

При выписке на амбулаторное лечение частота стула составила 8–10 раз в сутки, отмечались редкие прожилки крови в кале. Рекомендовано продолжить прием месакولا 400 мг по 2 таблетки 4 раза в сутки.

Пациент Р. повторно госпитализирован 30.03.2020 в отделение проктологии УЗ «МОКБ» с жалобами на частый жидкий стул (до 12 раз в сутки) с примесью крови, болезненные тенезмы, периодическое вздутие живота. С его слов, частота стула до 8–12 раз в сутки и примесь в нем крови сохранялись все время после последней госпитализации. Принимал месакол в рекомендованной дозировке.

Физикальный осмотр: температура тела 36,6 °С, вес 66 кг, рост 164 см, ИМТ 24.54, частота дыхания (ЧД) 16, АД 135/74 мм рт. ст. Объективно: общее состояние средней степени тяжести. При осмотре общесоматической патологии не выявлено. Живот мягкий, болезненный в покое и при пальпации в мезогастррии и подвздошной области слева. Аускультативно – перистальтика сохранена. Симптомов раздражения брюшины не отмечено. Данные лабораторных исследований без клинически значимых отклонений. Выполнен иммуноферментный анализ на онкомаркеры: СА-19-9, РЭА, ПСА, Суфга. Результаты были в диапазоне нормы. Анализ на наличие в кале *Cl. Difficile* показал отрицательный результат. Выполнен ряд инструментальных исследований:

1. Электрокардиография 30.03.2020: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 69 уд/мин, признаки гипертрофии миокарда левого предсердия и левого желудочка.

2. Диагностическая колоноскопия № 17746/2 от 31.03.2020: подвздошная и ободочная кишки без особенностей. В прямой и нижней трети сигмовидной кишки просвет сохранен, слизистая

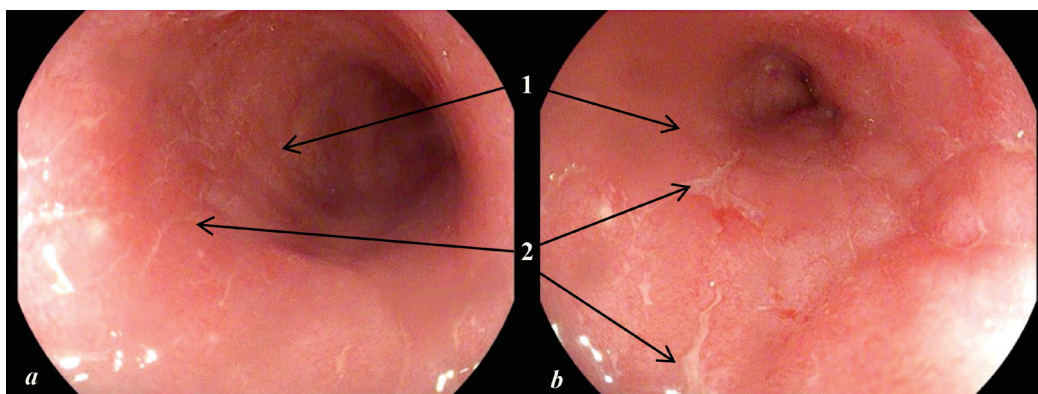


Рис. 1. Колоноскопия нижней трети сигмы (а) и прямой кишки (b): 1 – отечная и гиперемированная слизистая, 2 – плоские изъязвления слизистой с незначительными очагами спонтанного кровотечения

Fig. 1. Colonoscopy of the lower third of sigmoid colon (a) and the rectum (b): 1 – edematous and hyperemic mucosa, 2 – flat ulceration of the mucosa with minor foci of spontaneous bleeding

отечная, гиперемированная, с плоскими изъязвлениями, отмечается контактное и спонтанное (незначительное) кровотечение, сосудистый рисунок не визуализируется. Заключение: хронический язвенный проктосигмоидит выраженной степени активности (рис. 1).

Таким образом, 31.03.2020, как и 19.12.2019, *DAI* язвенного колита составил 9 баллов (табл. 2).

