



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.043>
УДК 616.344-002:616.352-007.253



Денисенко В.Л.^{1,2}, Денисенко Э.В.¹, Аносов И.С.³, Гаин Ю.М.⁴✉, Шахрай С.В.⁴, Гаин М.Ю.⁴, Терюшкова Ж.И.⁵, Цыплаков К.Г.¹, Юпатов Г.И.², Фролов Л.А.², Чепик К.О.², Шаппо Г.М.², Малашенко С.В.⁶, Полонников А.В.⁶, Ерышова Т.А.³, Москалев А.И.³

¹ Витебский областной специализированный клинический центр, Витебск, Беларусь

² Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

³ Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих, Москва, Россия

⁴ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

⁵ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

⁶ Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Витебск, Беларусь

Первый опыт клинического применения аутологичной стромально-вазкулярно-клеточной фракции жировой ткани в комплексном лечении свищей прямой кишки при болезни Крона

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Денисенко В.Л., Гаин Ю.М., Аносов И.С., Шахрай С.В., Гаин М.Ю. – концепция и дизайн исследования, участие в проведении исследования, анализе материалов и результатов, корректировка содержания статьи; Денисенко Э.В., Терюшкова Ж.И., Цыплаков К.Г., Юпатов Г.И., Фролов Л.А., Чепик К.О., Шаппо Г.М., Малашенко С.В., Полонников А.В., Ерышова Т.А., Москалев А.И. – участие в проведении исследования, сборе, анализе материалов и результатов, подготовке статьи.

Информированное согласие: авторы имеют подписанные пациентами информированные согласия на анонимное опубликование их данных и изображений в медицинском издании.

Подана: 03.11.2025

Принята: 16.02.2026

Контакты: juri.gain@yandex.by

Резюме

Введение. Болезнь Крона – хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии, заболеваемость которым продолжает расти по неустановленным причинам в большинстве развитых стран мира, приводя к значительной нагрузке на их системы здравоохранения. Характеризуется персистирующим трансмуральным воспалением любого отдела желудочно-кишечного тракта с хроническим интермиттирующим и рецидивирующим течением. Известно, что поражение перианальной области при болезни Крона трудно поддается лечению при использовании большинства имеющихся в общедоступном арсенале лекарственных средств, биологических препаратов и хирургических технологий.

Цель. Продемонстрировать первый успешный опыт местного применения аутологичной стромально-вазкулярно-клеточной фракции жировой ткани в сочетании с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения при хирургическом сфинктеросохраняющем лечении свищей прямой кишки на фоне болезни Крона.

Материалы и методы. С ноября 2024 по июнь 2025 г. в Витебском областном клиническом специализированном центре были прооперированы 2 пациента (мужчины)

47 и 59 лет со свищами прямой кишки, связанными с болезнью Крона, в стадии ремиссии основного заболевания. Липосакцию проводили аспирационным методом из подкожной области внутренней поверхности бедра под спинальной анестезией. Полученную аутологичную суспензию жировой ткани (около 40 мл) центрифугировали и фильтровали для получения стромально-васкулярно-клеточной фракции. После ревизии свищевых ходов последние через световод обрабатывали высокоинтенсивным лазерным излучением длиной волны 1560 нм и мощностью 10 Вт. Стромально-васкулярно-клеточную фракцию жировой ткани вводили в просвет свищевых ходов и инъекционно парафистулярно. Наружное и внутреннее отверстия герметизировали.

Результаты. Прослежены ближайшие и краткосрочные результаты лечения пациентов с высокими свищами прямой кишки при болезни Крона. Серьезных побочных эффектов, связанных с процедурой забора жира, проведением операции, не зарегистрировано. Заживление свищей отмечено в сроки до 6 месяцев путем их постепенного замещения фиброзной тканью по типу первичного натяжения.

Заключение. Первый успешный опыт окклюзии свищей прямой кишки при болезни Крона с помощью их лазерной деструкции в сочетании с применением аутологичной стромально-васкулярно-клеточной фракции жировой ткани позволяет утверждать, что метод имеет все перспективы для эффективного местного применения при лечении резистентных перианальных свищей на фоне болезни Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, рефрактерные перианальные свищи, прямая кишка, стромально-васкулярно-клеточная фракция, жировая ткань



Denisenko V.^{1,2}, Denisenko E.¹, Anosov I.³, Gain Yu.⁴✉, Shakhrai S.⁴, Gain M.⁴, Teryushkova Zh.⁵, Tsyplakov K.¹, Yupatov G.², Frolov L.², Chepik K.², Shappo G.², Malashenko S.⁶, Polonnikov A.⁶, Eryshova T.³, Moskalev A.³

¹ Vitebsk Regional Specialized Clinical Center, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

³ National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

⁴ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

⁵ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

⁶ Vitebsk Regional Clinical Pathological Anatomy Bureau, Vitebsk, Belarus

First Experience of Clinical Application of Autologous Stromal-Vascular-Cell Fraction of Adipose Tissue in Comprehensive Treatment of Rectal Fistula in Crohn's Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Denisenko V., Gain Yu., Anosov I., Shakhrai S., Gain M. – study concept and design, participation in investigations, materials and results analysis, editing; Denisenko E., Teryushkova Zh., Tsyplakov K., Yupatov G., Frolov L., Chepik K., Shappo G., Malashenko S., Polonnikov A., Eryshova T., Moskalev A. – study concept and design, participation in investigations, materials and results analysis, preparation of the article.

Informed consent: the authors obtained signed informed consent from patients for anonymous publication of their data and images in a medical journal.

Submitted: 03.11.2025

Accepted: 16.02.2026

Contacts: juri.gain@yandex.by

Abstract

Introduction. Crohn's disease is a chronic inflammatory gastrointestinal disease of unknown etiology, the incidence of which continues to rise for unknown reasons in most developed countries, resulting in a heavy burden for their healthcare systems. It is characterized by persistent transmural inflammation of any part of the gastrointestinal tract with a chronic, intermittent, and recurrent course. Perianal lesions associated with Crohn's disease are known to be difficult to treat with most available medications, biological agents, and surgical techniques.

