

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111>



Мезенхимальные стволовые клетки в лечении свищей периаанальной области при болезни Крона (систематический обзор литературы и метаанализ)

Аносов И.С.¹, Ерышова Т.А.¹, Хрюкин Р.Ю.¹, Захаров М.А.¹, Ачкасов С.И.^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: традиционные методы лечения периаанальных проявлений болезни Крона (ППБК) связаны с высокой частотой рецидивов и осложнений. Местное применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является перспективным направлением и альтернативой повторным операциям при ППБК. По данным литературы, применение МСК демонстрирует высокую частоту заживления прямокишечных свищей после однократной инъекции и характеризуется практически полным отсутствием побочных эффектов. **ЦЕЛЬ:** сравнить эффективность (заживление ППБК) и безопасность (частота осложнений) применения МСК и плацебо у пациентов с ППБК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведен систематический обзор литературы и метаанализ данных клинических исследований, сравнивающих однократное местное введение МСК при ППБК и плацебо. В метаанализ включено 5 рандомизированных клинических исследований и получены данные о результатах лечения 289 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: проведенный метаанализ демонстрирует высокую эффективность однократного местного введения МСК при ППБК в сравнении с плацебо (ОШ = 2,10, ДИ 1,28–3,46, $p = 0,003$). Наиболее часто встречающиеся послеоперационные осложнения (формирование абсцессов и дополнительных свищей), вероятно, связаны с естественным течением заболевания и между группами статистически значимо не различаются. На результаты оперативного лечения могут оказывать влияние: тип, источник и концентрация МСК, способ их доставки, а также количество инъекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: местное применение мезенхимальных стволовых клеток — эффективный и безопасный метод лечения периаанальных проявлений болезни Крона, однако наличие существенных ограничений в проведенном метаанализе заставляет осторожно относиться к полученным результатам и требует проведения дальнейших сравнительных рандомизированных исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мезенхимальные стволовые клетки, свищ прямой кишки, свищ периаанальной области, болезнь Крона, периаанальные проявления болезни Крона, ППБК, МСК

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аносов И.С., Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Захаров М.А., Ачкасов С.И. Мезенхимальные стволовые клетки в лечении свищей периаанальной области при болезни Крона (систематический обзор литературы и метаанализ). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 100–111. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111>

Mesenchymal stem cells for perianal fistulizing Crohn's disease (systematic review and meta-analysis)

Ivan S. Anosov¹, Tatyana A. Eryshova¹, Roman Yu. Khryukin¹,
Mark A. Zakharov¹, Sergey I. Achkasov^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

AIM: to compare the efficacy (fistulas healing rate) and safety (morbidity rate) of mesenchymal stem cells (MSC) and placebo in patients with perianal fistulizing Crohn's disease (PFCD).

PATIENTS AND METHODS: a systematic review and meta-analysis of clinical trials, comparing the results of treatment of PFCD with single local administration of MSCs or placebo was performed. The meta-analysis included 5 randomized clinical trials and the results of treatment of 289 patients were analyzed.

RESULTS: the meta-analysis demonstrates the high efficacy of a single local administration of MSCs for PFCD

compared with placebo ($OR = 2.10$, $CI\ 1.28-3.46$, $p = 0.003$). The most common postoperative complications — abscesses and fistulas — are probably associated with the natural course of the disease and do not differ significantly between the groups. The results of surgery may be affected by the type, source and concentration of MSCs, the method of delivery and the number of injections.

CONCLUSION: local administration of mesenchymal stem cells is an effective and safe method for perianal fistulas in Crohn's disease, however, the presence of significant limitations in the meta-analysis makes it cautious about the results obtained and requires further randomized trials.

KEYWORDS: mesenchymal stem cells, anorectal fistula, perianal fistula, Crohn's disease, perianal fistulizing Crohn's disease, PFC, MSC

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Anosov I.S., Eryshova T.A., Khryukin R.Yu., Zakharov M.A., Achkasov S.I. Mesenchymal stem cells for perianal fistulizing Crohn's disease (systematic review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2024;23(3):100–111. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Ерышова Т.А., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: teryshova.7@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tatyana A. Eryshova, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: teryshova.7@gmail.com

Дата поступления — 03.06.2024

Received — 03.06.2024

После доработки — 01.07.2024

Revised — 01.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех пациентов с болезнью Крона распространённость периаанальных проявлений (ППБК) находится в диапазоне от 25 до 28% [1–3]. В настоящее время все звенья патогенеза ППБК до конца не изучены, при этом известно, что длительное генетически детерминированное воспаление в стенке прямой кишки приводит к нарушению барьерной функции эпителия и дальнейшей избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов и активации Т-клеточного иммунитета [4,5]. Совокупность вышеизложенных факторов приводит к формированию прямокишечных свищей различной степени сложности, при этом до 80% всех ППБК представлены сложными свищами [6,7].

В свою очередь, наилучшие исходы лечения свищей при болезни Крона (БК) возможно достичь лишь при сочетании системной консервативной терапии, направленной на подавление активного воспаления в прямой кишке, и оперативного вмешательства [8]. Однако в настоящее время не существует единого алгоритма в лечении периаанальных проявлений БК. Несмотря на использование различных методов хирургического лечения, их результаты у данной категории пациентов по-прежнему неудовлетворительны. Так, частота заживления ран после операций по поводу ППБК составляет 37%, а риск развития рецидива свищей прямой кишки в течение 10 лет наблюдения после лечения достигает 78% [7,9]. В подавляющем большинстве случаев пациентам со сложными прямокишечными свищами необходимо многоэтапное хирургическое лечение, что, безусловно, увеличивает риск развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера (НАС) [9,10].

Отсутствие положительного эффекта от лечения ППБК может привести к формированию постоянной кишечной стомы или проктэктомии у 38% больных, что еще в большей степени может снижать качество их жизни [11].

Мезенхимальные стволовые клетки — новое перспективное направление, являющееся альтернативой традиционным оперативным вмешательствам в многоэтапном лечении периаанальных проявлений болезни Крона. Механизм действия МСК основан на их противовоспалительном и иммуносупрессивном эффекте на окружающие ткани, однако в настоящее время до конца не изучен [12]. Существуют различные источники получения МСК, среди которых наиболее распространены костный мозг и жировая ткань. По типу МСК могут быть аллогенными (стволовые клетки, полученные от донора) или аутологичными (собственные стволовые клетки пациента) [13]. В настоящее время в мировой практике накоплен достаточный опыт применения мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с ППБК, демонстрирующий высокую эффективность (заживление) и безопасность (отсутствие осложнений) использования МСК, в связи с чем предметом данного систематического обзора и метаанализа являются исследования, посвященные лечению мезенхимальными стволовыми клетками периаанальных проявлений у пациентов с болезнью Крона [14–18].

