

© CC 0 Коллектив авторов, 2024
УДК 616.351-002.54-08 : 612.119-089.843
<https://doi.org/10.24884/0042-4625-2024-183-4-15-20>

ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНЫХ ЯЗВ ПРЯМОЙ КИШКИ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С. Ф. Багненко, В. П. Морозов, А. С. Немков, А. А. Каманин*, А. Ю. Корольков,
О. Б. Щукина, А. А. Виниченко

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Поступила в редакцию 09.07.2024 г.; принята к печати 22.07.2024 г.

ЦЕЛЬ. Повысить качество диагностики и эффективность лечения рефрактерных язв прямой кишки.
МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ. Проанализированы клинические и биохимические показатели у 39 больных с ранее диагностированными солитарными язвами прямой кишки. Установлено, что у 18 пациентов язвообразование в прямой кишке было обусловлено иммуно-воспалительным процессом по типу болезни Крона. Полученные данные позволили обосновать и применить новый метод лечения язв прямой кишки – местную трансплантацию стволовых клеток костного мозга.
РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех больных прошли боли, нормализовался стул, отмечено заживление язвенных дефектов.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Трансплантация стволовых клеток костного мозга по механизму действия принципиально отличается от известных способов лечения язв прямой кишки. Метод проявил высокую эффективность и хороший профиль безопасности.

Ключевые слова: болезнь Крона, ВЗК, язва прямой кишки, стволовые клетки костного мозга

Для цитирования: Багненко С. Ф., Морозов В. П., Немков А. С., Каманин А. А., Корольков А. Ю., Щукина О. Б., Виниченко А. А. Лечение рефрактерных язв прямой кишки аутологичной трансплантацией стволовых клеток. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2024;183(4):15–20. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2024-183-4-15-20>.

Автор для связи: Алексей Александрович Каманин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexkamanin@yandex.ru.

TREATMENT OF REFRACTORY ULCERS OF THE RECTUM BY AUTOLOGOUS STEM-CELL TRANSPLANTATION

Sergey F. Bagnenko, Victor P. Morozov, Alexandr S. Nemkov, Alexey A. Kamanin*,
Andrey Yu. Korolkov, Oksana B. Shchukina, Anastasya A. Vinichenko

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

Received 09.07.2024; accepted 22.07.2024

The **OBJECTIVE** was to improve the quality of diagnosis and the effectiveness of treatment of refractory ulcers of the rectum.
METHODS AND MATERIALS. We analyzed clinical and biochemical parameters in 39 patients with previously diagnosed solitary ulcers of the rectum. It was proved that in 18 patients, ulceration in the rectum was caused by an autoimmune process, according to the type of Crohn's disease. The obtained data made it possible to substantiate and apply a new method of treating rectal ulcers – local bone marrow stem cell transplantation.

RESULTS. All patients had pain, stool returned to normal, and ulcerative defects were noted to heal.

CONCLUSION. Bone marrow stem cell transplantation differs fundamentally in its mechanism of action from known methods of treating rectal ulcers. The method has shown high efficiency and a good safety profile.

Keywords: Crohn's disease, IBD, rectal ulcer, bone marrow stem cells

For citation: Bagnenko S. F., Morozov V. P., Nemkov A. S., Kamanin A. A., Korolkov A. Yu., Shchukina O. B., Vinichenko A. A. Treatment of refractory ulcers of the rectum by autologous stem-cell transplantation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2024;183(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2024-183-4-15-20>.

* **Corresponding author:** Alexey A. Kamanin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alexkamanin@yandex.ru.

Введение. Дифференциальная диагностика солитарных язв прямой кишки и болезни Крона (БК) представляет трудную задачу. Многие авто-

ры, описывая солитарные язвы прямой кишки, отмечают их сходство с БК и предостерегают от диагностических ошибок [1, 2]. Другие исследова-

тели утверждают, что изолированные язвы прямой кишки имеют ассоциативную связь с системными иммунно-воспалительными заболеваниями и могут быть их следствием, по типу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [3].