Purpose. To demonstrate the first successful experience of topical application of autologous stromal-vascular-cell fraction of adipose tissue in combination with high-intensity laser irradiation in the surgical sphincter-preserving treatment of anal fistula associated with Crohn's disease.

Materials and methods. From November 2024 to June 2025, two men, aged 47 and 59, with Crohn's disease-associated rectal fistulas in remission underwent surgery at the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center. Liposuction was performed using aspiration from the subcutaneous area of the inner thigh under spinal anesthesia. The resulting autologous adipose tissue suspension (approximately 40 ml) was centrifuged and filtered to obtain the stromal-vascular-cell fraction. After fistulous passages were explored, they were exposed to high-intensity laser radiation with a wavelength of 1560 nm and a power of 10 W through a fiber optic cable. The stromal-vascular-cell fraction of the adipose tissue

was injected into the lumen of fistulous passages and parafistularly. The external and internal openings were sealed.

Results. The immediate and short-term treatment outcomes of patients with high anal fistulas associated with Crohn's disease were evaluated. No serious adverse events related to the fat harvesting procedure or the surgical procedure were reported. Fistula healing was observed within 6 months through their gradual replacement with fibrous tissue by primary tension type.

Conclusion. The first successful experience of occluding anal fistulas associated with Crohn's disease by their laser destruction combined with autologous stromal-vascular-cell fraction of adipose tissue allows asserting that the method has all prospects for effective topical application in the treatment of recalcitrant perianal fistulas associated with Crohn's disease.

Keywords: Crohn's disease, refractory perianal fistulas, rectum, stromal-vascular-cell fraction, adipose tissue

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) – хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии. По неустановленным причинам в последнее время в развитых странах отмечается рост заболеваемости БК, способствуя увеличению нагрузки на их системы здравоохранения [1]. БК характеризуется развитием трансмурального воспаления в практически любом участке пищеварительного тракта, что сопровождается хроническим интермиттирующим и рецидивирующим течением. При трансмуральном воспалении может нарушиться целостность кишечной стенки, что приводит к таким осложнениям, как образование внутренних и наружных кишечных свищей. Типичное для БК перианальное поражение с формированием свищей, как известно, трудно поддается лечению с помощью имеющихся лекарственных средств, биологических препаратов и хирургических вмешательств. Течение этого осложнения сопровождается выраженным болевым синдромом, постоянным выделением гноя, необходимостью перманентного дренирования гнойных очагов перианальной области и нахождения пациентов под постоянным медицинским наблюдением, значимым снижением их качества жизни и увеличением расходов на оказание медицинской помощи [2]. Ситуация усугубляется тем, что у 20% пациентов развивается недержание газов и кала из-за сопутствующего этому процессу повреждения анального сфинктера [3]. Лечение перианальных свищей при БК кроме непрерывной медикаментозной терапии требует специального хирургического лечения [4].

Частота развития свищей прямой кишки при БК в популяционных исследованиях варьирует от 14 до 26%. По данным литературы, 75% таких фистул носят сложный характер. Целями их лечения являются ликвидация свищевых ходов и предотвращение рецидивов. Однако эти цели часто не достигаются, несмотря на интенсивное медикаментозное лечение, даже с использованием направленной биологической терапии. Все это делает лечение сложных перианальных свищей на фоне БК, резистентных к традиционному лечению, сложной задачей, требующей неординарного подхода к ее решению. Проблема вызывает большой интерес со стороны



колопроктологов и гастроэнтерологов, побуждая к поиску более совершенных вариантов лечения без риска развития инконтиненции, которые потенциально могут повысить его эффективность. При этом учитывается, что одной из причин неудачной хирургической коррекции свищей в условиях БК становятся специфика поражения перианальных тканей и морфологические особенности свищевого хода [5].

Традиционная отечественная классификация свищей заднего прохода применима и к перианальным проявлениям болезни Крона, но в то же время она не отражает специфики заболевания, а выбор тактики лечения только на ее основании затруднителен. За рубежом наибольшее распространение получила классификация, принятая Американской ассоциацией гастроэнтерологов в 2003 г., разделяющая все перианальные свищи на простые и сложные. К простым относят интрасфинктерные и трансфинктерные свищи, вовлекающие в патологический процесс внутреннюю подкожную порцию наружного сфинктера. В свою очередь, к сложным формам заболевания относят трансфинктерные свищи, захватывающие поверхностную и глубокую порции наружного сфинктера, ректовагинальные и экстрасфинктерные свищи любой степени сложности, а также свищевые ходы, имеющие парафистулярные затеки любой локализации. Кроме того, свищевые ходы считаются сложными при таких специфических для БК проявлениях, как наличие стриктуры или выраженного воспалительного процесса в анальном канале либо прямой кишке. Вышеизложенные факторы, безусловно, оказывают непосредственное влияние на выбор тактики хирургического лечения [6]. В свою очередь, классификация больницы Святого Иакова (SJUH), разработанная в 1996 г. на основе данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), предусматривает 5 степеней сложности. Она детализирует особенности первичного свищевого хода, включая наличие вторичных ответвлений и абсцессов, обеспечивая тем самым более полное понимание патологического состояния. Классификация Хьюза – Кардиффа (1978), которую используют реже, делит свищи на простые и сложные, но не содержит их анатомического описания [7].

Зарубежными авторами к настоящему времени продемонстрирована эффективность клинического применения в лечении свищей при БК аутологичной тканевой суспензии (стромально-васкулярно-клеточной фракции), полученной из жировой ткани, которая была использована в виде одноразовой местной инъекции. Эта технология получила признание в Израиле, Швейцарии, Сербии, Великобритании и Японии и стала с успехом использоваться для лечения сложных перианальных свищей [8, 9].

По данным зарубежных авторов, аутологичная стромально-васкулярно-клеточная фракция (ADSVCF – Autologous adipose-derived stromal vascular cell fraction), получаемая из собственной жировой ткани человека, при локальном использовании проявляет себя в первую очередь как важнейший регулятор местного иммунного ответа. Более того, ее инъекционное использование приводит к уменьшению воспалительного инфильтрата и снижению регуляции воспалительных медиаторов в органах-мишенях. Эти данные привлекли внимание к клиническому применению ADSVCF для восстановления поврежденных тканей [10–12]. Описанные результаты использования ADSVCF подтверждают эффективность и безопасность ее применения при сложных перианальных свищах на фоне БК.