ЦЕЛЬ

Цель метаанализа — сравнить эффективность (заживление ППБК) и безопасность (частота осложнений) применения МСК и плацебо у пациентов с ППБК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (The preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses check list) [19]. Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных Elibrary, PubMed и Cochrane Library, не имел ограничений по дате публикации, был завершён 12.04.2024 г. Поисковый запрос был следующим: «((((“mesenchymal stem cells”[MeSH Terms] OR “Stromal Vascular Fraction”[MeSH Terms] OR “stem cells”[MeSH Terms] OR (“stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “stem cells”[All Fields] OR (“stem”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “stem cell”[All Fields]) OR (“fat”[All Fields] AND (“graft s”[All Fields] OR “grafted”[All Fields] OR “graftings”[All Fields] OR “transplantation”[MeSH Subheading] OR “transplantation”[All Fields] OR “grafting”[All Fields] OR “transplantation”[MeSH Terms] OR “grafts”[All Fields] OR “transplants”[MeSH Terms] OR “transplants”[All Fields] OR “graft”[All Fields])))) AND (“fistula”[MeSH Terms] OR “fistula”[All Fields] OR “fistulas”[All Fields] OR “fistula s”[All Fields] OR “fistulae”[All Fields] OR “fistulaes”[All Fields] OR (“rectal fistula”[MeSH Terms] OR (“rectal”[All Fields] AND “fistula”[All Fields]) OR “rectal fistula”[All Fields] OR (“anal”[All Fields] AND “fistula”[All Fields]) OR “anal fistula”[All Fields]) OR (“Crohn Disease”[MeSH Terms] OR (“crohn”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “Crohn Disease”[All Fields] OR “crohn's disease”[All Fields]) OR “Crohn Disease”[MeSH Terms])) AND (humans[Filter]))», «мезенхимальные стволовые клетки», «стволовые клетки», «болезнь Крона», «перианальные проявления», «стромально-васкулярная фракция».

Из запроса были исключены исследования на детях и животных; языковые ограничения не применялись. В отобранных статьях проводили поиск по библиографическим ссылкам на предмет не найденных при первоначальном поиске исследований. В систематический обзор и метаанализ литературы были включены полнотекстовые статьи, в которых были описаны результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению однократного местного применения мезенхимальных стволовых клеток и плацебо у больных с перианальными проявлениями болезни Крона.

Критерии включения в метаанализ: полнотекстовые, рандомизированные клинические исследования, посвященные сравнению однократного местного применения мезенхимальных стволовых клеток и плацебо у пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона (свищи прямой кишки).

Критерии исключения: несравнимые, нерандомизированные исследования; применение МСК у пациентов с криптогландулярными свищами; системное применение МСК при болезни Крона; использование МСК у пациентов с ректовагинальными свищами (РВС) на фоне болезни Крона; сравнение МСК с другими методами лечения ППБК.

Получение данных

Интересующими данными в группах сравнения были: пол, средняя масса тела, возраст, длительность анамнеза болезни Крона, применение системной терапии по поводу БК, источник, тип и концентрация МСК, методика применения стволовых клеток, заживление ППБК, послеоперационные осложнения (частота общих осложнений и их структура: формирование абсцессов, свищей).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных при сравнении групп во включенных в метаанализ исследованиях выполняли в программе Review Manager 5.4.1 for MacOS. Суммарное значение дихотомических данных описывали с 95% доверительным интервалом (ДИ) в виде отношения шансов (ОШ). При $p < 0,05$ разницу в сравниваемых показателях считали статистически значимой.

Результаты поиска

В общей сложности было найдено 2738 публикаций (Рис. 1). Первым этапом исключены неполнотекстовые публикации, исследования на животных и с участием детей, обзоры литературы. При дальнейшем скрининге исключены исследования, не соответствующие критериям включения — 100, метаанализы — 15. Среди отобранных рандомизированных клинических исследований 2 были исключены по причине применения в группе сравнения другого метода лечения (фибриновый клей, $N = 1$; прорезывающая лигатура, $N = 1$), 1 исследование с системным применением мезенхимальных стволовых клеток и 1 исследование у пациентов с ректовагинальными свищами при болезни Крона также были исключены. При проведении поиска в библиографических данных исследований, включенных в метаанализ, не было найдено дополнительных статей.

В конечном счете, в метаанализ было включено 5 рандомизированных клинических исследований. Характеристика исследований представлена в таблице 1. Стоит отметить, что исследования Panes et al. от 2016 и 2018 гг. посвящены оценке результатов лечения одной когорты пациентов в сравниваемых группах в разный срок наблюдения и метаанализ данных проводили в зависимости от наличия интересующих показателей в публикации [14,15]. В свою очередь, в 2/5 исследованиях [17,18] было 4 группы сравнения (пациенты были разделены в зависимости



Рисунок 1. Поиск и отбор литературы для метаанализа
Figure 1. Search and selection of literature for meta-analysis



Рисунок 2. Структура описания результатов метаанализа
Figure 2. The structure of the description of the meta-analysis results

от используемой концентрации МСК (1×10^7 клеток/мл, 3×10^7 клеток/мл, 5×10^7 клеток/мл) и, при метаанализе данных, когорты с различной концентрацией клеток были объединены в одну группу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы данные о 289 пациентах, из которых 160 (55%) получали лечение МСК (MSC) и 129 (45%) — плацебо (Placebo) (Табл. 1). Структура описания результатов метаанализа представлена на рисунке 2.

Оценка качества исследований была проведена в соответствии с Cochrane risk of bias check list [20].

Более 50% публикаций, включенных в анализ, имели низкий риск смещения по критериям ослепления исследователя и отчетности в исследованиях. При этом более чем в 50% исследований был отмечен высокий риск смещения по критериям распределения пациентов, ослепления исполнителя и полноте описания данных результатов лечения.

Сравнение на однородность

Включенные в метаанализ исследования не имели статистически значимых различий по полу, средней массе тела, длительности анамнеза болезни Крона и применению системной терапии: антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты (Рис. 4А-Г).

