

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра хирургии

**КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО  
2021

УДК 616.34-002-08:602.9(075.9)

ББК 54.133я73

К 48

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
от 23.11.2021 (протокол № 8)

**Авторы:**

*Воробей А.В.*, заведующий кафедрой хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

*Дыбов О.Г.*, аспирант кафедры хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

*Старостин А.М.*, аспирант кафедры хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

*Бут-Гусаим Г.В.*, аспирант кафедры хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

*Лагодич Н.А.*, доцент кафедры хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

*Хаджи Исмаил И.А.*, доцент кафедры хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

**Рецензенты:**

*Корик В.Е.*, доктор медицинских наук, профессор кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского института УО «Белорусский государственный медицинский университет».

*Высоцкий Ф.М.*, заведующий Минским городским центром колопроктологии УЗ «2-я ГКБ», кандидат медицинских наук.

К 48

**Клеточная** терапия в лечении воспалительных заболеваний кишечника : учеб.-метод. пособие / А.В. Воробей [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2021 – 28 с.

ISBN 978-985-584-663-6

Учебно-методическое пособие посвящено основным принципам клеточной терапии пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. В тексте приводится детальное описание показаний и противопоказаний к клеточной терапии, объёма предварительных обследований, и, собственно, этапов лечения.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Проктология» (дисциплина «Воспалительные заболевания кишечника»), «Эндоскопия» (дисциплина «Диагностическая эндоскопия»), «Хирургия» (дисциплина «Диагностическая, лечебная и оперативная эндоскопия»), а также образовательных программ повышения квалификации врачей-эндоскопистов, врачей-хирургов, врачей-гастроэнтерологов, врачей-колопроктологов, врачей терапевтического профиля; врачей других специальностей; научных сотрудников учреждений здравоохранения.

УДК 616.34-002-08:602.9(075.9)

ББК 54.133я73

ISBN 978-985-584-663-6

© Воробей А.В. [и др.], 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗК</b> .....	6
1.1 Эпидемиология ВЗК .....	6
1.2 Язвенный колит .....	7
1.2.1 Классификация ЯК .....	7
1.2.2 Определение степени тяжести ЯК .....	9
1.3 Болезнь Крона .....	9
1.4 Консервативная терапия ВЗК .....	11
<b>ГЛАВА 2 КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЗК</b> .....	12
2.1 История изучения СК .....	12
2.2 Биологическое обоснование механизмов воздействия СК ...	13
2.3 Тенденции развития КЛТ при лечении ВЗК в мировой науке.	14
2.4 Пути введения ММСК .....	15
2.5 Объём и скорость введения ММСК .....	16
2.6 Критерии включения и исключения для проведения КЛТ ...	17
2.7 Алгоритм проведения КЛТ .....	17
2.8 ЯК. Клинический случай .....	20
2.9 БК. Клинический случай .....	21
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	23

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БК — болезнь Крона  
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника  
КлТ — клеточная терапия  
ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки  
МСК — мезенхимальные стволовые клетки  
СК — стволовые клетки  
СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
СРБ — с-реактивный белок  
ЯК — язвенный колит

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника представляют собой группу заболеваний с хроническим иммунным воспалением стенки желудочно-кишечного тракта и развитием различных осложнений. Наиболее распространенными формами ВЗК являются болезнь Крона и язвенный колит.

Известная история наблюдения и лечения ВЗК берёт своё начало в античности. Первые упоминания о различных формах «незаразной диареи» можно встретить в трудах древнеримских врачей *Aretaeus* (300 г.н.э.) и *Soranus* (117 г.н.э.) [21]. В 1793 г. британский королевский врач *Matthew Baillie* в своём труде «Анатомия болезни некоторых из наиболее важных частей человеческого тела» высказал твердое убеждение, что некоторые пациенты второй половины 18 века умирали от язвенного воспаления толстой кишки [26]. Однако первым официальным клиническим случаем ЯК было воспаление и изъязвление толстой кишки у молодой женщины, скончавшейся от кровавой диареи, который был представлен *Wilks* и *Moxon* в 1875 г., хотя отдельные сообщения о сходных заболеваниях появились гораздо раньше. В 1909 г. на симпозиуме Королевского медицинского сообщества была продемонстрирована группа из более 300 пациентов с воспалительными и язвенными заболеваниями толстой кишки, проходивших лечение в 7 лондонских больницах. Многие из них умерли от перфораций толстой кишки, перитонита, кровотечения, сепсиса и тромбоэмболии легочных артерий [21]. Знаковой стала работа американского гастроэнтеролога *B. Crohn*, в которой были обследованы несколько пациентов с симптомами, нехарактерными для ранее изученных заболеваний, и обнаружено воспалительное заболевание терминального отдела подвздошной кишки. Результаты данного исследования были опубликованы в виде статьи «Региональный илеит» в журнале американской медицинской ассоциации в 1932 году, а новое заболевание впоследствии получило название имя первого автора – БК [20]. В последующем были представлены случаи БК в разных отделах кишечника. Долгое время исследования ВЗК носили исключительно описательный характер, отсутствовали диагностические критерии заболеваний, не было единого мнения о том, являются ли ЯК и БК одним или разными заболеваниями. Ко второй половине 20 века пришло понимание того, что они являются разными болезнями, вследствие чего им и была присвоена своя «нозологическая форма».

Этиология ВЗК до сих пор остается неизвестной, а патогенез обусловлен сложными взаимодействиями генетических, эпигенетических, бактериальных, иммунных и внешних факторов.

Данное учебно-методическое пособие посвящено описанию основным принципам КЛТ пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника; особенностям показаний и противопоказаний КЛТ при ЯК и БК; алгоритму предварительного обследования данной категории пациентов; этапам проведения КЛТ. Содержание учебно-методического пособия основано на анализе современной литературы по описываемой проблеме, международных рекомендаций, отечественных законодательных актов и собственного практического опыта. Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Проктология» (дисциплина «Воспалительные заболевания кишечника»), «Эндоскопия» (дисциплина «Диагностическая эндоскопия»), «Хирургия» (дисциплина «Диагностическая, лечебная и оперативная эндоскопия»), а также образовательных программ повышения квалификации врачей-эндоскопистов, врачей-хирургов, врачей-гастроэнтерологов, врачей-колопроктологов, врачей терапевтического профиля; врачей других специальностей; научных сотрудников учреждений здравоохранения.