Общепризнанным механизмом язвообразования при солитарных язвах считается хроническая ишемия, обусловленная опущением стенок прямой кишки, чрезмерным натуживанием при дефекации, парадоксальными сокращениями мышц тазового дна, хроническими микротравмами и др. [4]. БК характеризуется как иммуно-опосредованное, трансмуральное, сегментарное воспаление кишечника [5]. К настоящему времени доказано, что при БК изменения в кишечнике развиваются под воздействием аутоиммунных реакций и часто локализуются на ограниченных участках желудочно-кишечного тракта. В прямой кишке изменения в виде язв, трещин или свищей к моменту постановки диагноза БК встречаются у 30 % больных [6]. В 19 % случаев диагноз БК устанавливается с большим опозданием, и тогда язвенные дефекты в прямой кишке ошибочно могут отнести к проктологическим заболеваниям [7, 8].

Учитывая иммуноопосредованный механизм заболевания, патогенетическое лечение БК предусматривает коррекцию аутоиммунных процессов гормональными препаратами, иммуносупрессорами или биологической терапией. В последние годы активно обсуждается лечение аутоиммунных заболеваний и БК, а также длительно не заживающих ран и др. стволовыми клетками костного мозга [9–11].

Методы и материалы. В клинику общей хирургии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в 2020–2023 гг. поступило 39 человек с диагнозом «солитарные язвы прямой кишки». Все пациенты длительно и безуспешно лечились в различных учреждениях страны. Из-за неэффективности терапии всем ранее предлагалось оперативное лечение.

В диагностике и лечении солитарных язв ведущее значение придается выяснению причин их появления. У 18 больных нам не удалось установить причины появления язв в прямой кишке, но были выявлены симптомы, характерные для ВЗК. 8 человек (44,4 %) жаловались на боли в области прямой кишки и промежности, усиливающиеся при дефекации. 10 человек (55,6 %) отмечали тенезмы. Жидкий стул до 20 раз в сутки был у 18 паци-

ентов (100 %). У 7 больных (38,9 %) был стул с примесью крови, у 16 (88,9 %) – с примесью слизи. У 6 человек (33,3 %) отмечено снижение массы тела. 16 больных (88,9 %) отмечали повышенную утомляемость и низкую работоспособность, 11 человек (61,1 %) жаловались на раздражительность. Описанные симптомы не укладывались в клиническую картину солитарных язв прямой кишки и больше соответствовали симптомам ВЗК и БК. У 4 (22,2 %) из 18 больных были выявлены часто встречающиеся при БК внекишечные системные проявления заболевания: кожные высыпания и признаки спондилоартроза.

Все больные в выделенной группе были женщинами в возрасте от 22 до 54 лет (средний возраст 35,5 лет) и давностью заболевания от 2 до 6 лет (в среднем 3,12 года). Из литературных источников известно, что солитарными язвами чаще страдают женщины. Вероятно, этот фактор предопределил гипердиагностику солитарных язв прямой кишки у лиц женского пола.

При колоноскопии с терминальной илеоскопией видимых изменений на слизистой оболочке кишечника обнаружено не было. Однако у 8 пациенток (44,4 %) при гистологическом исследовании были установлены воспалительные изменения в терминальном отделе подвздошной кишки. Саркоидные гранулемы обнаружены не были, что не исключает диагноз БК [12].

У 13 пациенток (72,2 %) язвы располагались на передней и передне-боковых стенках прямой кишки и только у 4 больных отмечено более типичное для солитарных язв расположение на задней стенке.

Одиночный язвенный дефект обнаружен у 13 пациенток, у 2 больных (11,1 %) были 2 язвы, у 3 больных (16,7 %) – 3 язвы. Общая площадь язвенных дефектов колебалась от 3 мм² до 42 мм² и в среднем составила 14 мм² (SD=40). Точно оценить глубину язвы при эндоскопическом исследовании невозможно, однако качественные критерии позволяли говорить, что язвы большего размера были более глубокими и у 6 больных они достигали мышечного слоя.