Таблица 2. Индекс активности (*DAI*) язвенного колита от 31.03.2020

Table 2. Activity index (*DAI*) of ulcerative colitis from 31.03.2020

Показатель	<i>DAI</i> , баллы
Частота стула	3
Ректальное кровотечение	1
Эндоскопическая оценка слизистой	3
Врачебная оценка активности заболевания	2
Суммарный результат	9

3. Гистологическое заключение № 43448-52 от 01.04.2020: в сигмовидной и прямой кишках хронический колит с обострением – плазмацитоз, структурные нарушения, криптит и крипт-абсцессы.

4. Нижняя мезентерикография от 02.04.20: под местной анестезией (*Solutio Novocaini* 0,5 % – 10 мл) выполнена пункция правой общей бедренной артерии, установлен интродьюсер *6F*; катетеризирована нижняя брыжеечная артерия (НБА), выполнена висцеральная ангиография (НБА без видимого стенозирования); после предварительной промывки интродьюсера физиологическим раствором при помощи инфузомата в течение 6–7 мин в НБА введено 20 мл физиологического раствора, содержащего $3 \cdot 10^7$ аутологических ММСК красного костного мозга пациента (рис. 2).

Лечение в период госпитализации: 1) инфузионная терапия; 2) месакол 400 мг по 2 таблетки 4 раза в сутки; 3) дексаметазон по 8 мг в сутки (отменен 01.04.2020); 4) фолиевая кислота по 1 таблетке 2 раза в сутки; 5) бисопролол 2,5 мг утром; 6) лизиноприл 5 мг 2 раза в сутки; 7) омепразол 20 мг вечером перорально.

Пациент выписан из отделения проктологии 10.04.2020 на амбулаторное лечение по месту жительства. Общее состояние удовлетворительное, частота стула – до 7 раз в сутки, редкие прожилки крови в кале. Рекомендовано продолжить прием месакола 400 мг по 2 таблетки 4 раза в сутки.

Пациент вызван 14.05.2020 в УЗ «МОКБ» для контроля общесоматического состояния. На момент явки имелись следующие жалобы: наличие послабленного стула до 3 раз в сутки и периодическое вздутие живота. За прошедшие после трансплантации аутологических ММСК 43 сут пациент принимал только месакол 400 мг по 2 таблетки 4 раза в сутки. Физикальный осмотр: температура тела 36,6 °С, вес 64 кг, рост 164 см, ИМТ 23,8, ЧД 17, АД 140/77 мм рт. ст. Объективно: общее состояние ближе к удовлетворительному. При осмотре общесоматической патологии не выявлено. Живот мягкий, дискомфорт при пальпации в левой подвздошной области. Аускультативно –

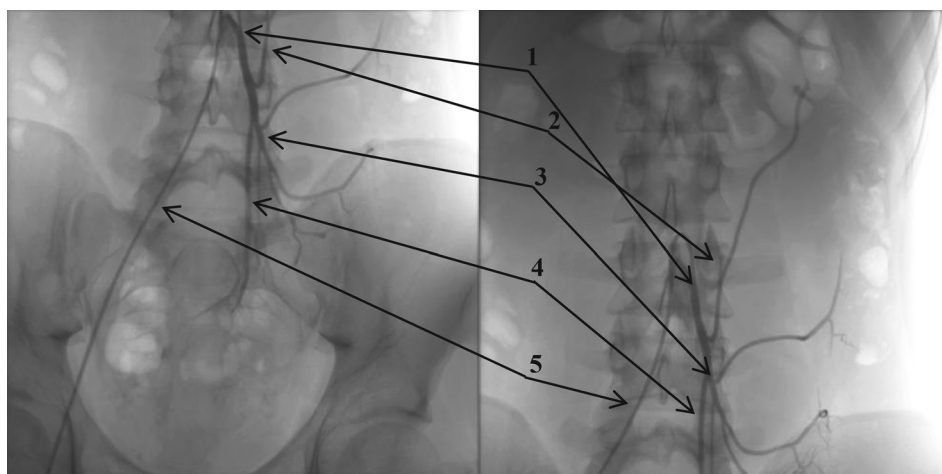


Рис. 2. Нижняя мезентерикография с последующим введением ММСК: 1 – нижняя брыжеечная артерия; 2 – левая ободочная артерия; 3 – сигмовидные артерии; 4 – верхняя прямокишечная артерия; 5 – интродьюсер