Таким образом, на сегодняшний день существует вариантная ограниченность применяемых методов лечения свищей прямой кишки при БК (в том числе традиционных хирургических), многие из которых отличаются недостаточной эффективностью, характеризуются высокой частотой рецидивов даже при использовании медикаментозной и биологической поддержки, требуя поиска новых, более действенных лечебных технологий.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продемонстрировать первый успешный опыт местного применения аутологичной стромально-васкулярно-клеточной фракции жировой ткани в сочетании с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения при хирургическом сфинктеросохраняющем лечении свищей прямой кишки на фоне болезни Крона.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С ноября 2024 по июнь 2025 г. в учреждении здравоохранения «Витебский областной клинический специализированный центр» (УЗ ВОКЦ) оперировано 2 пациента (мужчин) со свищами прямой кишки при болезни Крона, 59 и 47 лет, в фазе ремиссии основного заболевания, которым в качестве лечения впервые применили лазерную облитерацию свищей прямой кишки и местное использование аутологичной стромально-васкулярно-клеточной фракции жировой ткани (ADSVCF).

Клиническое наблюдение 1. Пациент Г., 59 лет, история болезни № 1284, поступил 20.02.2025 в проктологическое отделение УЗ ВОКЦ с диагнозом «болезнь Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки, прямой кишки, перианальное поражение в виде высоких сложных свищей прямой кишки. Состояние после субтотальной колэктомии, илеосигмостомии в 2019 г. Сахарный диабет II типа, впервые выявленный, в стадии клинико-метаболической компенсации». При поступлении мужчина предъявлял жалобы на боли и дискомфорт в области заднего прохода и окружающих тканей, наличие отделяемого из свищей в области заднего прохода, снижение вследствие этого своего социального статуса.

При осмотре в перианальной области отмечено наличие рубцовой трансформации кожи и подкожной клетчатки, выявляются рубцы после предшествующих вмешательств. На 7 часах по условному лимбу прямой кишки в 3,5 см от гребешковой линии имеется наружное отверстие свища прямой кишки 0,4×0,5 см с оmozолелыми краями. При зондировании свищ имеет сложный характер, транссфинктерно идет в просвет прямой кишки выше 2/3 объема наружного сфинктера (рис. 1). Взята биопсия из различных отделов свищевого хода.

Гистологическая картина свища прямой кишки при болезни Крона представлена на рис. 2–5.

При лабораторном обследовании пациента со стороны общего анализа крови (11.02.2025) отмечено небольшое сгущение крови (лейкоциты $11,2 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты – $5,22 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 170 г/л). Со стороны биохимического комплекса крови, липидограммы, анализа мочи и коагулограммы отклонений от нормальных референсных значений не установлено. Гликированный гемоглобин крови (HbA1c) 6,5%. Рентгенография органов грудной клетки от 11.02.2025 выявила признаки хронического бронхита, гипертрофии левого желудочка. На ЭКГ от 11.02.2025 – синусовый ритм 74 в мин, горизонтальное положение электрической оси сердца.



Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости 11.02.2025 выявило диффузные изменения печени, признаки жирового гепатоза и гепатомегалии. Установлены диффузные изменения поджелудочной железы (липоматоз) и киста правой почки небольших размеров.

26.02.2025 выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза, позвоночника с фистулографией и внутривенным контрастированием. При этом проведены МСКТ-нативное сканирование с оценкой 3 фаз сканирования после внутривенного болюсного контрастирования, а также фистулография (через наружное свищевое отверстие правой перианальной области контрастом заполнен свищевой ход на протяжении около 100 мм шириной 6–10 мм, идущий в подкожной жировой клетчатке до правой мышцы, поднимающей задний проход). Установлено, что от описанного свищевого хода отходит поперечный свищевой ход в области анальных сфинктеров на 18 часах длиной около 10 мм, который делает изгиб, идет кзади на протяжении 25 мм и слепо заканчивается во внутреннем сфинктере в области задней стенки ануса. Контраст в просвет прямой кишки не поступает. Илеосигмоанастомоз проходим. Желудок сокращен, стенки равномерные. Просвет петель тонкой кишки и сигмовидной кишки без стойких сужений и расширений, толщина стенок равномерная. Околокишечная клетчатка не инфильтрирована. Свободного газа, жидкостных скоплений в брюшной полости не выявлено. Отмечены 2 шаровидных лимфоузла 6 и 7 мм в параректальной клетчатке справа, визуализированы забрюшинные подвздошные и парааортальные лимфоузлы 4–7 мм по короткой оси и бобовидные лимфоузлы брыжейки тонкой кишки 8–10 мм. Печень в пределах нормальных размеров, контуры четкие, ровные. Определяется киста S7-сегмента правой доли печени до 12 мм. Внутривенные желчные протоки и сосудистый рисунок не расширены. Воротная вена, верхняя брыжеечная и селезеночная вены свободно проходимы, умеренно расширены, диаметр воротной вены 20 мм. Желчный пузырь нормальных размеров, стенка не утолщена. Холедох не расширен, просвет до 6 мм, прослеживается до уровня большого дуоденального сосочка. Рентген-контрастных конкрементов в желчных протоках не определяется. Поджелудочная железа с признаками очаговой жировой инволюции, без патологических образований. Выявлены кисты паренхимы обеих почек до 15 мм с тонкими стенками без обызвествлений. Чашечно-лоханочные системы почек, сосудистые ножки и мочеточники не расширены. Мочевой пузырь наполнен, стенка равномерная, не утолщена. Селезенка обычных размеров, контуры ее ровные. Гиперваскулярный очаг в паренхиме селезенки, гиперденсивной плотности в артериальную фазу, изоденсивной плотности – вероятная гемангиома селезенки 11 мм. Аорта без аневризматических расширений. Распространенный остеохондроз позвоночника. Заключение: сложный неполный параректальный свищ на почве болезни Крона. Состояние после субтотальной колэктомии и формирования илеосигмоанастомоза. Киста S7-сегмента правой доли печени. Умеренная портальная гипертензия. Стеатоз поджелудочной железы. Кисты обеих почек (Bosniak 1). Гемангиома селезенки. Распространенный остеохондроз позвоночника.