Результаты лечения

Метаанализ частоты развития послеоперационных осложнений

Частота развития послеоперационных осложнений (формирование абсцессов, дополнительных свищей, выделение крови, гноя, обострение болезни Крона, тромбоз геморроидальных узлов, формирование трещин) была описана в 3/5 исследованиях (Рис. 5). При этом не выявлено статистически значимых различий между группами сравнения (ОШ = 0,72, ДИ 0,39–1,33, $p = 0,30$).

Метаанализ частоты формирования абсцессов периаанальной области после операции

Данные о частоте развития абсцессов периаанальной области были представлены в 3/5 исследованиях (Рис. 6). Статистически значимых различий в сравниваемых группах не отмечено (ОШ = 0,85, ДИ 0,41–1,76, $p = 0,66$).

Метаанализ частоты формирования дополнительных свищей периаанальной области после операции

При оценке частоты образования новых свищей периаанальной области после операции, изученной в 2/5

Таблица 1. Характеристика исследований, сравнивающих применение мезенхимальных стволовых клеток и плацебо у пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона
Table 1. Characteristics of studies comparing the use of mesenchymal stem cells and placebo in patients with perianal fistulizing Crohn's disease

Автор	Год	Страна	Тип	Срок наблюдения (мес.)	Метод лечения	Источник МСК	N	Пол (М/Ж)	Средняя масса тела (кг)	Анамнез болезни Крона (лет)	Отсутствие системной терапии болезни Крона, N	Послеоперационные осложнения, N	Заживление ППБК, N
Panес et al. [14] ¹	2016	Испания	много-центровое РКИ, двойное слепое	6	МСК	Алло-генные, жировая ткань	107	60/47	73,9 ± 15,0	12,1 ± 10,0	26/107	18/103	53/107
					Плaцебо*		105	56/49	71,3 ± 14,9	11,3 ± 8,9	19/105	30/102	36/105
Panес et al. [15] ¹	2018	Испания	много-центровое РКИ, двойное слепое	12	МСК	Алло-генные, жировая ткань	103	н/д	н/д	11,6	н/д	21/103	58/103
					Плaцебо*		102	н/д	н/д	11,6	н/д	27/102	39/102
Garcia-Olmo et al. [16]	2022	Испания	много-центровое РКИ, двойное слепое	24	МСК	Алло-генные, жировая ткань	25	14/11	73,4 ± 14,8	9,9 ± 7,9	8/25	3/25	14/25
					Плaцебо*		15	8/7	70,2 ± 11,0	10,7 ± 7,5	3/15	1/15	6/15
Molendijk et al. [17]	2015	Нидерланды	РКИ, двойное слепое с подбором дозы	6	МСК1**	Алло-генные, костный мозг	5	4/1	н/д	7,6 ± 1,1	0	н/д	4/5
					МСК3***		5	4/1	н/д	16,8 ± 4,0	0	н/д	4/5
					МСК5****		5	1/4	н/д	13,2 ± 4,1	0	н/д	1/5
					Плaцебо*		6	3/3	н/д	6,8 ± 2,9	0/6	5/6	2/6
Barnhoorn et al. [18]	2020	Нидерланды	РКИ, двойное слепое с подбором дозы	48	МСК1**	Алло-генные, костный мозг	4	3/1	н/д	н/д	1	н/д	3/4
					МСК3***		4	4/0	н/д	н/д	1	н/д	4/4
					МСК5****		5	1/4	н/д	н/д	2	н/д	1/5
					Плaцебо*		3	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование; МСК — мезенхимальные стволовые клетки; ППБК — перианальные проявления болезни Крона; *Плaцебо — 24 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 2 шприца по 2,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора человеческого альбумина; **МСК1 — в количестве 1 × 10⁷ клеток/мл; ***МСК3 — в количестве 3 × 10⁷ клеток/мл; ****МСК5 — в количестве 5 × 10⁷ клеток/мл; ¹ — являются взаимозаменяемыми исследованиями в отношении метаанализа данных

исследованиях (Рис. 7), не было получено статистически значимых различий между группами сравнения (ОШ = 0,5, ДИ 0,14–1,77, *p* = 0,28).
Метаанализ частоты заживления перианальных проявлений болезни Крона

В 3/5 исследованиях приведены данные о заживлении перианальных проявлений болезни Крона (Рис. 8). Критериями заживления во всех публикациях являлись: отсутствие выделений из наружного свищевого отверстия при его сжатии пальцами

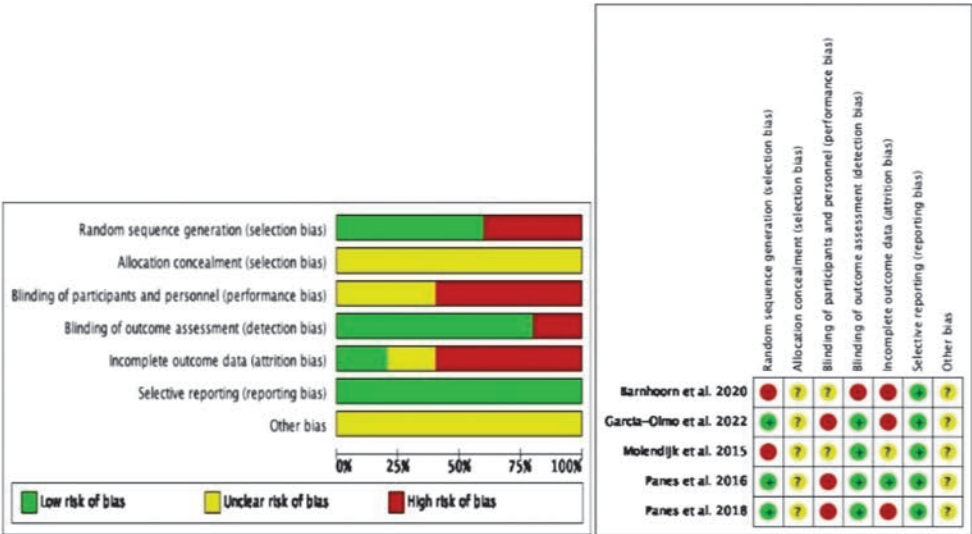
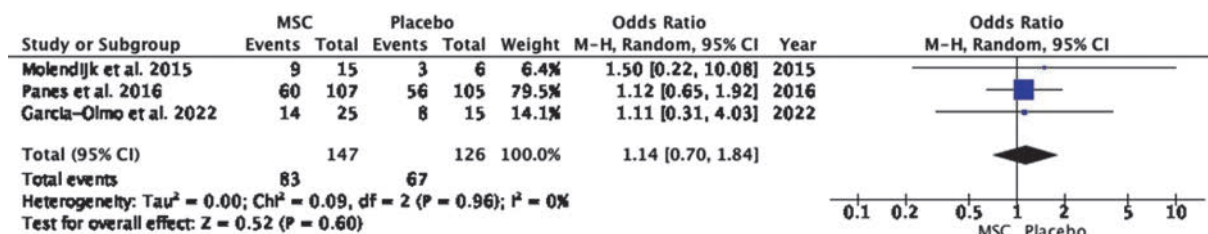