Fig. 2. Inferior mesentericography for transfusion of MMSC: 1 – inferior mesenteric artery; 2 – the left colon artery; 3 – sigmoid colon arteries; 4 – upper rectal artery; 5 – introducer

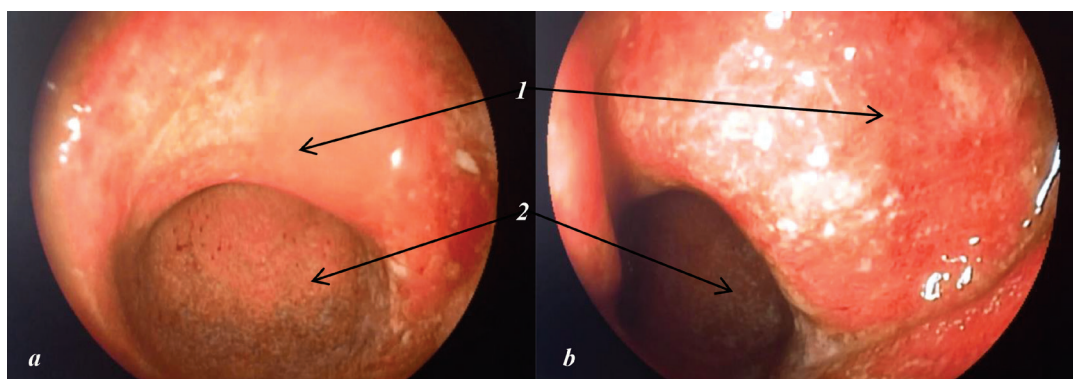


Рис. 3. Колоноскопия нижней трети сигмы (а) и прямой кишки (b): 1 – отечная и гиперемированная слизистая; 2 – «зернистость» слизистой

Fig. 3. Colonoscopy of the lower third of sigmoid colon (a) and the rectum (b): 1 – edematous and hyperemic mucosa; 2 – “granularity” of the mucosa

перистальтика сохранена. Симптомы раздражения брюшины отсутствовали. При лабораторном исследовании отмечено повышение С-РБ до 7 мг/л. Выполнена диагностическая колоноскопия № 17746/3: в прямой кишке и нижней трети сигмы просвет сохранен, слизистая отечна, гиперемированная, «зернистая», на стенках – слизь, сосудистый рисунок не визуализируется, отмечаются единичные контактные кровоизлияния. В остальных отделах – слизистая розовая, сосудистый рисунок сохранен. Заключение: хронический язвенный проктосигмоидит умеренной степени активности (рис. 3). Суммарный результат *DAI* составил 4 балла (активность болезни легкой степени) (табл. 3).

Таблица 3. Индекс активности (*DAI*) язвенного колита от 14.05.2020

Table 3. Activity index of ulcerative colitis from 14.05.2020

Показатель	<i>DAI</i> , баллы
Частота стула	1
Ректальное кровотечение	0
Эндоскопическая оценка слизистой	2
Врачебная оценка активности заболевания	1
Суммарный результат	4

Результаты и их обсуждение. Клеточная терапия на основе ММСК является наиболее перспективным методом лечения ЯК, что объясняется простотой культивирования и широким спектром дифференцировки указанной мезенхимальной фракции стволовых клеток. ММСК, полученные из красного костного мозга, гипоиммунны и не подвержены отторжению. Доказано, что их иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты оказывают как местное, так и системное действие. При попадании ММСК в область воспаления выделяются компоненты, ингибирующие продукцию факторов воспаления. Важным качеством этих клеток является усиление регенераторных процессов в очагах деструкции [5]. Имеются данные о положительных результатах клинических исследований, проведенных с 2010 по 2017 г. В двух из них инъекции ММСК проводили местно, в трех – путем внутривенной инфузии [6]. Таким образом, обосновано применение трансплантации культуры ММСК пациентам с формами ЯК, не поддающимися базовой терапией.