## **ГЛАВА 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗК**

### **1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВЗК**

В Республике Беларусь согласно анализу, проведенному Республиканским центром гастроэнтерологии, отмечается рост заболеваемости ВЗК. За период с 2008 по 2016 год количество пациентов с ЯК и БК увеличилось более чем в 3 раза. Ежегодный прирост составляет около 400 новых пациентов с ЯК и 100 – с БК. Показатель распространённости ЯК составляет 36,4 на 100 000 населения, а БК – 8,1:100 000 [8]. Согласно общемировым данным, самая высокая распространенность ЯК и БК в Соединённых штатах Америки. Она составляет 286 и 96,3 соответственно на 100 000 населения. В Европе самый высокий показатель для ЯК зарегистрирован в Норвегии – 505:100 000, для БК - 322:100 000 в Германии [50]. Манифестация заболевания может наступить в любом возрасте, однако в большинстве популяций пик заболеваемости наблюдается в возрасте 20-40 лет. Некоторыми исследованиями отмечен повторный пик заболеваемости в промежутке 60-70 лет. В Беларуси он приходится на 30-40 и >50 лет соответственно, причем БК в среднем характеризуется началом на

5–10 лет раньше, а второй пик заболеваемости приходится на возраст 60-70 лет [8]. Это наиболее трудоспособный возраст, что делает заболевание социально значимым. Соответственно, из этих фактов вытекает экономическая сторона вопроса. Например, ежегодные прямые и косвенные затраты, связанные с ЯК, оцениваются в 12,5 – 29,1 млрд. евро в Европе и в 8,1 – 14,9 млрд. долларов в США [25].

У 10-15% ЯК проявляется агрессивным течением, а совокупный риск рецидива составляет 70-80% через 10 лет. При этом, вне зависимости от тяжести заболевания, около 50% пациентов нуждаются в госпитализации [36]. При БК более 50% пациентов в течении первых 10 лет после постановки диагноза имеют осложненное течение заболевания и необходимость в оперативном лечении. Приблизительно у четверти уже оперированных пациентов с БК повторное оперативное вмешательство происходит в течение 5 лет после первой операции, и более чем у половины через 10 лет [12, 29].

## 1.2 ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

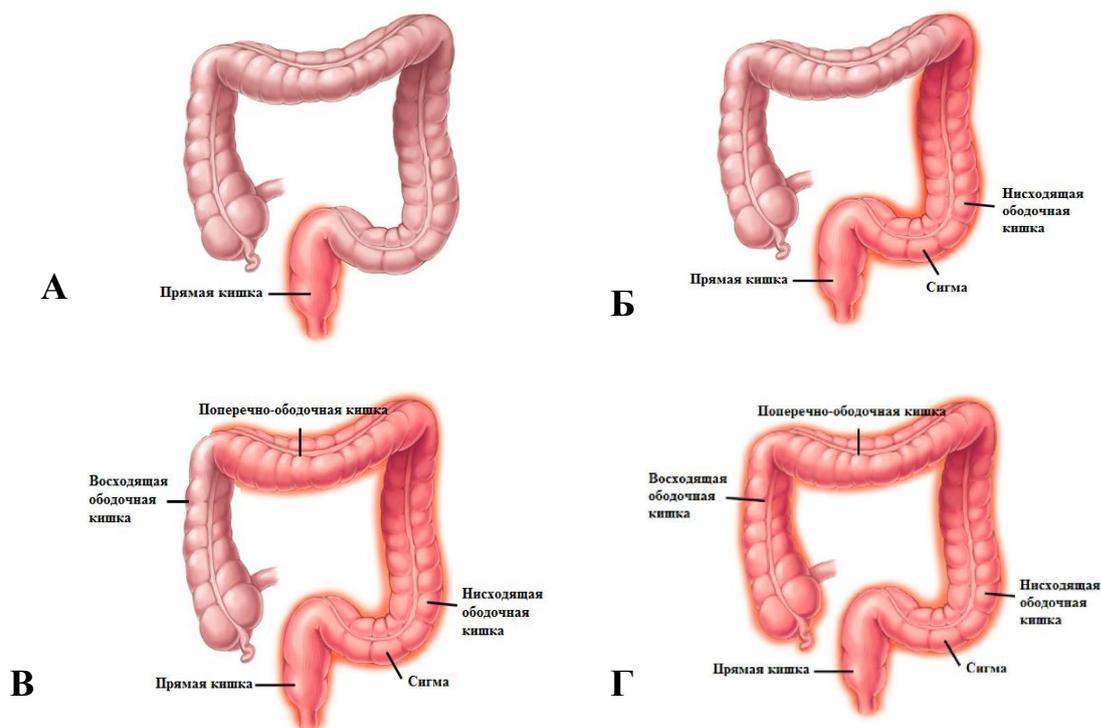
**Язвенный колит** – хроническое воспалительное заболевание, обуславливающее непрерывное воспаление слизистой оболочки толстой кишки без гранулем в биопсийном материале, с первичным поражением прямой кишки и различным по протяженности поражением толстой кишки, характеризующееся рецидивирующим и ремиттирующим течением [6].

### 1.2.1 Классификация ЯК

Степень протяженности поражения при ЯК влияет на выбор метода лечения. Распространение заболевания по толстой кишке устанавливается при проведении тотальной диагностической колоноскопии (рис.1):

Проктит (**E1**) – поражение ограничено прямой кишкой [6, 44]. Указанный объем заболевания отмечен у 30-60% пациентов. Классическая симптоматика в данном случае представлена ректальным кровотечением, тенезмами и дискомфортом внизу живота [47].

Левосторонний колит (**E2**) – проксимальная зона воспаления ограничена селезеночным изгибом ободочной кишки [6, 44]. Имеется у 16-45% пациентов и проявляется ректальным кровотечением, диареей, спазмами в животе [47].



**Рис.1. Степени распространения ЯК: А - проктит; Б - левосторонний колит; В - субтотальный колит; Г - тотальный колит [47]**

Распространенный колит (**Е3**) – поражение распространяется проксимальнее селезеночного изгиба [6, 44]. Данная форма зарегистрирована в среднем у 15-35% пациентов. К вышеописанной симптоматике прибавляется общая усталость, потеря веса и тяжелое состояние [47].

Субтотальный колит – проксимальная зона воспаления достигает печеночного угла ободочной кишки.