При гистологическом исследовании биоптатов, полученных из зоны язвенных дефектов, наряду с некротическими процессами были выявлены признаки хронического воспаления. У 12 больных (66,7 %) обнаружено повышенное количество лимфоцитов и плазматических клеток, а у 5 пациентов (27,8 %) – солитарные лимфоидные скопления. Увеличение лимфоцитарных клеточных компонентов в тканях прямой кишки может указывать на активацию аутоиммунных процессов. Таким образом, у всех пациенток в выделенной группе были выявлены сочетания различных клинико-морфологических симптомов, которые часто встречаются при БК.

Для изучения иммунного статуса больных провели серологические исследования с применением биохимической панели, разработанной для диагностики БК (таблица).

Результаты тестирования пациентов с язвами прямой кишки с использованием серологической панели, разработанной для диагностики болезни Крона

The results of testing patients with rectal ulcers using a serological panel developed for the diagnosis of Crohn's disease

Лабораторный показатель		n=18
Антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA) класса IgG, более 10 Ед/мл		2 (11 %)
Антитела к экзокринной части поджелудочной железы, титр>10		4 (22 %)
Антитела к антигену GP2 класса IgA более 5 Ед/мл и/или класса IgG, более 10 Ед/мл		3 (17 %)
Фекальный кальпротектин, свыше 50 мкг/гр		16 (89 %)
Фекальный эозинофильный нейротоксин (EDN), более 0,36 мкг/г		3 (17 %)
Концентрация желчных кислот в кале, более 7,0 мкмоль/г		2
Определение ионного дефицита в кале (osmotic gap) (норма 50–125 мОсмоль/кг)	ниже 50 мОсмоль/кг – секреторная диарея	0
	выше 125 мОсмоль/кг – осмотическая диарея	18 (100 %)

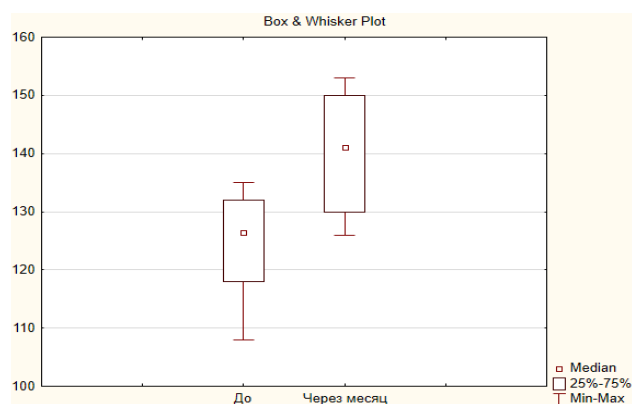


Рис. 1. Изменение качества жизни пациентов с язвами прямой кишки по данным опросника IBDQ-32 до трансплантации стволовых клеток и через 1 месяц после трансплантации

Fig. 1. Changes in the quality of life of patients with rectal ulcers according to the IBDQ-32 questionnaire before stem cell transplantation and 1 month after transplantation

У 16 из 18 больных установлено увеличение фекального кальпротектина (в 88,9 % случаев), указывающее на воспалительный генез заболевания. У 2 человек отмечено увеличение уровня антител ASCA класса IgG, что указывало на повышенную иммунную активность в подвздошной кишке. У 4 больных (22,2 %) обнаружено увеличение титра неспецифических антител к экзокринной части поджелудочной железы. У 3 (16,7 %) из них было отмечено увеличение специфических антител класса IgA и IgG к антигену гликопротеина 2 типа (GP2), что доказывало активацию иммунных реакций в слизистой оболочке кишечника по типу БК [13]. Таким образом, у 6 пациенток (33,3 %) серологические исследования подтвердили повышение активности иммуно-воспалительных реакций в стенке кишечника (таблица).