Ультразвуковое обследование мягких тканей области промежности и копчика 20.02.2025: в мягких тканях перианальной области справа определяется ход диаметром 7 мм, длиной около 22 мм, проксимальная часть хода располагается на глубине



Рис. 1. Высокий свищ прямой кишки при болезни Крона (клиническое наблюдение 1)
Fig. 1. High rectal fistula in Crohn's disease (clinical observation 1)

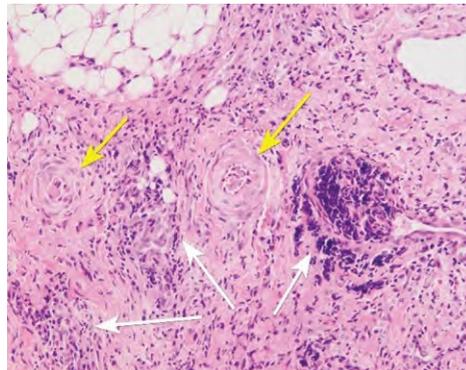


Рис. 2. Стенка прямокишечного свища при болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$: желтыми стрелками обозначены мелкие артериолы вызревающей грануляционной ткани, вокруг которых определяется формирующаяся волокнистая соединительная ткань; белыми стрелками отмечены некррупные очаги хронической воспалительной продуктивной неспецифической инфильтрации (гранулемы)
Fig. 2. Wall of rectal fistula in Crohn's disease. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 200$: yellow arrows indicate small arterioles of maturing granulation tissue, surrounded by developing fibrous connective tissue; white arrows indicate small foci of chronic inflammatory productive nonspecific infiltration (granulomas)

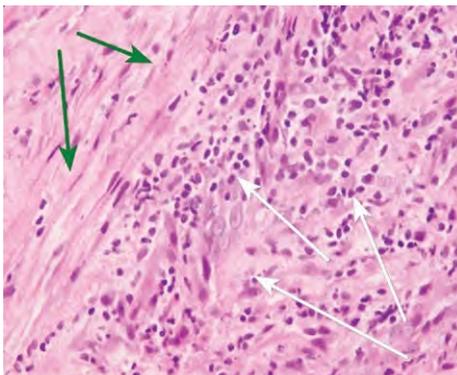


Рис. 3. Дистальный участок стенки прямокишечного свища при болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$: зелеными стрелками обозначена довольно зрелая соединительная ткань с упорядоченными волокнами и наличием фиброцитов; белыми стрелками отмечена хроническая очаговая продуктивная полиморфноклеточная неспецифическая воспалительная инфильтрация среди относительно молодой соединительной ткани
Fig. 3. Distal portion of the wall of the rectal fistula in Crohn's disease. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 400$: green arrows indicate relatively mature connective tissue with ordered fibers and the presence of fibrocytes; white arrows indicate chronic focal productive polymorphonuclear nonspecific inflammatory infiltration within relatively young connective tissue

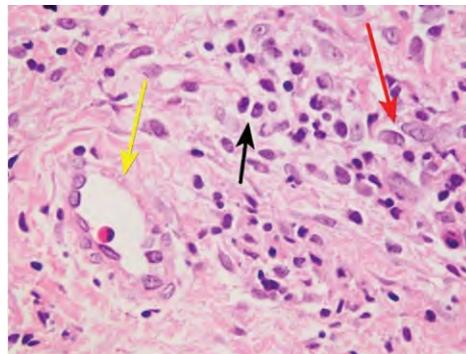


Рис. 4. Фрагмент стенки прямокишечного свища при болезни Крона. Клеточный состав воспалительного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 630$. Отмечается необильная хроническая продуктивная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация среди рыхлой соединительной ткани; черной стрелкой отмечены плазматические клетки; красной – гистиоциты; желтой стрелкой отмечен капилляр в составе грануляций с единичным эозинофилом в просвете
Fig. 4. A fragment of the wall of a rectal fistula in Crohn's disease. Cellular composition of the inflammatory infiltrate. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 630$. A mild, chronic, productive polymorphonuclear inflammatory infiltration is noted within loose connective tissue: plasma cells are indicated by the black arrow, and histiocytes by the red arrow; a capillary within granulation tissue with a single eosinophil in the lumen is indicated by the yellow arrow

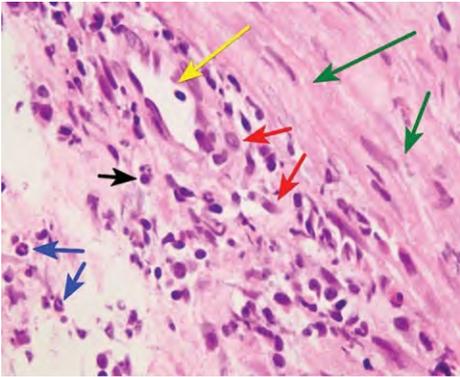


Рис. 5. Проксимальный участок стенки прямокишечного свища при болезни Крона. Клеточный состав воспалительного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 630$. Отмечается необильная хроническая продуктивная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация среди рыхлой соединительной ткани: черной стрелкой отмечена плазматическая клетка; красными – гистициты; синими – небольшое количество еще сохраняющихся нейтрофилов; желтой стрелкой – капилляр в составе грануляций; зелеными стрелками – довольно зрелая соединительная ткань, имеющая в своем составе фибробласты, фиброциты и упорядоченные волокна
Fig. 5. Proximal wall of a rectal fistula in Crohn's disease. Cellular composition of the inflammatory infiltrate. Magnification $\times 630$.