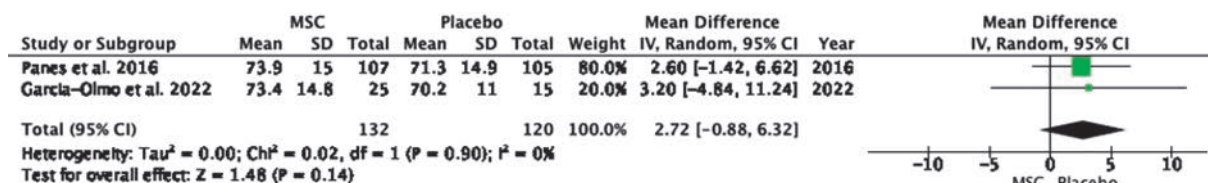
Рисунок 3. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих мезенхимальные стволовые клетки и плацебо в лечении перианальных проявлений болезни Крона в соответствии с Cochrane risk of bias check list
Figure 3. Assessment of bias risk in studies comparing mesenchymal stem cells and placebo for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease, according to the Cochrane risk of bias check list

и затёки не более 2 см в диаметре по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза [14–18]. При проведении метаанализа выявлено, что частота заживления ППБК в группе пациентов,

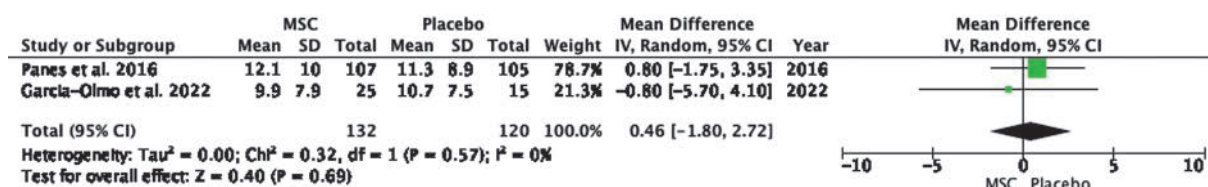
получавших мезенхимальные стволовые клетки, была статистически значимо выше в сравнении с группой больных, при лечении которых использовали плацебо (ОШ = 2,10, ДИ 1,28–3,46, $p = 0,003$).



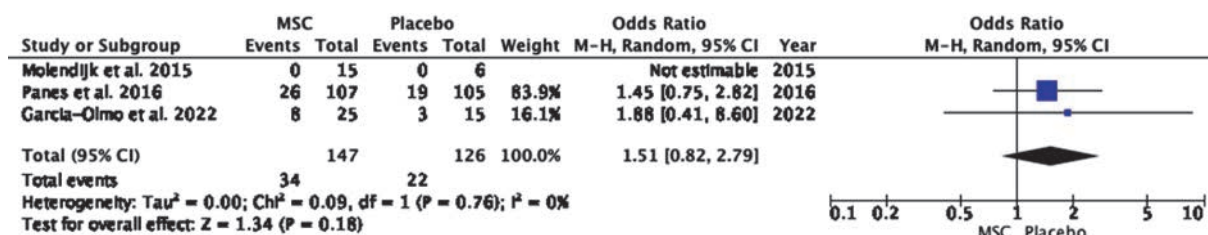
А. Метаанализ пола пациентов (мужской пол)



Б. Метаанализ средней массы тела пациентов (кг)



В. Метаанализ длительности анамнеза болезни Крона (лет)



Г. Метаанализ частоты применения системной терапии болезни Крона (пациенты, не получавшие системную терапию)

Рисунок 4. Клиническая характеристика пациентов во включенных в метаанализ исследованиях

MSC — МСК, мезенхимальные стволовые клетки; Placebo — плацебо, 24 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 2 шприца по 2,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора человеческого альбумина.

Figure 4. Clinical and morphological characteristics of patients included in the meta-analysis

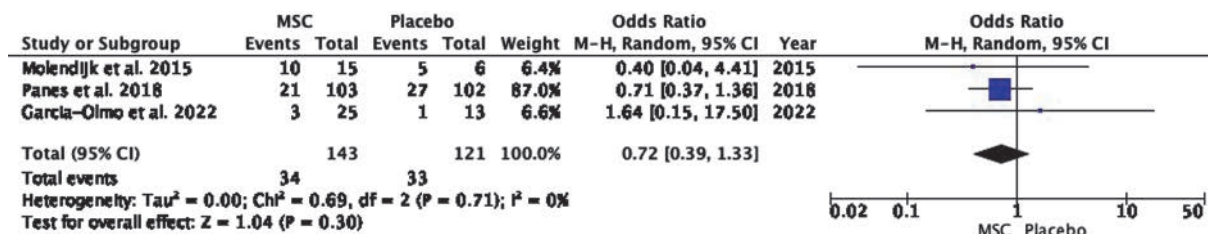


Рисунок 5. Метаанализ частоты развития послеоперационных осложнений

Figure 5. Meta-analysis of the rate of postoperative complications

Ограничения метаанализа

Ограничениями проведённого метаанализа являлись: различные типы (аллогенные и аутологичные) и источники получения (костный мозг, жировая ткань) мезенхимальных стволовых клеток; неоднородный период наблюдения за пациентами (от 6 до 48 месяцев); включение в метаанализ двух исследований с результатами лечения одной когорты пациентов в сравниваемых группах в срок наблюдения 6 и 12 месяцев; различная концентрация мезенхимальных стволовых клеток (от 1×10^7 клеток/мл до 12×10^7 клеток/мл); высокий риск смещения результатов ввиду отсутствия более чем в 50% исследований ослепления исполнителя, неполноты описания данных; небольшие когорты пациентов в сравниваемых группах в 2/5 исследованиях [17,18].

ОБСУЖДЕНИЕ

Довольно высокая частота рецидивов и нежелательных явлений после операций по поводу ППБК являются предпосылками для поиска более эффективных и безопасных методов лечения прямокишечных

свищей при болезни Крона [21,22]. Актуальность применения МСК при ППБК обусловлена их паракринным действием на ткани, приводящим к подавлению местного воспаления и улучшению репаративных процессов [23,24]. Также использование мезенхимальных стволовых клеток позволит расширить возможности лечения пациентов с резистентностью к системной терапии болезни Крона. К тому же, лечение с помощью МСК не связано с повышенным риском инфекций, в том числе туберкулеза, которому подвержены пациенты, получающие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [25,26].