Кроме того, у 3 больных (16,7 %) установлено увеличение уровня фекального эозинофильного нейротоксина, которое следует расценивать как доказательство аутоиммунной природы воспалительных процессов в кишке. Ионный дефицит в кале обнаружен в 100 % случаев, при этом увеличение концентрации желчных кислот обнаружено только у 2 пациенток. Полученные данные подтвердили результаты эндоскопических исследований об отсутствии видимых изменений в терминальном отделе тонкой кишки. В то же время, лабораторные показатели высокой активности аутоиммунных процессов у значительной части больных, их сочетание с гистологическими и клиническими симптомами позволяют объяснить появление язв в прямой кишке аутоиммунной агрессией по типу анарктальной формы БК. Также известно, что при системных аутоиммунных нарушениях, например, при БК, воспалительно-деструктивные изменения в перианальной области часто предшествуют изменениям в тонкой кишке или возникают при их минимальных признаках [14].

Отсутствие эффекта от предыдущей терапии и уточненные данные о генезе язвобразования в прямой кишке послужили основанием для разработки и применения принципиально нового метода лечения (Патент RU№ 2795173 C1 – способ лечения язв прямой кишки у пациентов с болезнью Крона путем аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток). Метод направлен на коррекцию аутоиммунных нарушений в зоне язвенного дефекта путем трансплантации СККМ.

Трансплантация проведена 18 пациенткам. Аутологичные СККМ для трансплантации получали из костного мозга больных по ранее разработанной методике [15]. Полученные стволовые клетки шприцом под контролем эндоскопа вводили в

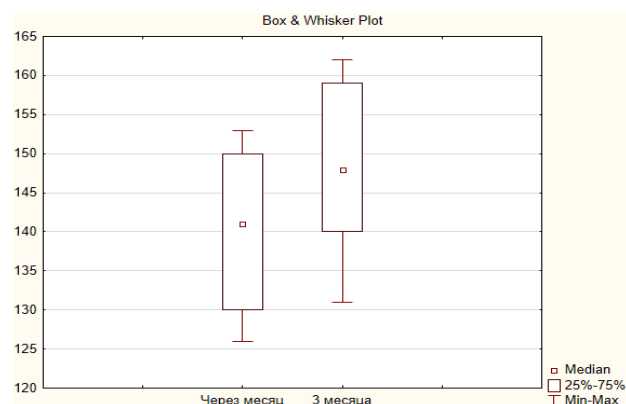


Рис. 2. Качество жизни пациентов с язвой прямой кишки по данным опросника IBDQ-32 через 1 месяц и через 3 месяца после проведенного лечения

Fig. 2. Quality of life of patients with rectal ulcers according to the IBDQ-32 questionnaire 1 month and 3 months after treatment

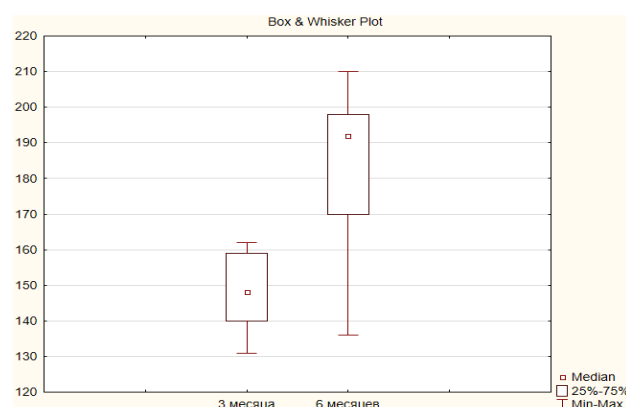


Рис. 3. Качество жизни пациентов с язвой прямой кишки по данным опросника IBDQ-32 через 3 месяца и через 6 месяцев после проведенного лечения

Fig. 3. Quality of life of patients with rectal ulcers according to the IBDQ-32 questionnaire 3 months and 6 months after the treatment

подслизистый слой прямой кишки по периметру язвы, предварительно условно разделив ее окружность на 16 секторов. В каждый сектор вводили по 0,5 мл ГСК, всего 8 мл СККМ.

Результаты лечения оценивали, анализируя клинические симптомы, данные опросника IBDQ-32 и по результатам эндоскопических и гистологических исследований.

Результаты. Через 1 месяц после начала лечения в 100 % случаев отмечено улучшение: исчезли боли в животе и тенезмы, прекратилось выделение крови и слизи. Частота стула снизилась до 2–4 раз в сутки.