A moderate chronic productive polymorphonuclear inflammatory infiltration is noted within loose connective tissue: the black arrow indicates a plasma cell; the red arrow – histiocytes, and the blue arrow – a small number of remaining neutrophils; the yellow arrow – a capillary within the granulation tissue; green arrows – relatively mature connective tissue containing fibroblasts, fibrocytes, and ordered fibers



Рис. 7. Свищи прямой кишки при болезни Крона (пациент 2)
Fig. 7. Rectal fistulas in Crohn's disease (patient 2)

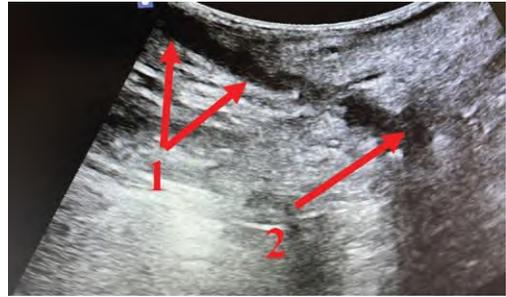


Рис. 6. УЗ-исследование свищей перианальной области: 1 – свищ прямой кишки; 2 – просвет прямой кишки
Fig. 6. Ultrasound examination of fistulas in the perianal region: 1 – rectal fistula; 2 – rectal lumen

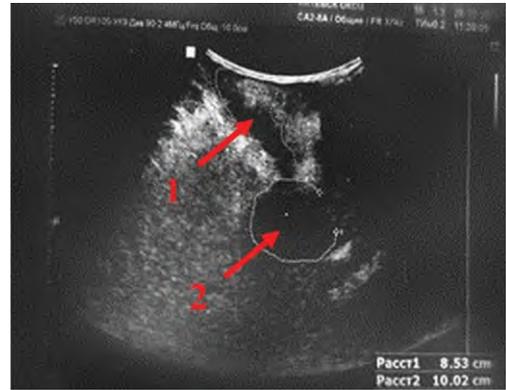


Рис. 8. УЗ-исследование свищей перианальной области: 1 – свищ прямой кишки; 2 – просвет прямой кишки (пациент 2)
Fig. 8. Ultrasound examination of fistulas in the perianal region: 1 – rectal fistula; 2 – rectal lumen (patient 2)

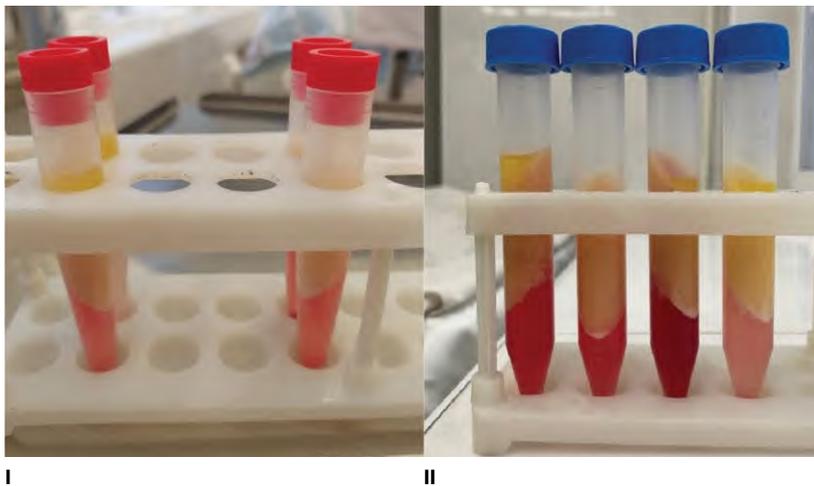


Рис. 9. Выделенная аутологичная фракция из жировой ткани
Fig. 9. Isolated autologous fraction from adipose tissue



Рис. 10. Получение эмульсифицированной фракции жировой ткани
Fig. 10. Obtaining an emulsified fraction of adipose tissue

35 мм от поверхности кожи. В проксимальной части свищевого хода, правее анального канала, определяется образование такой же структуры, как и ход, диаметром 20×16 мм. Окружающие ткани – без патологических изменений (рис. 6).

На момент вмешательства диагностирован период ремиссии БК (индекс активности болезни Крона в соответствии со шкалой CDAI 128 баллов). После подготовки к операции забор, получение и трансплантация ADSVCF произведены пациенту 05.03.2025.



Рис. 11. Лазерная деструкция стенки свища
Fig. 11. Laser destruction of the fistula wall



Рис. 12. Введение стромально-васкулярной фракции в полость свища и парафистулярные ткани у пациента 2
Fig. 12. Introduction of stromal-vascular fraction into the fistula cavity and parafistular tissues in patient 2

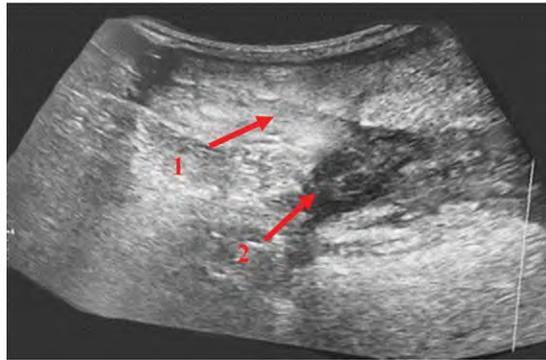


Рис. 13. УЗИ-контроль через 6 месяцев после операции: 1 – рубцовая ткань в области бывшего свища; 2 – просвет прямой кишки (пациент 1)
Fig. 13. Ultrasound control 6 months after surgery: 1 – scar tissue in the area of the former fistula; 2 – lumen of the rectum (patient 1)

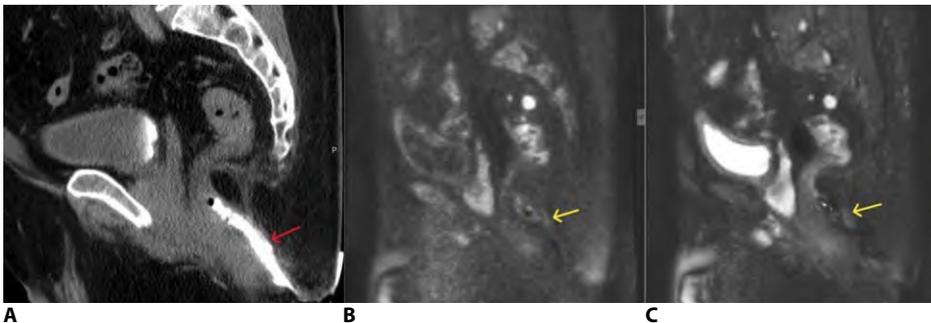


Рис. 14. Компьютерная томография параректальной области до и после применения аутологичной стромально-васкулярной фракции у пациента 2: А – красной стрелкой обозначен контрастированный свищ прямой кишки; В, С – желтой стрелкой обозначена фиброзная ткань в зоне бывшего свища прямой кишки через 42 недели после вмешательства
Fig. 14. Computed tomography of the pararectal area before and after the use of autologous stromal-vascular fraction in patient 2: A – the red arrow indicates a contrasted fistula of the rectum; B, C – the yellow arrow indicates fibrous tissue in the area of the former fistula of the rectum 42 weeks after the intervention