Тотальный колит – поражены полностью прямая и толстая кишки [6]. Около 20% пациентов с тотальным язвенным колитом имеют изменения и в терминальном отделе подвздошной кишки [26].

По активности воспалительного процесса в кишке выделяют [6, 23]:

Ремиссия – частота стула до 3 раз в день, отсутствие крови в стуле, нет эндоскопических признаков воспаления.

Обострение – появление симптомов воспаления слизистой прямой/ободочной кишки, подтвержденное эндоскопическими методами исследования у пациента с установленным диагнозом ЯК, который ранее достиг клинической ремиссии.

По течению воспалительного процесса в кишке [6]:

Первая атака ЯК – первое появление симптомов активного ЯК, длительность которых составляет не более 6 месяцев.

Рецидивирующее течение с редкими обострениями – чередование ремиссий с обострениями, число которых не более 1 раза в год.

Рецидивирующее течение с частыми обострениями – обострения 2 и более раз в год.

Непрерывное течение – сохранение клинической симптоматики 6-8 месяцев в год при объективной консервативной терапии.

### **1.2.2 Определение степени тяжести ЯК**

Для оценки степени тяжести ЯК в нашей стране используются следующие критерии:

**II.** Монреальская классификация тяжести обострения (клиническая)[6]:  
**а) клиническая ремиссия:** симптомы отсутствуют; **б) легкое обострение:** стул не более 4 раз/сут, с кровью или без, нет системных проявлений, маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов (далее – СОЭ)) не повышены; **в) умеренное обострение:** стул более 4 раз/сут, минимальные системные признаки воспаления; **г) тяжелое обострение:** стул с кровью не менее 6 раз/сут, ЧСС > 90, t > 37,5, Hb < 105 г/л, СОЭ >30 мм/ч;

**III.** Клинико-эндоскопическая оценка тяжести обострения ЯК: частота стула, наличие кровянистых выделений, эндоскопическое исследование и оценка общего состояния пациента лечащим доктором (шкала Мейо) [6]. Эндоскопические критерии **лёгкого обострения** ЯК включают отёк, гиперемию, уменьшение сосудистого рисунка слизистой.

**Умеренное обострение** характеризуется контактной кровоточивостью, эрозиями, гранулярностью слизистой оболочки, отсутствием сосудистого рисунка. Для определения контактной кровоточивости на слизистую оболочку оказывают давление закрытыми биопсийными щипцами в течение 3 сек.; если из точки давления появляется кровотечение, делают заключение о наличии контактной кровоточивости.

Для **тяжелого обострения** характерны спонтанная кровоточивость и изъязвления слизистой оболочки прямой и ободочной кишок. Наличие глубоких изъязвлений – плохой прогностический признак.

В зависимости от степени выраженности эндоскопических критериев определяется степень активности заболевания.

## **1.3 БОЛЕЗНЬ КРОНА**

**Болезнь Крона** — это ВЗК с хроническим, чаще гранулематозным, воспалением, которое наряду с язвенным колитом, имеет аутоиммунный характер и склонность к рецидивам, вызывает местные и системные осложнения. При БК может поражаться любой отдел желудочно-кишечного тракта, от ротовой полости до анального канала. Чаще поражается терминальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка. Согласно

Монреальской модификации Венской классификации при формулировке диагноза БК у взрослых учитывается возраст, локализация поражения и фенотипический вариант течения заболевания [12].

По возрасту на момент диагноза (A – Age):

- **A1** – до 16 лет
- **A2** – 17-40 лет
- **A3** – после 40 лет

По локализации (L – Location) поражения выделяют:

- **L1** — терминальный илеит с возможным вовлечением слепой кишки
- **L2** — колит
- **L3** — илеоколит
- **L4** — верхний отдел ЖКТ проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки (обозначение L4 также добавляется к L1-L3, если поражение верхних отделов сочетается с другой локализацией).

Имеются следующие варианты фенотипов, или клинических форм (B – Behaviour), заболевания:

- **B1** – воспалительная
- **B2** – стенозирующая (стриктурирующая)
- **B3** – пенетрирующая (свищевая) форма (наличие интраабдоминальных свищей воспалительных масс или абсцессов в любой момент течения заболевания).

Также используется индекс *p* – перианальное поражение с наличием перианальных свищей или абсцессов (индекс *p* добавляется к B1-B3, если перианальное поражение сочетается с вышеуказанными формами) [45].

Классификация БК по течению:

- с редкими обострениями (обострения 1 и менее раз в год)
- с частыми обострениями (обострения 2 и более раз в год)
- непрерывное (персистирование симптомов в течение 6-8 месяцев, несмотря на адекватную медикаментозную терапию).

Клиническая оценка активности (тяжести обострения):

- ремиссия
- легкая активность (не требуется госпитализация, пациент самостоятельно принимает пищу и жидкость, потеря массы тела <10%; нет признаков кишечной обструкции, лихорадки, дегидратации, абдоминальных масс (инфильтратов) или болезненности; СРБ превышает верхнюю границу нормы).

- умеренная активность (интермиттирующая рвота или потеря веса >10%; неэффективность терапии легкого обострения либо болезненные абдоминальные массы; отсутствие явных признаков обструкции; СРБ превышает верхнюю границу нормы).

- высокая активность (недостаточность питания – ИМТ<18 кг/м<sup>2</sup> или признаки кишечной обструкции -не всегда обусловлены активным заболеванием и требуют дообследования; признаки абсцесса; симптомы персистируют, несмотря на интенсивное лечение; СРБ повышен).

## 1.4 КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ВЗК

Стратегическими целями лечения пациентов с ВЗК являются достижение и поддержание клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии. Большинство пациентов имеют лёгкое или умеренное течение заболевания, которое поддаётся стандартной лекарственной терапии [26]. Её основу составляют препараты 5-аминосалициловой кислоты (месакол, салофальк), системные кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) и иммуносупрессоры (азатиоприн, б-меркаптопурин, циклоспорин). При их применении достижение стойкой ремиссии отмечено у менее чем 50% пациентов [41, 11].

Разработка биологических лекарственных средств расширила возможности медикаментозной терапии ЯК и БК, в особенности умеренных и тяжелых форм, резистентных к лечению другими лекарствами. Биологическая терапия представлена двумя классами препаратов [49]:

1. моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) - инфликсимаб, адалимумаб

2. анти- $\alpha 4\beta 7$ -интегрины (ведолизумаб)

3. ингибиторы янус-киназы (JAK)

В связи с дороговизной во многих странах их использование ограничено, но если и возможно, то только для индукции клинической ремиссии. При всех положительных результатах биологические препараты неидеальны: имеется проблема развития вторичной резистентности к терапии и ряда возможных тяжелых осложнений, а также возможные первичная неэффективность и непереносимость [7].