Качество жизни, оцененное по шкале IBDQ-32 через 1 месяц после трансплантации, варьировало от 126 до 153 баллов, медианное значение составило 141 (130;150) балл. По сравнению с оценкой качества жизни до начала лечения динамика оказалась значимой ($p=0,0004$, критерий Вилкоксона для зависимых выборок) (рис. 1).

При эндоскопическом исследовании у 9 больных (50 %) отмечено уменьшение отека тканей в области язв, уменьшение глубины язвенных

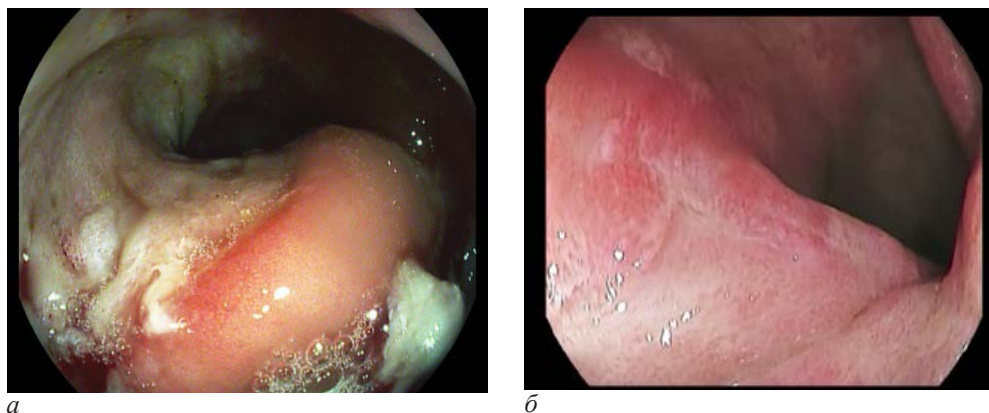


Рис. 4. Полное заживление язвенного дефекта после аутотрансплантации стволовых клеток: а – язва прямой кишки до лечения; б – язва после трансплантации СККМ

Fig. 4. Complete healing of the ulcerative defect after autologous stem-cell transplantation: а – rectal ulcer before treatment; б – ulcer after bone marrow stem cell transplantation

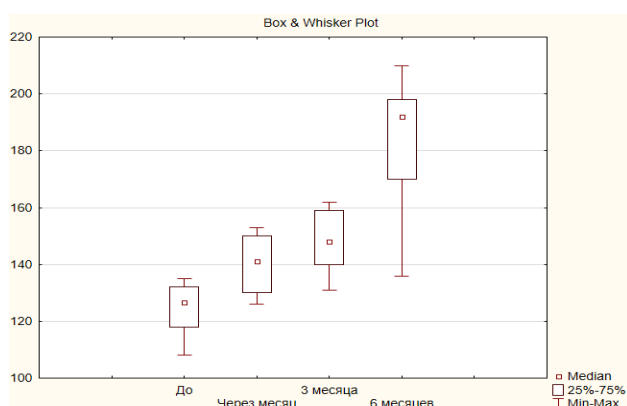


Рис. 5. Изменение качества жизни пациентов с язвами прямой кишки по данным опросника IBDQ-32 на разных этапах лечения

Fig. 5. Changes in the quality of life of patients with rectal ulcers according to the GERDQ-32 questionnaire at different stages of treatment

дефектов. Дно язв очистилось от некротических тканей. Площадь дефектов через 1 месяц достоверно не изменилась.

При гистологическом исследовании биоптатов обнаружена активация регенераторных процессов: пролиферация сосудов, появление грануляций и рубцовых тканей, появление очагов эпителизации.

Через 3 месяца качество жизни пациентов, оцененное по опроснику IBDQ-32, распределилось в пределах от 131 до 162 баллов, медианное значение составило 148 (140;159) баллов. Динамика показателя оказалась статистически значимой ($p=0,0002$, критерий Вилкоксона для зависимых выборок) (рис. 2).