Хотя точный механизм действия стволовых клеток при ППБК и не изучен, многочисленные исследования подтверждают безопасность (отсутствие осложнений) данного метода [16,18,27]. При этом, по результатам проведённого метаанализа, частота послеоперационных осложнений в группе МСК не имела статистически значимых различий в сравнении с группой плацебо. Наиболее часто возникающие осложнения в сравниваемых группах (формирование абсцессов, дополнительных свищей) наблюдались как у пациентов, получавших МСК, так и у пациентов, получавших плацебо. Стоит отметить, что указанные

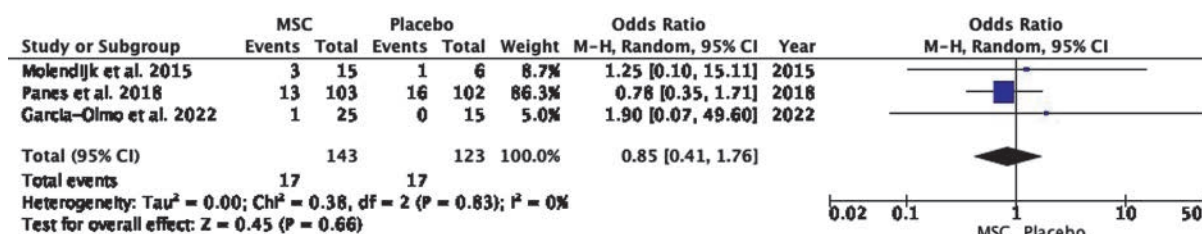


Рисунок 6. Метаанализ частоты формирования абсцессов после операции

Figure 6. Meta-analysis of the rate of abscesses formation after operation

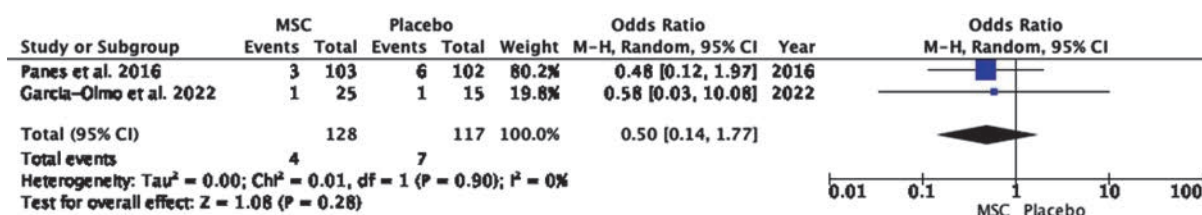


Рисунок 7. Метаанализ частоты формирования дополнительных свищей после операции

Figure 7. Meta-analysis of the rate of formation of new fistulas after operation

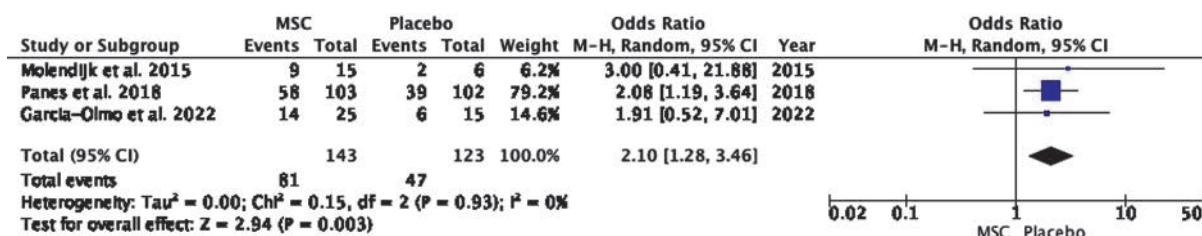


Рисунок 8. Метаанализ частоты заживления ППБК

Figure 8. Meta-analysis of the rate of PFC healing

нежелательные явления характерны для естественного течения болезни Крона с периаанальными проявлениями, и, вероятно, могут быть не связаны непосредственно с методом лечения ППБК.

В свою очередь, частота развития недостаточности анального сфинктера после оперативного лечения свищей прямой кишки при болезни Крона достигает 35% [28,29]. Однако ни в одном из исследований, включенных в метаанализ, не проводили оценку функции держания до и после хирургического вмешательства [14–18]. Учитывая необходимость в подавляющем большинстве случаев многоэтапного оперативного лечения при ППБК, на наш взгляд, объективная оценка функции замыкательного аппарата прямой кишки крайне важна с целью определения влияния конкретного вмешательства на возникновение вышеизложенного крайне нежелательного явления. В свою очередь, применение МСК может значительно снизить риск возникновения послеоперационной недостаточности анального сфинктера у изучаемой группы больных, что, несомненно, позволит улучшить их качество жизни.

Основными целями лечения периаанальных проявлений БК являются: устранение симптомов, заживление свищей и создание условий для проведения системной терапии болезни Крона, снижение частоты рецидивов ППБК, сохранение функции анального сфинктера, предотвращение формирования стомы и выполнения проктэктомии, улучшение качества жизни пациентов.

Результаты выполненного метаанализа подтверждают эффективность применения МСК для лечения ППБК (ОШ = 2,10, ДИ 1,28–3,46, $p = 0,003$). Заживление ППБК во включенных в метаанализ исследованиях оценивали клинически по отсутствию гнойных выделений из наружного свищевого отверстия при его сжатии пальцами в различные сроки наблюдения — от 6 до 48 месяцев. Инструментальную оценку заживления проводили методом МРТ (отсутствие затёков > 2 см в диаметре) [14–18]. При этом трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки (ТРУЗИ) не проводили ни в одной из проанализированных нами публикаций. По разным данным, показатели заживления ППБК на 24-й неделе после лечения варьируют от 50 до 80%. При этом эффективность МСК не снижается в течение времени [30,31]. Так, в метаанализе Wang H. и соавт., при анализе долгосрочной эффективности (более 1 года) безрецидивное заживление периаанальных проявлений у пациентов с болезнью Крона чаще сохранялось после применения стволовых клеток в сравнении с «традиционным лечением» (под данным термином авторы понимали местное применение плацебо или фибринового клея) (49% против 26%) [32]. В проспективном исследовании