По ответу на консервативное лечение ВЗК подразделяются на [6]:

- Отвечающий на лекарственные средства на основе 5-аминосалициловой кислоты;

- Отвечающий на кортикостероиды;

- **Стероидозависимый:** в течение 3 месяцев от начала лечения стероидами попытки снизить их дозу ниже 10 мг/сут преднизолона приводят к обострению заболевания либо возникает обострение в течение 3 месяцев после прекращения приема стероидов;

- **Стероидорефрактерный:** сохраняется активность ЯК, несмотря на прием преднизолона в дозе 0,75 мг/кг/сутки в течение 4 недель и более;

- **Рефрактерный к иммуномодуляторам:** сохраняется активность заболевания или развивается обострение, несмотря на прием тиопуринов в адекватной дозе в течение не менее 3 месяцев (азатиоприн 2–2,5 мг/кг/сут или меркаптопурин 0,75–1 мг/кг/сут в отсутствие лейкопении);

- **Зависимый от биологической терапии.**

## **ГЛАВА 2 КЛЕТочНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЗК**

### **2.1 ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СК**

С конца 20 века для лечения многих заболеваний (опухолевых, гематологических, иммунных) учёными из разных стран были предприняты попытки применения клеточной терапии с использованием стволовых, иммунных и дифференцированных клеток органов и тканей.

Стволовые клетки (СК) – это неспециализированные клетки человеческого организма способные к дифференцировке в любую клетку организма и к самообновлению [42]. Открытие СК принадлежит русскому гистологу профессору А.А. Максимову (рис.2).



*Рис.2. Александр Александрович Максимов (1874-1928), создатель унитарной теории кроветворения*

В рамках доклада «Лимфоцит как общая стволовая клетка различных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих» на съезде Немецкого гематологического общества в Берлине 1 июня 1909г. им был предложен для широкого применения термин «стволовая клетка» [30]. Также, значительный вклад в изучение СК внес российский учёный А.Я. Фриденштейн. В своей работе 1968 года он описал существование клеток-предшественников остеогенных и кроветворных тканей. Совместно с другим российским учёным И.Л. Чертковым им было установлено существование двух видов СК в костном мозге: гемопоэтические стволовые клетки – предшественники всех клеток крови и стромальные стволовые клетки – долгоживущие и редко делящиеся стволовые клетки [9].

Термин «мезенхимальная стволовая клетка», описывающий СК костного мозга способные к дифференцировке в клетки мезенхимального происхождения (адипоциты, остеоциты, хондроциты и т.д.), был представлен в работе американского ученого А. Caplan в 1991 году [15]. Международное общество КЛТ (*International Society for Cellular Therapy*) в 2006 году предложило следующие минимальные критерии для идентификации МСК человека [49]:

- ✓ Наличие пластичной адгезии клеток при стандартных условиях культивирования;

- ✓ Способность экспрессировать специфические антигены;

- ✓ Возможность мультипотентной дифференцировки;

Термин «мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки», в настоящее время, представляет собой альтернативу МСК и точнее подчёркивает их многолинейный потенциал [13]. В 1999 году журнал Science признал выделение и культивирование стволовых клеток третьим по значимости открытием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и проекта «Геном человека» [48].

## **2.2 БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ СК**

СК могут быть обнаружены в красном костном мозге, жировой клетчатке, сердце, пульпе зуба, периферической крови и лимбе глаза. Однако основными резервами СК являются костный мозг и жировая ткань. Тем не менее, в настоящее время активно исследуются и альтернативные источники – фетальные и неонатальные ткани (плацента и пуповинная кровь) [5]. В современной регенеративной медицине, ММСК являются наиболее часто

используемой фракцией СК. Благодаря способности регулировать межлимфоцитарные взаимодействия они обладают иммуносупрессией: подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов; ингибирование созревания антигенпрезентирующих и дендритных клеток (ДК), дифференцировки и функции ДК моноцитарного происхождения; уменьшение секреции цитокинов ДК; индуцирование образования CD4<sup>+</sup> регуляторных/супрессивных Т-клеток; ингибирование образования цитотоксических лимфоцитов, не снижая литической способности уже образованных и натуральных киллеров [32]. Другими важными свойствами, объясняющими терапевтический эффект ММСК, являются репарация и замещение повреждённых тканей. Также ММСК оказывают лечебное воздействие за счёт переносимых и продуцируемых ими молекул: трофическими факторами (защитное, регенераторное и антиапоптозное воздействие), ангиогенными факторами (ревазуляризация повреждённой зоны), противовоспалительными (торможение образования рубца и цитокинзависимого вторичного повреждения) [3].

В комплексе, все вышеописанные свойства ММСК и определяют их успешное применение при лечении пациентов с ВЗК.

### **2.3 ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ КЛТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЗК В МИРОВОЙ НАУКЕ**

Клеточная терапия пациентов с ВЗК, как субъект регенеративной медицины, возникла в 90-е годы прошлого века. Так, в 1997-1999 годах в Германии была проведена одна из первых внутривенных трансплантаций аллогенных СК 11 пациентам (7 - с болезнью Крона и 4 с ЯК). В 2005 в США представлена серия клинических наблюдений после клеточной терапии гемопоэтическими СК пациентов с рефрактерной формой болезни Крона [22]. К 2013 году опубликовано более 40 клинических исследований клеточной терапии пациентов с ВЗК (17 – в США, 4 – в Канаде, 13 – в Европе, 4 – в Китае, 3 – в Израиле, 2- в Австралии, 1 – в Иране) [22]. В 2016 году китайскими исследователями проведено клиническое испытание по изучению безопасности и терапевтического эффекта СК, полученных из пуповины новорожденного, при умеренном и тяжелом ЯК. В группу I вошло 34 человека, им проведена инфузия СК через брыжеечные артерии в дополнение к медикаментозному лечению. Контрольную группу (II) составили 36 пациентов, у которых на фоне базовой терапии инфузионно вводили физиологический раствор. Результатом месячной терапии стало улучшение клинических показателей по шкале Мейо, подтверждённых

морфологически у 30 из 34 пациентов в группе I в сравнении с контрольной группой [40]. Местное лечение перианальной свищевой формы БК с помощью ММСК (Дарвадстроцел (*Alofisel*®) фирм *Takeda* и *TiGenix*) доказало свою высокую эффективность и широко применяется в клинической медицине. Лечение воспалительной формы БК изучали в основном на эффекте аллогенных (от здоровых доноров) ММСК при системном применении препарата *Prochymal* от фирмы *Osiris Therapeutics*. В исследованиях по системному введению аутологичных ММСК участвовало ограниченное число пациентов [28].