Применение аутологичного биологического материала в нашем клиническом наблюдении обусловлено достаточным техническим оснащением клиники, отсутствием в мировой литературе данных об убедительном преимуществе аллогенного материала над аутологичным и личным выбором пациента. Поскольку выбор метода введения стволовых клеток обусловлен необходимостью в первую очередь регионально воздействовать на очаг воспаления и повреждения слизистой, внутривенная инфузия не является приоритетной [7]. Подслизистые инъекции ММСК посредством колоноскопии способствуют большему повреждению воспаленной слизистой и не обеспечивают достаточное распределение клеток по всему пораженному участку. Введение же культуры стволовых клеток через брыжеечные артерии доказало свою эффективность и безопасность в экспериментах на животных и у пациентов в исследовательских центрах Китая [8, 9]. Выбор инфузии ММСК через НБА в нашем наблюдении был обусловлен локализацией патологии в левой половине толстой кишки, а также полученными в ходе выполнения рандомизированного

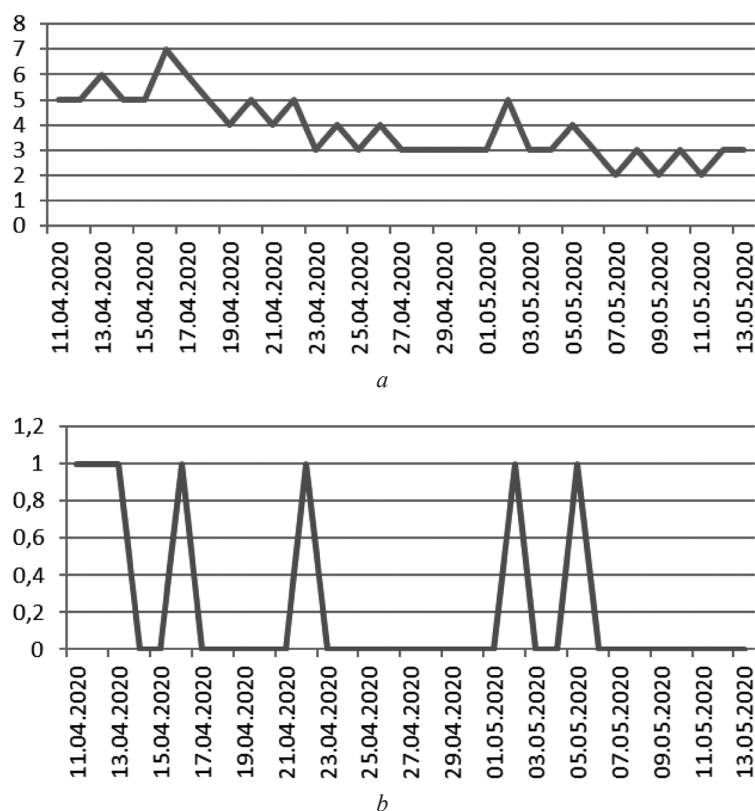


Рис. 4. Данные ежедневника в период с 11.04.2020 по 13.05.2020: *a* – частота стула (количество в сутки); *b* – наличие крови в стуле (0 – нет крови, 1 – незначительное количество крови в кале)

Fig. 4. Diary data from Apr 11, 2020 to May 13, 2020: *a* – stool frequency (amount per day); *b* – the presence of blood in the stool (0 – no blood, 1 – a small amount of blood in the stool)