Cho Y.B. и соавт. продемонстрировано сохранение ремиссии ППБК на протяжении 2-х лет у 83% пациентов, получавших лечение МСК из жировой ткани [33]. Метод введения МСК был одинаковым во всех исследованиях, включенных в метаанализ [14–18]. За 2 недели до операции пациентам проводили ревизию анального канала под общей анестезией, обработку и выскабливание свищевого хода, дренирование имеющихся гнойных затёков с помощью проведения дренирующей латексной лигатуры (сетон). В день операции сетоны, установленные ранее, удаляли, внутреннее свищевое отверстие ушивали рассасывающейся нитью. При этом для контроля герметичности ушитого отверстия через наружное свищевое отверстие под давлением вводили 10 мл физиологического раствора. Далее, при помощи шприца с тонкой иглой производили введение раствора с МСК через анальный канал в ткани вокруг внутреннего свищевого отверстия, но на глубину не более 2 мм, и через наружное свищевое отверстие вдоль свищевого хода. В группе сравнения аналогичным образом выполняли введение раствора плацебо. Вероятно, обработка свищевого хода и ушивание внутреннего свищевого отверстия могли усиливать положительный эффект в группе пациентов, получавших плацебо.

По данным литературы, МСК при лечении ППБК демонстрируют высокую эффективность, однако она может отличаться в зависимости от типа и источника стволовых клеток, их концентрации и способа доставки в зону лечения, а также количества повторных инъекций [34]. В исследованиях, включенных в метаанализ, все МСК были получены от доноров (аллогенные) [14–18], при этом в 3/5 публикациях использовали готовый препарат на основе стволовых клеток, полученных из жировой ткани донора [14–16]. В целом, имеющиеся исследования подтверждают эффективность МСК и при криптогенных свищах [35–37]. По данным рандомизированного исследования Ascanelli S. и соавт., через 4 недели после применения стволовых клеток из жировой ткани пациентов (аутологичные МСК) заживление свищей наступило в 63,8% наблюдений по сравнению с 15,5% — в контрольной группе [38].

Также в мировой литературе присутствует разнородность вариантов доставки МСК при ППБК. Так, Garcia-Olmo D. и соавт. в 2009 году провели рандомизированное исследование с применением аутологичных клеток жировой ткани совместно с фибриновым клеем [39]. При этом в исследование были включены пациенты как с криптоглангулярными свищами, так и со свищами при болезни Крона. Через 8 недель после однократного применения МСК заживление было отмечено у 46% больных, после повторного — у 70%

пациентов. Применение биопластических материалов для доставки МСК было описано и в исследовании Dozois E.J. и соавт. [40]. Аутологичные МСК из жировой ткани были абсорбированы на герметизирующий тампон («fistula plug»), что приводило к заживлению у 78% пациентов через 6 месяцев после лечения. Однако в настоящее время отсутствуют исследования, посвященные сравнению различных методов доставки МСК в зону интереса.

Заживление ППБК происходит и после однократной инъекции МСК [14–18]. Однако возможно и повторное применение МСК в случае отсутствия заживления после 1-й инъекции — в среднем, от 1 до 3 раз [39,41,43]. Чаще повторное применение МСК описывают в исследованиях с использованием аутологичных стволовых клеток. В частности, Lee W.Y. и соавт. повторяли инъекции МСК до 6 раз, что привело к заживлению свищей у всех пациентов через 1 год после начала лечения [42].

В свою очередь, вопрос выбора оптимального количества инъекций остается открытым, также как и концентрации применяемых стволовых клеток. По данным метаанализа Cao Y. и соавт., при использовании МСК в количестве 3×10^7 клеток/мл, заживление ППБК достигает 71% случаев [44]. Эти данные подтверждает и исследование, проведенное Hamamoto H. в 2009 году на миокарде овец, где описано положительное влияние низких доз стволовых клеток на выживаемость исследуемых животных с моделированным инфарктом и ее снижение при повышении концентрации МСК [45]. Также, согласно результатам метаанализа Cheng F. и соавт., более эффективно использование необходимого объема раствора МСК, рассчитанного в зависимости от количества и протяженности свищевых ходов, в сравнении с применением одинакового объема трансплантата для каждого пациента — 80% против 55% ($p < 0.05$) [46].

Еще одна немаловажная и нерешенная проблема применения МСК для лечения ППБК в настоящее время — выбор типа клеток (аутологичные или аллогенные). По данным метаанализа Lightner A. и соавт., статистически значимых различий в заживлении ППБК в зависимости от происхождения мезенхимальных стволовых клеток получено не было [43]. В тоже время, в метаанализе Cheng F. и соавт. получены данные о более высокой эффективности при использовании аутологичных МСК в сравнении с аллогенными — 79% против 52% ($p < 0.05$), а также после применения МСК, полученных из жировой ткани, в сравнении со стволовыми клетками из костного мозга — 64% против 57% ($p > 0.05$), [46]. Высокая эффективность аутологичных МСК подтверждена и в других исследованиях. Cissociorro R. и соавт.

продемонстрировали заживление ППБК у 88% больных через 1 год после применения аутологичных МСК из костного мозга [47]. Стоит отметить, что одним из положительных качеств аутологичных стволовых клеток является отсутствие выработки антител в отличие от аллогенных клеток донора, что может влиять на результаты лечения после их использования [48–50]. Еще одним из недостатков аллогенных МСК является необходимость их длительного культивирования и хранения, тогда как аутологичные мезенхимальные клетки можно использовать в день их получения [51–53].

Несмотря на то, что в настоящее время не было проведено рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность стволовых клеток, полученных из разных источников, МСК из жировой ткани, по данным ряда авторов, имеют преимущества перед мезенхимальными клетками из костного мозга [48–56]. Во-первых, получение МСК из костного мозга — более инвазивная процедура в сравнении с липосакцией. Во-вторых, установлено, что мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, обладают лучшей способностью к пролиферации, что является важной патогенетически обоснованной составляющей в лечении ППБК [54–56].

Таким образом, применение аутологичных МСК из жировой ткани является достаточно перспективным направлением в лечении ППБК [57–59]. Учитывая вышеизложенные ограничения метаанализа, а также отсутствие единого подхода и метода использования мезенхимальных стволовых клеток при лечении свищей прямой кишки у пациентов с болезнью Крона, необходимо проведение рандомизированного клинического исследования, посвященного сравнению применения аутологичных МСК, полученных из жировой ткани, и традиционного хирургического вмешательства с целью комплексной оценки результатов лечения и разработки рекомендаций по использованию стволовых клеток у пациентов с ППБК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение мезенхимальных стволовых клеток является эффективной и безопасной процедурой в лечении пациентов с периаанальными проявлениями болезни Крона, однако наличие существенных ограничений в представленном метаанализе заставляет осторожно относиться к полученным результатам и требует проведения дальнейших исследований.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Аносов И.С.