В России основателями клеточной терапии ВЗК стали профессор Л.Б. Лазебник и О.В. Князев. В их совместной работе 2010 года была доказана эффективность внутривенной трансплантации аллогенных ММСК у пациентов с ЯК и БК [1]. Результатом последующего многолетнего труда стало доказательство безопасности, эффективности и неоспоримой перспективности клеточной терапии путём внутривенного введения ММСК у пациентов с ВЗК [2].

## 2.4 ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ММСК

Общепринято, что ММСК из жировой ткани чаще используют местно, из костного мозга – системно [19]. ММСК можно вводить локально (местные аппликации, прямые инъекции в ткань/орган или полость) или системно (внутривенно и/или внутриартериально). На данный момент нет единого мнения об оптимальном методе введения ММСК. Выбор пути имеет решающее значение, так как влияет на фармакокинетику и фармакодинамику данной терапии [35].

При внутривенном введении происходит более короткая персистенция клеток и разбавление паракринных факторов, достигающих тканей-мишеней. Большое количество клеток оседает в легких, но также распространяется по всему организму и другим органам, таким как селезенка в течение 24–48 ч. При внутривенном введении наблюдается преимущественно противовоспалительное и иммуномодулирующее/иммуносупрессорное действие [27]. При локальном применении превалирует трофическое действие, которое имеет самую важную роль в обеспечении благоприятного эффекта терапии ММСК при дегенеративных и/или воспалительных заболеваниях [14]. Более того, продукция трофических факторов ММСК может быть реализована с помощью паракринного действия, нацеленного на определенные резидентные клетки-предшественники и/или обычные клетки путем повышения их собственной способности метаболизировать,

размножаться, дифференцировать и/или мигрировать, тем самым ограничивая дальнейшее повреждение тканей [16]. Так как ВЗК являются системным заболеванием, только местное применение ММСК не сможет дать полноценного лечебного эффекта.

Внутриартериальное селективное введение ММСК позволяет выполнить инфузию клеток непосредственно к органу-мишени без физических рисков прямой имплантации и оседания клеток в других органах, и таким образом может позволить большему количеству клеток достичь намеченной пораженной ткани [38]. Внутриартериальное введение способно снизить необходимую дозу клеток, позволяет вводить их с более высокой скоростью, вызывая большее разбавление, и, таким образом, снижая потенциальный риск клеточной эмболии [31]. Безопасность и улучшение функциональных результатов с использованием внутрикоронарной инфузии ММСК при остром инфаркте миокарда и ишемических заболеваниях сердца продемонстрированы в 12 клинических испытаниях [39]. Таким образом, внутриартериальное введение сочетает в себе как элементы системного, так и регионарного воздействия.

## 2.5 ОБЪЁМ И СКОРОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ММСК

В многочисленных исследованиях при внутривенном введении до 10 млн клеток/кг массы тела пациента никаких осложнений, в том числе тромбоемболических или связанных с формированием эктопической ткани, не наблюдалось [37, 19]. Из возможных осложнений отмечена лишь транзиторная лихорадка, а отдаленные результаты доказывают онкобезопасность [18]. В большинстве исследований использовали 70-200 млн/клеток из первых трех пассажей, то есть 1-2 млн. клеток/кг массы, что являлось достаточной терапевтической дозой [46]. Из возможных осложнений отмечена лишь транзиторная лихорадка, а отдаленные результаты доказывают онкобезопасность [18]. Препарат *Prochymal*, который сейчас применяют для лечения рефрактерной острой реакции «трансплантат против хозяина» при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых крови при онкогематологических заболеваниях у педиатрических пациентов, получают из костного мозга здоровых доноров. Для этой терапии используют 2 млн клеток/кг массы [10, 33]. Необходимо учитывать не только дозировку, но также скорость доставки и разбавление раствора [17, 24]. Признаны безопасным для внутривенного введения скорость 4-6 мл/мин при дозе 2,5 млн клеток/кг [10].

## 2.6 КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛТ

Критерии включения: взрослые пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением язвенного колита или болезни Крона (тонко- и/или толстокишечная локализация) при следующих особенностях заболевания: гормонорезистентные или гормонозависимые; с непрерывно рецидивирующим течением; невозможностью достижения ремиссии при проводимой консервативной терапии, резистентные к биологической терапии.

Критерии исключения: состояния, требующие экстренного оперативного лечения - токсическая дилатация ободочной кишки, её перфорации и желудочно-кишечное кровотечение; угроза развития малигнизации; наличие новообразований; некомпенсируемая анемия; стриктуры тонкой и/или толстой кишки с нарушениями кишечной проходимости; тяжелая сопутствующая патология.

## 2.7 АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ КЛТ

Предварительное обследование пациента происходит в два этапа:

**I. На первом этапе,** в условиях хирургического стационара, лечащим доктором выполняется сбор жалоб, анамнеза и осмотр пациента. Важными факторами являются: выраженность клинической симптоматики на момент осмотра; давность заболевания; объём консервативной терапии, проведенной ранее; сопутствующие патологии; семейный анамнез. В лабораторные исследования входят: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с С-РБ и ферритином, гемостазиограмма, анализ на онкомаркеры (СА 19-9, РЭА, ПСА, СА 15, СА 125-5, *Cyfra*). Из инструментальных методов исследований должны быть выполнены флюорография и электрокардиограмма. Необходим предварительный осмотр пациента терапевтом. При соответствии критериям включения и исключения, а также после добровольного подписания информированного согласия на участие в лечении, лечащим доктором выполняется забор красного костного мозга из подвздошной кости в объёме до 50 мл.

**II. На втором этапе,** в условиях хирургического стационара, лечащим доктором перепроверяется ранее полученная информация о пациенте.