Через 6 месяцев после начала лечения качество жизни пациентов повысилось до 136–210 баллов, медианное значение составило 192 (170; 198) балла. Улучшение показателей статистически значимо ($p=0,0002$, критерий Вилкоксона для зависимых выборок) (рис. 3).

При эндоскопическом исследовании через 6 месяцев у 10 пациенток (55,6 %) отмечено полное заживление язвенных дефектов (рис. 4). У 5 паци-

ентов площадь язвенных дефектов уменьшилась в среднем в 2 раза с 22 мм^2 до 13 мм^2 , $D \text{ Козна}=1,006$ (большой размер эффекта).

Изменения показателей качества жизни пациентов с 1-го по 6-й месяц после лечения представлено на диаграмме (рис. 5).

Показатели качества жизни в изучаемых интервалах времени имели распределение, отличное от нормального ($p<0,05$, критерий Шапиро – Уилка). Восстановление качества жизни, подтвержденное опросником IBDQ-32 за весь период наблюдения, представлено на графике (рис. 5). Различия статистически достоверны, $p<0,0001$, критерий Фридмана – Friedman ANOVA.

Улучшение качества жизни пациентов через 1 месяц после начала лечения было обусловлено уменьшением болей и нормализацией частоты стула. В дальнейшем, через 3 и 6 месяцев, повышение качества жизни определялось положительными изменениями эмоционально-психического состояния, повышением работоспособности и социальной адаптацией.

У 3 пациенток через 6 месяцев после трансплантации стволовых клеток, несмотря на исчезновение болей и нормализацию стула, размеры язвенных дефектов мало изменились. Площадь язв уменьшилась на $1\text{--}3 \text{ мм}^2$ и расчеты $d \text{ Козна}$ показали очень небольшую величину эффекта (0,167). Этим пациенткам через 6 месяцев было выполнено повторное введение СККМ. Через 6 месяцев после повторного введения СККМ у 2 пациенток отмечено формирование рубца и эпителизация в зоне язвенных дефектов. У 1 больной на месте язвы размерами $3,5 \times 1,5 \text{ см}$ остались два линейных дефекта слизистой оболочки размерами 3 и 4 мм.

Обсуждение. Солитарные язвы прямой кишки – неоднородная группа заболеваний с недостаточно изученной этиологией и патогенезом. Важная роль в постановке диагноза отводится выявлению причин язвообразования, к которым относятся факторы, способствующие нарушению кровообращения в прямой кишки (опущение стенок

прямой кишки, чрезмерное натуживание при дефекации, парадоксальные сокращения мышц тазового дна, хронические микротравмы и другие). Отсутствие прямых или косвенных признаков нарушения кровообращения в прямой кишке ставит диагноз солитарных язв под сомнение. Неэффективность проводимой терапии – веское основание для дополнительных клинических, эндоскопических, гистологических и серологических исследований в специализированном стационаре.

У 18 больных, ранее безуспешно лечившихся с диагнозом «солитарные язвы прямой кишки», после дополнительного обследования удалось обнаружить проявления системных аутоиммунных реакций, которые могли поддерживать воспалительно-деструктивные изменения в прямой кишке по типу БК. Говорить о диагнозе БК, несмотря на имеющееся сходство, пока преждевременно, необходимо дальнейшее наблюдение и новые обследования. Однако полученные результаты позволили обосновать и применить для лечения рефрактерных язв прямой кишки принципиально новый метод лечения – местную трансплантацию СККМ. Трансплантация стволовых клеток проявляет иммуномодулирующее действие, способствует активизации регенераторных процессов и заживлению язвенных дефектов в слизистой оболочке прямой кишки. У всех больных получен положительный эффект. Осложнений не было. Метод проявил высокую эффективность и хороший профиль безопасности.

Выводы. 1. При рефрактерных язвах прямой кишки для уточнения диагноза и генеза язвообразования необходимы дополнительные клинико-инструментальные и серологические исследования в специализированном стационаре. У значительной части больных удалось установить ассоциативную связь ulcerогенных процессов с системными аутоиммунными реакциями по типу БК.