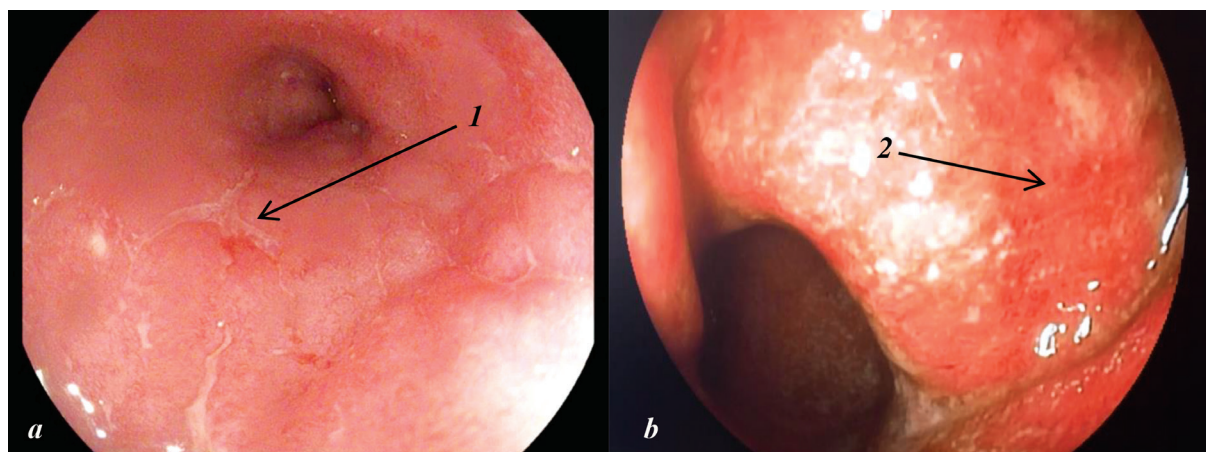


Рис. 5. Колоноскопия: *a* – до введения ММСК (от 31.03.2020); *b* – контрольная (от 14.05.2020) (*1* – изъязвления слизистой прямой кишки со спонтанными очагами кровотечения; *2* – отечная и гиперемичная слизистая прямой кишки, без изъязвления)

Fig. 5. Colonoscopy: *a* – before the introduction of MMSC (from 31.03.2020); *b* – control (from 14.05.2020) (*1* – ulceration of the rectal mucosa with spontaneous foci of bleeding; *2* – edematous and hyperemic rectal mucosa, without ulceration)

экспериментального исследования на животных результатами. После проведенной клеточной терапии пациент был выписан 10.04.2020 в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. В течение последующего месяца он вел ежедневник.

Пациент Р. был вызван для лабораторно-инструментальной оценки результатов регионарной трансплантации ММСК через НБА на 43-и сутки после клеточной терапии. С его слов, частота стула составила до 3 раз в сутки, примесь крови отсутствовала, тенезмы не беспокоили. Общее состояние оценивалось пациентом как удовлетворительное. Проведен анализ данных ежедневника (рис. 4).

При лабораторном исследовании установлено повышение С-РБ до 12,9 мг/л. Другие результаты биохимического и общего анализов крови в диапазоне нормы или клинически незначимы. При выполнении контрольной диагностической колоноскопии изъязвления слизистой оболочки сигмы и прямой кишки отсутствовали, уменьшилась кровоточивость, но сохранились отечность и гиперемия (рис. 5).

Итоговый *DAI* язвенного колита на момент обследования составил 4 балла, что соответствует активности легкой степени (табл. 4).

Таблица 4. Динамика индекса активности (*DAI*) язвенного колита за время наблюдения

Table 4. Dynamics of the activity index (*DAI*) of ulcerative colitis during the observation

Показатель	<i>DAI</i> , баллы		
	19.12.2019	до введения ММСК (31.03.2020)	через 42 сут после введения ММСК (14.05.2020)
Частота стула	3	3	1
Ректальное кровотечение	1	1	0
Эндоскопическая оценка слизистой	3	3	2
Врачебная оценка активности заболевания	2	2	1
Суммарный результат	9	9	4

За время участия в программе проведена оценка качества жизни пациента по шкале *SF-36* до введения ММСК и после (табл. 5). Его результаты отражают положительную динамику в пунктах – социальное функционирование, боль, общее самочувствие и динамика общего состояния. Высокий процент коррелирует с более благополучным состоянием здоровья.