Повторно проводится лабораторная диагностика: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови

с С-РБ и ферритином, гемостазиограмма, анализ кала на клостридиальную инфекцию, оценка почечной функции. Инструментальные исследования: электрокардиограмма, колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия при наличии заболеваний верхнего этажа ЖКТ в анамнезе.

Селективное внутриартериальное интрамезентериальное введение ММСК относится к хирургическому лечению, а именно – трансплантация органов и тканей.

**Перед вмешательством** обязательно проведение предоперационной подготовки согласно общепринятым стандартам (обсуждение с пациентом задач и хода операции, возможные риски и осложнения, наличие лучевой нагрузки, оформление добровольного информированного согласия на оперативное вмешательство; выполнение обработки зоны доступа, премедикация).

**Хирургическое вмешательство:**

1. Проводится в условиях ангиографического кабинета или гибридной рентген-операционной.

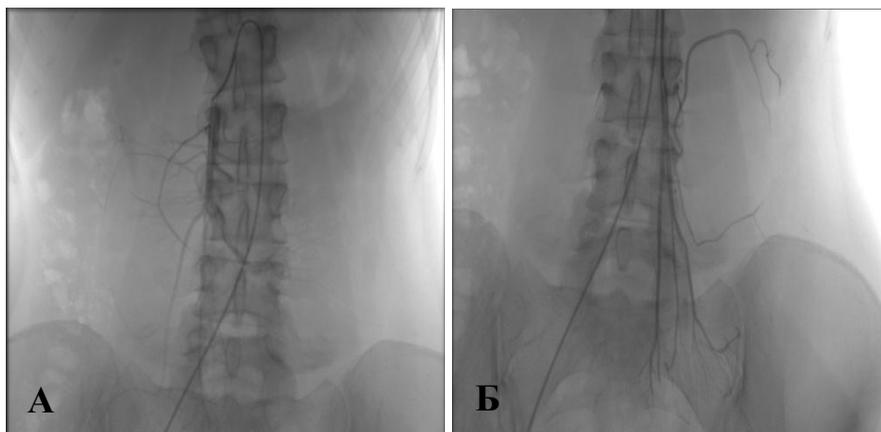
2. Состав операционной бригады: оператор, ассистент (при необходимости), врач-анестезиолог-реаниматолог, медицинская сестра операционная, медицинская сестра-анестезист, рентген-лаборант, младший операционный персонал.

3. Укладка пациента: операционное поле обкладывается стерильным бельем.

4. Вид анестезии: местная инфильтрационная анестезия в зоне пункции.

5. Профилактика тромботических осложнений проводится согласно приказу МЗ РБ №150 от 14 февраля 2011 г. «Клинический протокол лечения и профилактики венозной тромбэмболии» и с учётом прокоагулянтного действия трансплантата.

6. ***Ход операции:*** после обеспечения местной анестезии, выполняется пункция периферической артерии в типичной точке (общая бедренная артерия, плечевая артерия) по методике Seldinger. Выполняют селективную катетеризацию целевых брыжеечных артерий, их селективное контрастирование для оценки проходимости и архитектоники мезентериального бассейна (рис. 3).



**Рис.3. Введение ММСК: А – верхняя мезентерикография; Б – нижняя мезентерикография**

После внутрикатетерного введения нефракционированного гепарина вводят рассчитанное на фактическую массу необходимое количество аутологичных ММСК в 25 мл физиологического раствора со скоростью около 5мл/мин под флюороскопическим контролем. По окончании введения трансплантата вводится 20 физиологического раствора с гепарином. Выполняют контрольную ангиографию с оценкой мезентериального русла. Катетеры и интродьюсер извлекают, выполняют локальный гемостаз зоны пункции (механическая компрессия, устройство для закрытия пункционного отверстия), накладывают асептическую повязку.

7. Протокол операции оформляется с указанием зоны артериальной пункции; объёма рентген-контрастного средства; целевого сосуда, объёма и скорости введения ММСК, лучевой нагрузки.

#### **Послеоперационное ведение:**

1. Пациент поступает в послеоперационную палату/палату отделения, где наблюдается в течение 2-х часов.

2. После доступа через общую бедренную артерию рекомендован строгий постельный режим в течение 6 часов, запрет на сгибание конечности в тазобедренном и коленном суставах в течение 24 часов.

3. В течение раннего послеоперационного периода необходим контроль АД и других витальных показателей.

4. Через 24 часа выполняют контрольный осмотр с оценкой зоны доступа, снятие повязки. Продолжается профилактика тромботических осложнений с учётом риска тромбоза и риска кровотечения.

5. Выписка из стационара сопровождается выдачей дополнительной информации о проведенном хирургическом лечении и рекомендаций.

## 2.8 ЯК. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Р. 1962 г.р. Вес 66 кг. Первые клинические проявления в виде учащенного стула до 10 раз в сутки (редко кровь) появились в декабре 2018 года, после оперативного лечения по поводу хронического геморроя. С указанными жалобами проходил лечение у терапевта/хирурга по месту жительства.

Диагноз от 13.12.2019: язвенный колит, левостороннее поражение (проктосигмоидит), непрерывное течение, активность тяжелой степени. *Disease activity index* = 9 (по шкале Мейо).

После подписания информированного согласия и предварительного обследования выполнены:

1. 26.12.2019 - забор красного костного мозга из левой подвздошной кости в объёме до 50 мл для культивирования ММСК.

2. 02.04.2020 – катетеризация нижней брыжеечной артерии: при помощи инфузомата в неё в течение 6-7 мин введены  $30 \times 10^6$  аутологичных ММСК в 20 мл физиологического раствора.

Результаты динамического наблюдения в последующие 12 месяцев:

В течение первого месяца после КЛТ пациентом отмечено уменьшение посуточной частоты стула до 3 и отсутствие патологических включений, что может соответствовать клинической ремиссии (рис.4).



**Рис. 4. Колоноскопия: А - колоноскопия до введения ММСК: 1 – изъязвления слизистой прямой кишки со спонтанными очагами кровотечения; Б - контрольная колоноскопия через месяц: 2 – отёчная и гиперемированная слизистая прямой кишки без изъязвлений**

Пациент пребывал в ремиссии после трансплантации ММСК 6 месяцев, вплоть до того, когда на фоне стресса на работе и нарушения питания произошёл рецидив заболевания. В последующем, в комплекс консервативной терапии был добавлен преднизолон, с помощью которого

удалось добиться клинической ремиссии при госпитализации 07.04.2021 (12 месяцев после КЛТ) (табл.1).