Сбор и обработка материала: Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Аносов И.С., Захаров М.А.

Статистическая обработка: Хрюкин Р.Ю.

Написание текста: Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Аносов И.С.

Редактирование: Ачкасов С.И.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov

Collection and processing of materials: Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov, Mark A. Zakharov

Statistical processing: Roman Yu. Khryukin

Text writing: Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov

Editing: Sergey I. Achkasov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Аносов Иван Сергеевич — к.м.н., заведующий отделом малоинвазивной проктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-9015-2600

Ерышова Татьяна Артёмовна — клинический ординатор отделения малоинвазивной проктологии

и тазовой хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0009-0004-6076-5192

Хрюкин Роман Юрьевич — к.м.н., старший научный сотрудник отдела малоинвазивной проктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-0556-1782

Захаров Марк Александрович — врач-колопроктолог отделения малоинвазивной проктологии и тазовой хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-8413-8709

Ачкасов Сергей Иванович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; профессор кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; ORCID 0000-0001-9294-5447

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ivan S. Anosov — 0000-0002-9015-2600

Tatyana A. Eryshova — 0009-0004-6076-5192

Roman Yu. Khryukin — 0000-0003-0556-1782

Mark A. Zakharov — 0000-0001-8413-8709

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Park SH, Aniwan S, Scott Harmsen W, et al. Update on the natural course of fistulizing perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:1054–1060. doi: [10.1093/ibd/izy329](https://doi.org/10.1093/ibd/izy329)
2. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am. J. Gastroenterol*. 2010;105(2):289–297. doi: [10.1038/ajg.2009.579](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.579)
3. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, 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](https://doi.org/10.1053/gast.2002.32362)
4. Panes J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652–664. doi: [10.1038/nrgastro.2017.104](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104)
5. Siegmund B, Feakins RM, Barmias G, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): Pathophysiology of Perianal Fistulizing Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):377–386. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv228](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv228)
6. Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, et al. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:773–777. doi: [10.1097/DCR.0b013e31825228b0](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31825228b0)
7. Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE, et al. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2022–2028. doi: [10.1097/MTB.0000000000000148](https://doi.org/10.1097/MTB.0000000000000148)
8. Аносов И.С., Нанаева Б.А., Ваданян А.В., и соавт. Перианальные свищи при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2023;22(1):128–137. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137) / Anosov I.S., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V., et al. Perianal fistulas in Crohn's disease (review). *Koloproctologia*. 2023;22(1):128–137. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137)

9. Cadeddu F, Salis F, Lisi G, et al. Complex anal fistula remains a challenge for colorectal surgeon. *Int J Color Dis*. 2015;30:595–603. doi: [10.1007/s00384-014-2104-7](https://doi.org/10.1007/s00384-014-2104-7)
10. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49) / Shelygin Y.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines Crohn's disease (K50), adults. *Koloproctologia*. 2023;22(3):10–49. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49)
11. Kamm MA, Ng SC. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(1):7–10. doi: [10.1016/j.cgh.2007.10.010](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.10.010)
12. Cowan CM, Shi YY, Aalami OO, et al. Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. *Nat Biotechnol*. 2004;22(5):560–567. doi: [10.1038/nbt958](https://doi.org/10.1038/nbt958)
13. Bor R, Fábán A, Farkas K, et al. Human mesenchymal stem cells therapy in the management of luminal and perianal fistulizing Crohn's Disease — review of pathomechanism and existing clinical data. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(7):737–745. doi: [10.1080/14712598.2018.1492543](https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1492543)
14. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)
15. 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](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020)
16. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binek M, et al. Follow-up Study