Клиническое наблюдение 2. Пациент П., 47 лет, история болезни № 8623, поступил 24.12.2024 в проктологическое отделение УЗ ВОКСЦ с жалобами на боли и дискомфорт в области заднего прохода и окружающих тканей, наличие отделяемого из свищей в области заднего прохода, снижение вследствие этого социального функционирования. Диагноз при поступлении: «Болезнь Крона в фазе ремиссии. Неполный наружный подковообразный задний свищ прямой кишки. Вторичная кардиомиопатия, частая желудочковая экстрасистолия (в анамнезе), недостаточность кровообращения 1. Гипопротеинемия» (рис. 7). Ранее диагноз БК прямой кишки был верифицирован эндоскопически и гистологически. Проводились курсы медикаментозного лечения БК. Свищи функционируют около 2 лет (течение интермиттирующее, без тенденции к закрытию). Пациент госпитализирован в проктологический стационар для профильного лечения в состоянии ремиссии основного заболевания (индекс активности болезни Крона в соответствии со шкалой CDAI 132 балла).

По данным лабораторного обследования со стороны общего анализа мочи, биохимического комплекса крови, липидограммы, коагулограммы существенных отклонений от нормальных референсных значений не установлено, за исключением снижения уровня общего белка крови (61 г/л) преимущественно за счет фракции альбуминов (32 г/л). По данным ЭКГ от 25.12.2024 имели место синусовая брадикардия с ЧСС 52 уд/мин, горизонтальная электрическая ось сердца и гипертрофия левого желудочка.

При ультразвуковом обследовании перианальной области 24.12.2024 слева в перианальной области на 1 ч визуализировался ход длиной 36 мм, диаметром 10 мм; справа в перианальной области на 23–24 ч выявлен ход диаметром 10 мм; на глубине 14 мм установлено раздваивание свища на 2 отрога диаметром 10 и 13 мм (расстояние между 2 выходными отверстиями 30 мм); проксимальная часть хода находилась на глубине 46 мм; окружающие ткани были не изменены (рис. 8).

Пациент подготовлен для оперативного вмешательства, которое выполнено 26.12.2024.

Получение ADSVCF

Под спинальной анестезией аутологичную фракцию подкожной жировой ткани (около 40 мл) получали путем липоаспирации специальной иглой из области внутренней поверхности бедра и помещали в пробирки (рис. 9). На донорскую область накладывали давящую повязку.

Полученный материал (из первых 3 пробирок) центрифугировали при 3000 оборотах в течение 3 мин и фильтровали (первая фракция использована для внутрипросветной обтурации свища). Остальная масса (из последней пробирки) подвергалась механической эмульсификации (вторая фракция). Она использована для инъекционного внутритканевого парафистулярного введения ADSVCF (рис. 10).

Техника малоинвазивного вмешательства

До введения ADSVCF радиальным световодом производили лазерную деструкцию свища со стороны его просвета. При этом использовали высокоинтенсивный лазер («Медиола-компакт», ФОТЭК, Беларусь) мощностью 10 Вт с поглощающей длиной волны 1560 нм (рис. 11). После обработки свища лазерным излучением в его просвет вводили первую фракцию ADSVCF и инъекционно парафистулярно –



вторую фракцию ADSVCF (рис. 12). Наружные отверстия свищевого хода герметизировали путем ушивания.

В соответствии с требованиями «Основанного на доказательствах Европейского консенсуса по диагностике и лечению болезни Крона», принятого Европейской организацией по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO) в Праге (Чехия) 23 сентября 2004 г. [13], до и после вмешательства в динамике осуществляли лабораторный мониторинг, оценивали общее состояние пациента, активность БК и выраженность локальных изменений в соответствии:

- a) с индексом активности болезни Крона или шкалой CDAI (Crohn's Disease Activity Index, индексом Беста), где более низкие баллы соответствуют менее тяжелому состоянию (диапазон значений от 0 до 600: ремиссия обычно соответствует <150 баллам, низкая активность БК – 150–220, умеренная – 220–450, а высокая – более 450 баллов) [13];
- b) индексом активности перианальной болезни Крона (Perianal Crohn's Disease Activity Index – PCDAI), который учитывает количество отделяемого по свищевым ходам, боли и ограничение физической деятельности, ограничение сексуальной активности, тип перианального поражения и степень инфильтрации перианальной зоны [14].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обоих случаях отмечено благоприятное течение раннего послеоперационного периода. Побочных эффектов, связанных с процедурой забора жировой ткани, зарегистрировано не было. Боль в месте липоаспирации и в зоне вмешательства была купирована к концу первых суток назначением нестероидных противовоспалительных препаратов. При оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) болевой синдром в зоне вмешательства и донорской области даже в первые сутки не превышал 3 баллов. Полная мобильность пациентов и способность к самообслуживанию были восстановлены к концу первых суток клеточной терапии. Лабораторно и клинически все незначительные признаки системного воспалительного ответа (в виде субфебрильной температуры и гематологической реакции) разрешились у пациентов к 4-м и 6-м суткам послеоперационного периода. Выписка из стационара на амбулаторное лечение состоялась на 8-е (пациент 1) и 11-е (пациент 2) сутки.