2. Аутоотрансплантация СККМ является принципиально новым методом лечения рефрактерных язв прямой кишки. Метод проявил высокую эффективность и хороший профиль безопасности.

3. Аутоотрансплантация СККМ обеспечила полное заживление язвенных дефектов прямой кишки в 66,7 % случаях, у остальных больных отмечено уменьшение площади язв в 2 и более раз. Повторное введение стволовых клеток повышает эффективность лечения. Длительность наблюдения – 1 год.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения

с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tjandra J. J., Fazio V. W., Petras R. E. et al. Clinical and pathologic factors associated with delayed diagnosis in solitary rectal ulcer syndrome. *Dis Colon Rectum*. 1993. Vol. 36, № 2. P. 146–53. DOI: 10.1007/BF02051170.
2. Powell C. R., Lawson J. A., Lindholm P. C. Solitary Rectal ulcer syndrome mimicking perianal Crohn's disease. *Cureus*. 2022. Vol. 14, № 4. P. e23733. DOI: 10.7759/cureus.23733.
3. Tandon R. K., Atmakuri S. P., Mehra N. K. et al. Is solitary rectal ulcer a manifestation of a systemic disease? *J Clin Gastroenterol*. 1990. Vol. 12, № 3. P. 286–90. DOI: 10.1097/00004836-199006000-00010.
4. Sadeghi A., Biglari M., Forootan M., Adibi P. Solitary rectal ulcer syndrome: a narrative review. *Middle East J Dig Dis*. 2019. Vol. 11, № 3. P. 129–134. DOI: 10.15171/mejdd.2019.138
5. Шелыгин Ю. А., Ивашкин В. Т., Ачкасов С. И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колoproктология*. 2023. Т. 22, № 3. С. 10–49.
6. Eglinton T. W., Barclay M. L., Gearry R. B., Frizelle F. A. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012. Vol. 55, № 7. P. 773–7. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31825228b0.
7. Danese S., Fiorino G., Mary J. Y. et al. Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2015. Vol. 9, № 8. P. 601–6. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv067.
8. Белоусова Е. А., Шелыгин Ю. А., Ачкасов С. И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра. *Колoproктология*. 2023. Т. 22, № 1. С. 65–82.
9. Raghuram A. C., Yu R. P., Lo A. Y. et al. Role of stem cell therapies in treating chronic wounds: A systematic review. *World J Stem Cells*. 2020. Vol. 12, № 7. P. 659–675. DOI: 10.4252/wjsc.v12.i7.659.
10. Colombo F., Cammarata F., Baldi C. et al. Stem cell injection for complex refractory perianal fistulas in Crohn's disease: A single center initial experience. *Front Surg*. 2022. Vol. 9. P. 834870. DOI: 10.3389/fsurg.2022.834870.
11. Крайнюков П. Е., Арцимович И. В., Зиновьев Е. В. и др. Применение клеточных технологий в лечении ран различной этиологии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2021. Т. 16, № 2. С. 131–137.
12. Шукина О. Б., Харитонов А. Г., Ботина А. В. и др. Диагностическое и прогностическое значение некоторых морфологических признаков болезни Крона. *Доктор.Ру*. 2013. № 9(87). С. 82–88.
13. Roggenbuck D., Reinhold D., Schierack P. et al. Crohn's disease specific pancreatic antibodies: clinical and pathophysiological challenges. *Clin Chem Lab Med*. 2014. Vol. 52, № 4. P. 483–94. DOI: 10.1515/ccim-2013-0801.
14. Vermeire S., Pierik M., Hlavaty T. et al. Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129, № 6. P. 1845–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.006.
15. Седов В. М., Немков А. С., Афанасьев Б. В. и др. Отдаленные результаты клинического применения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга для регенеративной терапии больных с ишемической болезнью сердца. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2012. Т. 171, № 5. С. 11–19.

REFERENCES

1. Tjandra J. J., Fazio V. W., Petras R. E. et al. Clinical and pathologic factors associated with delayed diagnosis in solitary rectal ulcer syndrome. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(2):146–53. DOI: 10.1007/BF02051170.