**Таблица 1. Динамика активности заболевания пациента Р. по шкале Мейо в наблюдаемый период**

	КЛТ	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Частота стула	3 балла	1 балл	1 балл	2 балла	2 балла
Ректальное кровотечение	1 балл	0 баллов	1 балл	1 балл	1 балл
Эндоскопическая оценка слизистой	3 балла	2 балла	-	1 балл	1 балл
Активность заболевания	2 балла	1 балл	1 балл	2 балла	2 балла
Суммарный результат	9 баллов	4 балла	-	6 баллов	6 баллов

## 2.9 БК. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

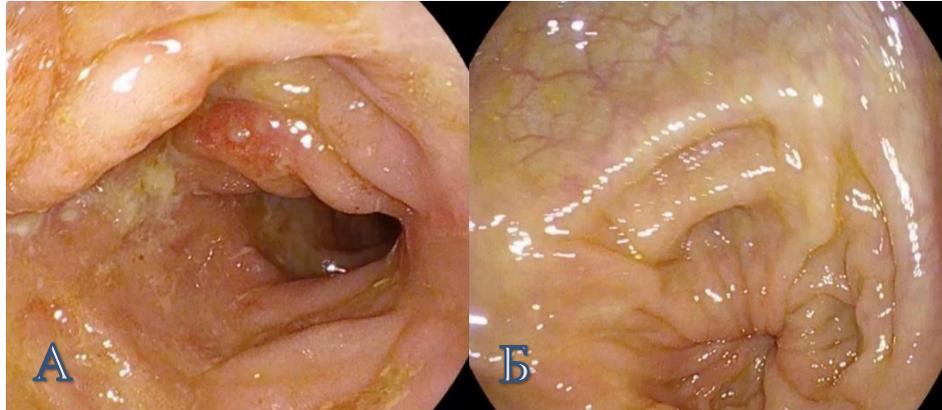
Пациент К, 2001 г.р. Вес 72 кг. Болезнь Крона с преимущественным поражением левого фланга ободочной кишки (A2, L2, B1), стероидозависимость. Болеет более 3 лет. На момент клеточной терапии пациент принимал 6-меркаптопурин 100 мг/сутки.

После забора костного мозга в объеме 25 мл через 2 месяца госпитализирован для клеточной терапии. Взяты контрольные анализы: СРБ в норме (2,4 мг/л), выявлено незначительное повышение СОЭ до 22 мм/ч, а также незначительная тромбоцитопения  $131 \cdot 10^9/\text{л}$  и лейкопения –  $3,4 \cdot 10^9/\text{л}$ . Проведена колоноскопия: в ректосигмоидном соединении имеется язвенный дефект с отежной, гиперемированной слизистой вокруг. Пациенту произведена селективная ангиография нижнебрыжеечной артерии с введением аутологичных ММСК в количестве  $5 \cdot 10^7$  кл. в 50мл физиологического раствора. Осложнений, связанных с процедурой, не выявлено. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на следующие сутки.

### Результаты динамического наблюдения в последующие 12 месяцев:

- Через 1 месяц после введения ММСК пациент амбулаторно сдал анализы крови на иммунологические и общеклинические показатели. Выявлена нормализация СОЭ (9 мм/ч), лейкоцитов ( $4,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитов ( $212 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

- Через 3 месяца: С-РБ в норме (0,8 мг/л), незначительная лейкопения ( $3,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ), СОЭ на верхней границе нормы (16 мм/ч); при сигмоскопии патологии ректосигмоидного соединения не обнаружено. Заключение: пациент в эндоскопической ремиссии (рис. 5).



***Рис. 5. Колоноскопия: А - колоноскопия до введения ММСК; Б - контрольная колоноскопия через 3 месяца***

- Через 6 месяцев: С-РБ в норме (1,3 мг/л), СОЭ и лейкоциты в норме.
- Через 12 месяцев: выявлено повышение С-РБ (10,1 мг/л), СОЭ в норме, лейкопения ( $2,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Эндоскопически патологии толстой кишки не обнаружено.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллогенные мезенхимальные стромальные клетки в лечении больных язвенным колитом: два года наблюдения / Л. Б. Лазебник [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2010. – № 11. – С. 3–15.
2. Безопасность терапии воспалительных заболеваний кишечника с применением мезенхимальных стромальных клеток: результаты 5-летнего наблюдения / О. В. Князев [и др.] // Терапевт. архив. – 2015. – Т. 87, № 2. – С. 39–44.
3. Владимирская, Е. Б. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в клеточной терапии / Е. Б. Владимирская // Онкогематология. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 4–16.
4. Комплексная противовоспалительная терапия острой атаки язвенного колита с применением мезенхимальных стволовых клеток костного мозга / О. В. Князев [и др.] // Доказат. гастроэнтерология. – 2013. – Т. 2, № 4. – С. 12–19.
5. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки для терапии дисфункции лимбального эпителия / О. В. Повещенко [и др.] // Бюл. Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук. – 2014. – Т. 34, № 3. – С. 48–55.
6. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 1 июня 2017 г., № 54 // Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21732115p>. – Дата доступа: 02.11.2021.
7. Сиденко, В. М. Современные аспекты биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника / В. М. Сиденко, А. В. Полянская, С. В. Хидченко // Мед. журн. – 2017. – № 3. – С. 30–34.
8. Хронические воспалительные заболевания кишечника в Республике Беларусь / Ю. В. Горгун [и др.] // Лечеб. дело. – 2017. – № 3. – С. 5–12.
9. Чертков, И. Л. Клеточные основы кроветворения (кроветворные клетки-предшественники) / И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн. – М. : Медицина, 1977. – 272 с.
10. Allogeneic human mesenchymal stem cell therapy (remestemcel-L, Prochymal) as a rescue agent for severe refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients / J. Kurtzberg [et al.] // Biol. of Blood and Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 229–235.
11. Bai, A. Biological therapies of inflammatory bowel disease / A. Bai, Z. Peng // Immunotherapy. – 2010. – Vol. 2, № 5. – P. 727–742.

12. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease / E. Louis [et al.] // *Gut*. – 2001. – Vol. 49, № 6. – P. 777–782.

13. Bianco, P. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays / P. Bianco, P. G. Robey, P. J. Simmons // *Cell Stem Cell*. – 2008. – Vol. 2, № 4. – P. 313–319.

14. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications / A. Naji [et al.] // *Cell. and Mol. Life Sci.* – 2019. – Vol. 76, № 17. – P. 3323–3348.

15. Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells / A. I. Caplan // *J. of Orthop. Res.* – 1991. – Vol. 9, № 5. – P. 641–650.

16. Caplan, A. I. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight / A. I. Caplan // *The J. of Pathol.* – 2009. – Vol. 217, № 2. – P. 318–324.

17. Cell size and velocity of injection are major determinants of the safety of intracarotid stem cell transplantation / M. Janowski [et al.] // *J. of Cereb. Blood Flow and Metab.* – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 921–927.

18. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy / B. Lukomska [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2019. – Vol. 2019. – DOI: 10.1155/2019/9628536.

19. Coppin, L. Thrombogenic risk induced by intravascular mesenchymal stem cell therapy: current status and future perspectives / L. Coppin, E. Sokal, X. Stéphenne // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 1160.

20. Crohn, B. B. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer / B. B. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer // *JAMA*. – 1984. – Vol. 251, № 1. – P. 73–79.

21. De Dombal, F. T. Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, naturel history and local complications / F. T. De Dombal // *Postgrad. Med. J.* – 1968. – Vol. 44, № 515. – P. 684–692.

22. Duijvestein, M. Stem cells as potential novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease / M. Duijvestein, G. R. van den Brink, D. W. Hommes // *J. of Crohn's & Colitis*. – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 99–106.

23. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease / K. Matsuoka [et al.] // *J. of Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53, № 3. – P. 305–353.

24. Guzman, R. Intra-arterial delivery of cell therapies for stroke / R. Guzman, M. Janowski, P. Walczak // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, № 5. – P. 1075–1082.

25. Kayal, M. Ulcerative colitis: current and emerging treatment strategies / M. Kayal, S. Shah // *J. of Clin. Med.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 94.
26. Kirsner, J. B. Historical origins of current IBD concepts / J. B. Kirsner // *World J. of Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 175–184.
27. Leibacher, J. Biodistribution, migration and homing of systemically applied mesenchymal stem/stromal cells / J. Leibacher, R. Henschler // *Stem Cell Res. & Ther.* – 2016. – Vol. 7. – P. 7.
28. Liew, A. Mesenchymal stromal cell therapy for Crohn's disease / A. Liew, T. O'Brien, L. Egan // *Dig. Dis.* – 2014. – Vol. 32, suppl. 1. – P. 50–60.
29. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease / J. Cosnes [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2002. – Vol. 8, № 4. – P. 244–250.
30. Maximow, A. A. The lymphocyte as a stem cell, common to different blood elements in embryonic development and during the post-fetal life of mammals Lecture with a demonstration, held at a special meeting of the Berlin Hematological Society on 1 June 1909 / A. A. Maximow // *Cell. Ther. and Transplant.* – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 14–18.
31. Mesenchymal stem cell biodistribution, migration, and homing in vivo / W. Zhao [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2014. – Vol. 2014. – DOI: 10.1155/2014/292109.
32. Mesenchymal stem cells: mechanisms of immunomodulation and homing / H. Yagi [et al.] // *Cell Transplant.* – 2010. – Vol. 19, № 6. – P. 667–679.
33. Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a haematological condition / S. A. Fisher [et al.] // *The Cochrane Database of Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 1, № 1. – DOI: 10.1002/14651858.CD009768.pub2.
34. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici [et al.] // *Cytotherapy.* – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 315–317.
35. MSCs: delivery routes and engraftment, cell-targeting strategies, and immune modulation / T. J. Kean [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2013. – Vol. 2013. – DOI: 10.1155/2013/732742.
36. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review / M. Fumery [et al.] // *Clin. Gastroenterol. and Hepatol.* – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 343–356.e3.
37. Parekkadan, B. Mesenchymal stem cells as therapeutics / B. Parekkadan, J. M. Milwid // *Annu. Rev. of Biomed. Eng.* – 2010. – Vol. 12. – P. 87–117.

38. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect / U. M. Fischer [et al.] // *Stem Cells and Dev.* – 2009. – Vol. 18, № 5. – P. 683–692.

39. Safety and efficacy of adult stem cell therapy for acute myocardial infarction and ischemic heart failure (SafeCell Heart): a systematic review and meta-analysis / M. M. Lalu [et al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 857–866.

40. Safety and therapeutic effect of mesenchymal stem cell infusion on moderate to severe ulcerative colitis / J. Hu [et al.] // *Exp. and Ther. Med.* – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 2983–2989.

41. Sandborn, W. J. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? / W. J. Sandborn // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135, № 5. – P. 1442–1447.

42. Stem cells: past, present, and future / W. Zakrzewski [et al.] // *Stem Cell Res. & Ther.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 68.

43. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know / E. Klenske [et al.] // *Therap. Adv. in Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 12. – DOI: 10.1177/1756284819856865.

44. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders / F. Magro [et al.] // *J. of Crohn's & Colitis.* – 2017. – Vol. 11, № 6. – P. 649–670.

45. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M. S. Silverberg [et al.] // *Can. J. of Gastroenterol.* – 2005. – Vol 19, suppl. A. – P. 5A–36A.

46. Trends in mesenchymal stem cell clinical trials 2004–2018: is efficacy optimal in a narrow dose range? / M. Kabat [et al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 17–27.

47. Ulcerative colitis / R. Ungaro [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10080. – P. 1756–1770.

48. Vogel, G. Stem cells named breakthrough of the year [Electronic resource] / G. Vogel // *Science.* – 1999. – Mode of access: <https://www.science.org/content/article/stem-cells-named-breakthrough-year>. – Data of access: 12.10.2021.

49. When to use biological agents in inflammatory bowel disease / C. Corte [et al.] // *J. of Gastroenterol. and Hepatol.* – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 1141–1149.

50. 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, № 10114. – P. 2769–2778.

Учебное издание

**Воробей** Александр Владимирович  
**Дыбов** Олег Геннадьевич  
**Старостин** Андрей Михайлович  
**Бут-Гусаим** Глеб Викторович  
**Лагодич** Наталья Анатольевна  
**Хаджи Исмаил** Исмаил Аббасович

**КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.11.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,75. Уч.- изд. л. 1,45. Тираж 100 экз. Заказ 213.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра хирургии

**КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА**

Минск, БелМАПО  
2021