При контрольных осмотрах в рамках динамического наблюдения за пациентами (на 1, 2, 6, 12, 16 и 48-й неделях после манипуляции) клинические признаки инфекционных осложнений в зоне имплантации, воспаления отсутствовали. Этот результат был подтвержден рутинными лабораторными исследованиями и данными УЗИ области манипуляции на 1, 12 и 48-й неделях. При этом за весь период наблюдения не зарегистрировано серьезных нежелательных эффектов, связанных с введением клеточного продукта, и непереносимости клеточной терапии.

Начиная с 6-й недели наблюдения в зоне бывшего свища (в том числе при проведении УЗИ) отмечено формирование соединительной ткани (рис. 13). Индекс Perianal Disease Activity Index (PDAI) у обоих пациентов снизился с 6–7 баллов (на исходном уровне) до 0 (на 12-й неделе). Эти результаты сохранялись до 56-й (пациент 2) и 77-й (пациент 1) недели наблюдения. Также на сегодняшний день у обоих пациентов отмечаются полное заживление свищевых отверстий и отсутствие клинических и КТ-признаков рецидива заболевания (рис. 14). Активность течения болезни Крона

оставалась стабильной на протяжении всего исследования: ≤ 150 по шкале Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Признаков нарушения замыкательной функции сфинктерного аппарата прямой кишки также после вмешательства отмечено не было.

Наши данные согласуются с результатами применения ADSVCF для лечения сложных свищей прямой кишки на фоне БК зарубежными авторами – пионерами использования метода [15–18]. При этом указывается на множество теорий, касающихся возможных механизмов действия стромально-вазкулярно-клеточной фракции жировой ткани при лечении свищей прямой кишки при БК. Однако единой концепции ее влияния на регенерацию параректальных свищей до настоящего времени не разработано. Известно, что ADSVCF обладает иммуномодулирующим, антиапоптотическим и противовоспалительным местным и системным действием, стимулирует рост и дифференцировку клеток, а также ангиогенез в месте повреждения. Отмечается, что стромально-вазкулярно-клеточная фракция жировой ткани, введенная в воспаленные ткани вокруг свищевого хода, индуцирует иммуносупрессивную активность [16] за счет угнетения активированных лимфоцитов [19]. Указывается, что ADSVCF – это гетерогенная, универсальная и клинически значимая клеточная система. Взаимодействие различных типов клеток (в первую очередь прогенераторного типа, включая мезенхимальные стволовые клетки) обуславливает общий терапевтический потенциал этого клеточного продукта. Сегодня известно, что стромально-вазкулярная фракция содержит фибробласты, эндотелиальные клетки, а также гладкомышечные и муральные клетки (предшественники термогенных адипоцитов), макрофаги, клетки крови и целый ряд других клеточных фенотипов. При этом концентрация форменных элементов достигает 530×10^3 ($350-710 \times 10^3$, медиана 25–75%) ядродержащих клеток в 1 мл липоаспирата с жизнеспособностью 95% (91–97%, медиана 25–75%). Проточная цитометрия определяет пропорцию различных клеток в липоаспирате: мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани составляют 5,9%, перициты – 3,4%, эндотелиальные прогениторные клетки – 17,6%, эндотелиальные клетки – 4,6%, сосудистые гладкомышечные клетки – 26%, лейкоциты – 1%, эритроциты – 21,5%, другие клетки – 19% [19].

M. Morris et al. (2015) исследовали клеточный состав стромально-вазкулярно-клеточной фракции жировой ткани с большей специфичностью, уделяя особое внимание пропорциям CD11b + врожденные иммунные клетки, F4/80 + тканевые макрофаги, Gr-1 + миелоидные клетки и CD2 + лимфоциты по отношению к количеству Tie2-GFP + EC. При этом отмечено, что ~67% клеточного состава ADSVCF включает комбинацию из врожденных иммунных клеток (~20%), эндотелиальных (~25%) и миелоидных клеток (~22%) жировой ткани [20].

Общепризнано, что главным механизмом, посредством которого модифицированный аутологичный липоаспират способствует восстановлению тканей, является стимуляция неоваскуляризации. Также ADSVCF способствует восстановлению и регенерации тканей посредством иммуносупрессивных эффектов, примером чего является опосредованное подавление пролиферации и активации стромально-вазкулярно-клеточной фракцией жировой ткани лимфоцитов и мононуклеарных клеток периферической крови. При этом она может подавлять иммунный ответ как через зависимые от контакта клетки, так и независимые от него механизмы. По данным ряда авторов, ADSVCF содержит и может стать источником ряда иммуносупрессивных факторов, что требует дальнейшего изучения терапевтической



эффективности и клинической оценки результатов применения этого клеточного продукта [21].

Что касается специфического местного действия на свищевые ткани перианальной области, то здесь мощное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие ADSVCF обусловлено тем уникальным клеточным составом аутологичного липоаспирата, а доставка мезенхимальных стволовых и других прогенераторных клеток непосредственно в перианальные свищевые ходы позволяет локально увеличить количество клеток, влияющих на регенераторную активность в зоне специфически измененных тканей при БК, способствуя при этом заживлению свищей [15, 21, 22]. Исследование R. Ciccocioppo et al. (2015) является наиболее полным систематическим обзором и метаанализом наблюдательных исследований, оценивающих результаты лечения сложных перианальных свищей [22]. При этом проведенный метаанализ подтвердил успешный многоцентровой опыт, эффективность и безопасность вводимой в просвет свища аутологичной стромально-васкулярно-клеточной фракции жировой ткани и предоставил более широкую перспективу, которая может позволить пациентам и врачам принимать обоснованные решения в лечении свищей прямой кишки, резистентных к традиционной терапии. Иммуносупрессивный эффект стромально-васкулярно-клеточной фракции жировой ткани при болезни Крона был изучен в условиях *ex vivo*. Также было показано, что иммуносупрессивное действие на Т-клетки пациентов с болезнью Крона полностью устраняется при блокировании индоламин-2,3-диоксигеназы в сокультивируемых пластинах. Использование полупроницаемой мембраны для ингибирования контакта между стромально-васкулярно-клеточной фракцией и Т-клетками позволяет ослабить иммуносупрессивный эффект, свидетельствуя о необходимости прямого межклеточного контакта для обеспечения полноценной лечебной функции ADSVCF [22].