2. Powell C. R., Lawson J. A., Lindholm P. C. Solitary Rectal ulcer syndrome mimicking perianal Crohn's disease. *Cureus*. 2022;14(4):e23733. DOI: 10.7759/cureus.23733.
3. Tandon R. K., Atmakuri S. P., Mehra N. K. et al. Is solitary rectal ulcer a manifestation of a systemic disease? *J Clin Gastroenterol*. 1990; 12(3):286–90. DOI: 10.1097/00004836-199006000-00010.
4. Sadeghi A., Biglari M., Forootan M., Adibi P. Solitary rectal ulcer syndrome: a narrative review. *Middle East J Dig Dis*. 2019. Vol. 11(3): 129–134. DOI: 10.15171/mejdd.2019.138
5. Shelygin Yu. A., Ivashkin V. T., Achkasov S. I. et al. Clinical guidelines Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russ.).
6. Eglinton T. W., Barclay M. L., Geary R. B., Frizelle F. A. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):773–7. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31825228b0.
7. Danese S., Fiorino G., Mary J. Y. et al. Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2015;9(8):601–6. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv067.
8. Belousova E. A., Shelygin Yu. A., Achkasov S. I. et al. Clinical and demographic features and treatment approaches for inflammatory bowel diseases (crohn's disease, ulcerative colitis) in the russia. The primery resultsof the analysis of the national register. *Koloproktologia*. 2023; 22(1):65–82. (In Russ.).
9. Raghuram A. C., Yu R. P., Lo A. Y. et al. Role of stem cell therapies in treating chronic wounds: A systematic review. *World J Stem Cells*. 2020;12(7):659–675. DOI: 10.4252/wjsc.v12.i7.659.
10. Colombo F., Cammarata F., Baldi C. et al. Stem cell injection for complex refractory perianal fistulas in Crohn's disease: A single center initial experience. *Front Surg*. 2022;9:834870. DOI: 10.3389/fsurg.2022.834870.
11. Krainyukov P. E., Artsimovich I. V., Zinoviev E. V. et al. Using cell technologies in treatment of different etiology wounds: literature review. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021;2(16):131–137. (In Russ.).
12. Shchukina O. B., Kharitonov A. G., Botina A. V. et al. Diagnostic and prognostic value of some typical morphological changes in crohn's disease. *Doctor.ru*. 2013;9(87):82–88. (In Russ.).
13. Roggenbuck D., Reinhold D., Schierack P. et al. Crohn's disease specific pancreatic antibodies: clinical and pathophysiological challenges. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(4):483–94. DOI: 10.1515/cclm-2013-0801.
14. Vermeire S., Pierik M., Hlavaty T. et al. Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology*. 2005;129(6):1845–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.006.
15. Sedov V. M., Nemkov A. S., Afanasiev B. V. et al. Long-term results of clinical application of autologous mono nuclear bone marrow fraction for regeneration therapy of ischemic heart disease patients. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2012;5(171):11–19. (In Russ.).

Информация об авторах:

Багненко Сергей Федорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6380-137X; **Морозов Виктор Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7395-7020; **Немков Александр Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5152-0001; **Каманин Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8432-9182; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2 с клиникой имени академика Ф. Г. Углова, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Щукина Оксана Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), зав. кабинетом ВЗК поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8402-0743; **Виниченко Анастасия Анатольевна**, врач хирургического отделения № 3 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9874-5155.

Information about authors:

Bagnenko Sergey F., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X; **Morozov Victor P.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7395-7020; **Nemkov Alexandr S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery with Courses of Laparoscopic and Cardiovascular Surgery with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5152-0001; **Kamanin Alexey A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8432-9182; **Korolkov Andrey Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery № 2 with the Clinic named after Academician F. G. Uglov, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Shchukina Oksana B.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Head of the Office of Inflammatory Bowel Diseases of the Polyclinic with Consultative and Diagnostic Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8402-0743; **Vinichenko Anastasya A.**, Doctor of the Surgical Department № 3 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9874-5155.