Анализ литературы, содержащей отчеты, оценивающие эффективность и безопасность введения ММСК в ходе исследований, позволил выявить ряд возможных неблагоприятных последствий,

Т а б л и ц а 5. Динамика качества жизни пациента согласно анкетам *SF-36* до и после лечения, %
 T a b l e 5. Dynamics of the quality of life of the patient according to the questionnaire *SF-36* before and after treatment, %

Позиция в <i>SF-36</i>	Качество жизни	
	до лечения (01.04.2020)	после лечения (14.05.2020)
Физическое функционирование	60	60
Энергия/усталость	65	65
Эмоциональное благополучие	72	72
Социальное функционирование	50	62,5
Боль	45	55
Общее самочувствие	35	50
Динамика общего состояния	50	75

таких как острая инфузионная реакция, лихорадка, осложнения со стороны органов и систем, инфекции различной степени тяжести и отдаленные последствия (злокачественные новообразования, смерть). Тем не менее их количество в сравнении с таковым в контрольных группах не отличалось или было незначимым, что может указывать на безопасность такой лечебной процедуры [10, 11]. На всех этапах проведения описанной системной клеточной терапии у пациента Р. осложнений или нежелательных явлений не отмечено, что может быть классифицировано по системе *Accordion* (2009) как класс 0. Наблюдение за пациентом продолжается.

Таким образом, лечение пациентов с язвенным колитом представляет собой в некоторых случаях трудную задачу. Это обусловлено недостаточной эффективностью консервативной терапии на основе препаратов 5-АСК и глюкокортикостероидов. Повышение дозировки последних коррелирует с возрастанием количества осложнений. Поэтому в описанном клиническом случае пациенту было предложено лечение аутологичными ММСК.

Выводы

1. Применение аутологичных ММСК у данного пациента снизило активность язвенного колита с тяжелой степени до легкой.
2. Участие в программе позволило отменить прием глюкокортикостероидов на стационарном этапе и далее не применять их на амбулаторном, не увеличивать дозу 5-АСК и не назначать для лечения азатиоприн.
3. Регионарное введение аутологичных ММСК посредством нижней мезентерикографии не выявило осложнений самой манипуляции и неблагоприятных последствий клеточной терапии.
4. Результатом лечения стала удовлетворенность пациента качеством жизни, что подтверждается данными ежедневника и анкет *SF-36*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies / S. C. Ng [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, N 10114. – P. 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0)
2. Хронические воспалительные заболевания кишечника в Республике Беларусь / Ю. В. Горгун [и др.] // *Лечеб. дело*. – 2017. – № 3. – С. 5–12.
3. Looking for the best anti-colitis medicine: a comparative analysis of current and prospective compounds / A. A. Chumanevich [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N 1. – P. 228–237. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13894>
4. Mahadevan, U. Medical treatment of ulcerative colitis / U. Mahadevan // *Clin. Colon Rectal Surg.* – 2004. – Vol. 17, N 1. – P. 7–19.
5. Лазебник, Л. Б. Трансплантация аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга увеличивает продолжительность ремиссии и снижает риск развития рецидива язвенного колита / Л. Б. Лазебник [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. – 2010. – № 3. – С. 5–10.
6. Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies / X. Shi [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 266. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1336-4>

7. Комплексная противовоспалительная терапия острой атаки язвенного колита с применением мезенхимальных стволовых клеток костного мозга / О. В. Князев [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – Т. 2, № 4. – С. 12–19.
8. Mesenteric injection of adipose-derived mesenchymal stem cells relieves experimentally-induced colitis in rats by regulating Th17/Treg cell balance / Z. Fu [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2018. – Vol. 10, N 1. – P. 54–66.
9. Safety and therapeutic effect of mesenchymal stem cell infusion on moderate to severe ulcerative colitis / J. Hu [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2016. – Vol. 12, N 5. – P. 2983–2989. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3724>
10. Безопасность терапии воспалительных заболеваний кишечника с применением мезенхимальных стромальных клеток: результаты 5-летнего наблюдения / О. В. Князев [и др.] // Тер. архив. – 2015. – Т. 87, № 2. – С. 39–44.
11. Lalu, M. M. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (Safecell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials / M. M. Lalu // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 10. – P. e47559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047559>