Согласно систематическому обзору Y. Cao, Q. Su, B. Zhang и соавт., опубликованному в 2021 г., локальная терапия ADSVCF демонстрирует более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов у пациентов с перианальными свищами при БК по сравнению с традиционными методами лечения. При этом установлено, что показатель заживления свищей при использовании локальной клеточной терапии варьирует в пределах от 58 до 62% [15].

Таким образом, первый успешный опыт окклюзии свищей прямой кишки при болезни Крона с помощью их лазерной деструкции в сочетании с применением аутологичной стромально-васкулярно-клеточной фракции жировой ткани позволяет утверждать, что метод имеет все перспективы для эффективного местного применения при лечении резистентных перианальных свищей на фоне болезни Крона. Перспективность более широкого практического применения в лечении резистентных свищей прямой кишки при БК подтверждают и многочисленные публикации зарубежных авторов, занимающихся этой проблемой.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый опыт практического местного применения аутологичной стромально-васкулярно-клеточной фракции жировой ткани (ADSVCF) после лазерной деструкции свищей прямой кишки на фоне болезни Крона указывает на то, что метод может стать перспективной стратегией лечения перианальных свищей, резистентных к существующим методам лечения.

Метод имеет все признаки малоинвазивного, безопасного, относительно комфортного (с минимальным болевым синдромом в послеоперационном периоде) вмешательства, позволяющего эффективно избавить пациента от свища прямой кишки, обеспечить его быструю реабилитацию.

Предпочтительным условием применения данной клеточной технологии лечения сложных рефрактерных свищей прямой кишки должна стать ремиссия болезни Крона (индекс активности заболевания в соответствии со шкалой CDAI <150 баллов).

Безусловно, метод нуждается в перспективной долгосрочной оценке эффективности, а также в изучении особенностей его дифференцированного применения на фоне различных уровней активности основного заболевания (болезни Крона).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stewart D.Sr. Fecal incontinence among patients with Crohn's Disease: does Awareness Change anything? *Dis Colon Rectum*. 2017;60(8):759–60. doi: 10.1097/DCR.0000000000000811
2. Steinhart A., Panaccione R., Targownik L., et al. Clinical practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: the Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):1–13. doi: 10.1093/ibd/izy247
3. Schwartz D., Loftus E., Tremaine W., et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875–880. doi: 10.1053/gast.2002.32362
4. Göttgens K., Jeuring S., Sturkenboom R., et al. Time trends in the epidemiology and outcome of perianal fistulizing Crohn's disease in a population-based cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29(5): 595–601. doi: 10.1097/MEG.0000000000000840
5. Taxonera C., Schwartz D., Garcia-Olmo D. Emerging treatments for complex perianal fistula in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009;4;15(34):4263–72. doi: 10.3748/wjg.15.4263
6. Anosov I.S., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V., et al. Perianal fistulas in Crohn's disease (literature review). *Coloproctology*. 2023;22(1):128–137. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137
7. Bedzhanyan A.L., Bumbazhai A.A., Petrenko K.N., et al. Modern treatment of perianal fistulas following Crohn's disease. *Regenerative Biotechnologies, Preventive, Digital and Predictive Medicine*. 2024;1(2):49–56. doi: 10.17116/rbpdpm2024102149. (in Russian)
8. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22.
9. Sands B., Anderson F., Bernstein C., et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876–885. doi: 10.17116/rbpdpm2024102149
10. Panés J., García-Olmo D., Van Assche G., et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10051):1281–1290. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31203-X
11. Panés J., García-Olmo D., Van Assche G., et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease *Gastroenterology*. 2018;154(5):1334–1342. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.020
12. Serclova Z., Garcia-Olmo D., Chen T., et al. Efficacy and safety of darvadstrocel treatment in patients with complex perianal fistulas and Crohn's disease: results from the global ADMIRE-CD II phase 3 study. *J Crohns Colitis*. 2023;18:i34–i35. doi: 10.20524/aog.2023.0850
13. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Beglinger C., Kupcinkas L., Geboes K., Barakauskiene A., Villanacci V., Von Herbay A., Warren B.F., Gasche C., Tilg H., Schreiber Stefan W., Schölmerich J., Reinisch W. European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: definitions and diagnostic. *Gut*. 2006 Mar;55 Suppl 1 (Suppl 1):i1–15. doi: 10.1136/gut.2005.081950a
14. Irvine E.J. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:27–32.
15. Cao Y., Su Q., Zhang B., Shen F., Li S. Efficacy of stem cells therapy for Crohn's fistula: a meta-analysis and systematic review. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):32. doi: 10.1186/s13287-020-02095-7
16. Garcia-Olmo D., Herreros D., Pascual I., et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):79–86. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181973487
17. Herreros M., Garcia-Arranz M., Guadalajara H., et al. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):762–772. doi: 10.1097/DCR.0b013e318255364a
18. Garcia-Arranz M., Garcia-Olmo D., Herreros M., et al. Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistula: A randomized clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(3):295–301. doi: 10.1002/sctm.19-0271
19. Silva K., Liechocki S., Carneiro J., et al. Stromal-vascular fraction content and adipose stem cell behavior are altered in morbid obese and post bariatric surgery ex-obese women. *Stem Cell Res Ther*. 2015;14;6(1):72. doi: 10.1186/s13287-015-0029-x
20. Morris M., Beare J., Reed R., et al. Systemically delivered adipose stromal vascular fraction cells disseminate to peripheral artery walls and reduce vasomotor tone through a CD11b+ cell-dependent mechanism. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4:369–80. doi: 10.5966/sctm.2014-0252
21. Cawthorn W., Scheller E., MacDougald O. Adipose tissue stem cells: the great WAT hope. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Jun;23(6):270–7. doi: 10.1016/j.tem.2012.01.003
22. Cicciocioppo R., Cangemi G., Krulziak P., et al. Ex vivo immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells on Crohn's disease mucosal T cells are largely dependent on indoleamine 2,3-dioxygenase activity and cell-cell contact. *Stem Cell Res*. 2015 Jul 24;6(1):137. doi: 10.1186/s13287-015-0122-1