References

1. Ng S. C., Shi H. Y., Hamidi N., Underwood F. E., Tang W., Benchimol E. I. [et al.]. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2017, vol. 390, no. 10114, pp. 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0)
2. Gorgun Ju. V., Borovnjova E. A., Stoljarova T. A., Jurkevich A. S., Zharskaja O. M., Vladimirova I. A., Saevich N. I. Chronic inflammatory bowel disease in the Republic of Belarus. *Lechebnoye delo* [Medical business], 2017, vol. 3, no. 55, pp. 5–12 (in Russian).
3. Chumanevich A. A., Chaparala A., Witalison E. E., Hossam T., Hofseth A. B., Lane C. [et al.]. Looking for the best anti-colitis medicine: a comparative analysis of current and prospective compounds. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 1, pp. 228–237. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13894>
4. Mahadevan U. Medical treatment of ulcerative colitis. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 2004, vol. 17, no. 1, pp. 7–19.
5. Lazebnik L. B., Knyazev O. V., Parfenov A. I., Ruchkina I. N., Rogozina V. A., Konoplyannikov A. G. Transplantation of allogeneic mesenchymal bone marrow stem cells increases the duration of remission and reduces the risk of ulcerative colitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology], 2010, vol. 3, pp. 5–10 (in Russian).
6. Shi X., Chen Q., Wang F. Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies. *Stem Cell Research and Therapy*, 2019, vol. 10, art. 266. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1336-4>
7. Knyazev O. V., Parfenov A. I., Ruchkina I. N., Konoplyannikov A. G., Shcherbakov P. L. Combined anti-inflammatory therapy of an acute attack of ulcerative colitis with the use of bone marrow mesenchymal stem cells. *Dokazatel'naya gastroenterologiya* [Evidence-based gastroenterology], 2013, vol. 2, no. 4, pp. 12–19 (in Russian).
8. Fu Z., Zhang Z., Ge H. Mesenteric injection of adipose-derived mesenchymal stem cells relieves experimentally-induced colitis in rats by regulating Th17/Treg cell balance. *American Journal of Translational Research*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 54–66.
9. Hu J., Zhao G., Zhang L., Qiao C., Di A., Gao H., Xu H. Safety and therapeutic effect of mesenchymal stem cell infusion on moderate to severe ulcerative colitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, vol. 12, no. 5, pp. 2983–2989. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3724>
10. Knyazev O. V., Parfenov A. I., Konoplyannikov A. G., Ruchkina I. N., Churikova A. A., Bykova S. V., Albulova E. A., Boldyreva O. N., Fadeeva N. A., Lishchinskaya A. A. Safety of mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases: results of a 5-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive], 2015, vol. 87, no. 2, pp. 39–44 (in Russian).
11. Lalu M. M., McIntyre L., Pugliese C., Fergusson D., Winston B. W., Marshall J. C., Granton J., Stewart D. J. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (Safecell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 10, p. e47559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047559>

Информация об авторах

Воробей Александр Владимирович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dept-surg@hotmail.com

Зафранская Марина Михайловна – д-р мед. наук, доцент, гл. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zafranskaya@gmail.com

Дыбов Олег Геннадьевич – аспирант. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: AlehDybau@protonmail.com

Information about the authors

Aliaksandr U. Varabei – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: deptsurg@hotmail.com

Marina M. Zafranskaya – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Chief Researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zafranskaya@gmail.com

Aleh G. Dybau – Postgraduate student. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: AlehDybau@protonmail.com

Нижегородова Дарья Борисовна – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nzh@tut.by

Лагодич Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Lagodich_2014@mail.ru

Старостин Андрей Михайлович – аспирант. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: bio_star@mail.ru

Адамович Анна Юрьевна – мл. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: anik_adamovich@mail.ru

Коростелев Дмитрий Юрьевич – рентгенэндоваскулярный хирург. Минская областная клиническая больница (а/г Лесной, 1, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: korostelevd@inbox.ru

Darya B. Nizheharodava – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Leading Researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nzh@tut.by

Natallia A. Lahodzich – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Lagodich_2014@mail.ru

Andrej M. Starastin – Postgraduate student. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bio_star@mail.ru

Hanna Yu. Adamovich – Junior Researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anik_adamovich@mail.ru

Dmitry Yu. Korostelev – X-ray endovascular surgeon. Minsk Regional Clinical Hospital (1, a/g Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: korostelevd@inbox.ru