- to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(5):713–720. doi: [10.1097/DCR.0000000000002325](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002325)
17. Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, et al. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4):918–927. doi: [10.1053/j.gastro.2015.06.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.014)
 18. Barnhoorn MC, Wasser MNJM, Roelofs H, et al. Long-term Evaluation of Allogeneic Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Crohn's Disease Perianal Fistulas. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):64–70. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz116](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz116)
 19. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. doi: [10.1136/bmj.b2700](https://doi.org/10.1136/bmj.b2700)
 20. Higgins JP, Altman DP, Gøtzsche PC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Br Med J*. 2011;343:889–893. doi: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928)
 21. Lee MJ, Heywood N, Adegbola S, et al. Systematic review of surgical interventions for Crohn's anal fistula. *BJS Open*. 2017;1(3):55–66. doi: [10.1002/bjs5.13](https://doi.org/10.1002/bjs5.13)
 22. Abramowitz L, Brochard C, Pigot F, et al. Surgical closure, mainly with glue injection and anti-tumour necrosis factor α , in fistulizing perianal Crohn's disease: A multicentre randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2022;24(2):210–219. doi: [10.1111/codi.15947](https://doi.org/10.1111/codi.15947)
 23. Yao Y, Huang J, Geng Y, et al. Paracrine action of mesenchymal stem cells revealed by single cell gene profiling in infarcted murine hearts. *PLoS One*. 2015;10(6):129–164. doi: [10.1371/journal.pone.0129164](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129164)
 24. Francois S, Bensidhoum M, Mouiseddine M, et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells*. 2006;24(4):1020–1029. doi: [10.1634/stemcells.2005-0260](https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0260)
 25. Roda G, Jharap B, Neeraj N, et al. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(1):135. doi: [10.1038/ctg.2015.63](https://doi.org/10.1038/ctg.2015.63)
 26. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:11–34. doi: [10.1080/14740338.2016.1240783](https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1240783)
 27. Князев О.В., Парфенов А.И., Конопляников А.Г., и соавт. Безопасность терапии воспалительных заболеваний кишечника с применением мезенхимальных стромальных клеток: результаты 5-летнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2015;2:39–44. doi: [10.17116/terarkh201587239-44](https://doi.org/10.17116/terarkh201587239-44) / Knyazev O.V., Parfenov A.I., Konoplyannikov A.G., et al. Safety of mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases: Results of a 5-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;2:39–44. (in Russ.). doi: [10.17116/terarkh201587239-44](https://doi.org/10.17116/terarkh201587239-44)
 28. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):63–101. doi: [10.1016/j.crohns.2009.09.009](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009)
 29. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(4):529–537. doi: [10.1007/s11605-006-0029-3](https://doi.org/10.1007/s11605-006-0029-3)
 30. Scott LJ. Darvadstrocel: A Review in Treatment-Refractory Complex Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *BioDrugs*. 2018;32(6):627–634. doi: [10.1007/s40259-018-0311-4](https://doi.org/10.1007/s40259-018-0311-4)
 31. Cao Y, Ding Z, Han C, et al. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(4):851–860. doi: [10.1007/s10620-017-4453-x](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4453-x)
 32. Wang R, Yao Q, Chen W, et al. Stem cell therapy for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):463. doi: [10.1186/s13287-021-02533-0](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02533-0)
 33. Cho YB, Park KJ, Yoon SN, et al. Long-term results of adipose-derived stem cell therapy for the treatment of Crohn's fistula. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(5):532–537. doi: [10.5966/sctm.2014-0199](https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0199)
 34. Bernardo M, Avanzini M, Ciccocioppo R, et al. Phenotypical/functional characterization of in vitro-expanded mesenchymal stromal cells from patients with Crohn's disease. *Cytotherapy*. 2009;7:825–836. doi: [10.3109/14653240903121260](https://doi.org/10.3109/14653240903121260)
 35. Herreros MD, 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](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318255364a)
 36. Stroumza N, Fuzco G, Laporte J, et al. Surgical treatment of trans-sphincteric anal fistulas with the Fat GRAFT technique: a minimally invasive procedure. *Colorectal Dis*. 2017;19(8):316–319. doi: [10.1111/codi.13782](https://doi.org/10.1111/codi.13782)
 37. Tutino R, Di Franco S, Massani M, et al. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction and platelet concentrates for the treatment of complex perianal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2023;27(2):135–143. doi: [10.1007/s10151-022-02675-0](https://doi.org/10.1007/s10151-022-02675-0)
 38. Ascanelli S, Zamboni P, Campioni D, et al. Efficacy and Safety of Treatment of Complex Idiopathic Fistula-in-Ano Using Autologous Centrifuged Adipose Tissue Containing Progenitor Cells: A Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(10):1276–1285. doi: [10.1097/DCR.0000000000001924](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001924)
 39. 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](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181973487)
 40. Dozois EJ, Lightner AL, Dietz AB, et al. Durable Response in Patients With Refractory Fistulizing Perianal Crohn's Disease Using Autologous Mesenchymal Stem Cells on a Dissolvable Matrix: Results from the Phase I Stem Cell on Matrix Plug Trial. *Dis Colon Rectum*. 2023;66(2):243–252. doi: [10.1097/DCR.0000000000002579](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002579)
 41. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, et al. Efficacy of Injection of Freshly Collected Autologous Adipose Tissue Into Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2208–2216. doi: [10.1053/j.gastro.2019.02.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.005)
 42. Lee WY, Park KJ, Cho YB, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells*. 2013;31(11):2575–2581. doi: [10.1002/stem.1357](https://doi.org/10.1002/stem.1357)
 43. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(5):629–640. doi: [10.1097/DCR.0000000000001093](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001093)
 44. Cao Y, Su Q, Zhang B, et al. 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](https://doi.org/10.1186/s13287-020-02095-7)
 45. Hamamoto H, Gorman JH 3rd, Ryan LP, et al. Allogeneic mesenchymal precursor cell therapy to limit remodeling after myocardial infarction: the effect of cell dosage. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):794–801. doi: [10.1016/j.athoracsur.2008.11.057](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.11.057)
 46. Cheng F, Huang Z, Li Z. Mesenchymal stem-cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2019;23(7):613–623. doi: [10.1007/s10151-019-02024-8](https://doi.org/10.1007/s10151-019-02024-8)
 47. Ciccocioppo R, Gallia A, Sgarrella A, et al. Long-term follow-up of Crohn disease fistulas after local injections of bone marrow-

- derived mesenchymal stem cells. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:747–755. doi: [10.1016/j.mayocp.2015.03.023](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.023)
48. Vapniarsky N, Arzi B, Hu JC, et al. Concise Review: Human Dermis as an Autologous Source of Stem Cells for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(10):1187–1198. doi: [10.5966/sctm.2015-0084](https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0084)
49. Crop MJ, Baan CC, Korevaar SS, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induce explosive T-cell proliferation. *Stem Cells Dev.* 2010;19(12):1843–1853. doi: [10.1089/scd.2009.0368](https://doi.org/10.1089/scd.2009.0368)
50. Cohen CA, Shea AA, Heffron CL, et al. Intra-abdominal fat depots represent distinct immunomodulatory microenvironments: a murine model. *PLoS One.* 2013;8(6):664–677. doi: [10.1371/journal.pone.0066477](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066477)
51. Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, et al. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012;21(14):2724–2752. doi: [10.1089/scd.2011.0722](https://doi.org/10.1089/scd.2011.0722)
52. Гатиатулина Е.Р., Мантурова Н.Е., Димов Г.П., и соавт. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани: механизм действия, перспективы и риски местного применения. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2019;2:43–48. doi: [10.17116/plast.hirurgia201902143](https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201902143) / Gatiatulina E.R., Manturova N.E., Dimov G.P., et al. Adipose-derived stromal vascular fraction: mechanism of action, prospects and risks of local application. *Plastic surgery and aesthetic medicine.* 2019;2:43–48. (in Russ.). doi: [10.17116/plast.hirurgia201902143](https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201902143)
53. Liao HT, Chen CT. Osteogenic potential: Comparison between bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2014;6(3):288–295. doi: [10.4252/wjsc.v6.i3.288](https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i3.288)
54. Johal KS, Lees VC, Reid AJ. Adipose-derived stem cells: selecting for translational success. *Regen. Med.* 2015;10(1):79–96. doi: [10.2217/rme.14.72](https://doi.org/10.2217/rme.14.72)
55. Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. *Stem Cells.* 2012;30(5):804–810. doi: [10.1002/stem.1076](https://doi.org/10.1002/stem.1076)
56. Minteer DM, Marra KG, Rubin JP. Adipose stem cells: biology, safety, regulation, and regenerative potential. *Clin Plast Surg.* 2015;42(2):169–179. doi: [10.1016/j.cps.2014.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cps.2014.12.007)
57. Zhou C, Li M, Zhang Y, et al. Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula-in-ano: an open-label, controlled trial. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):124. doi: [10.1186/s13287-020-01636-4](https://doi.org/10.1186/s13287-020-01636-4)
58. Laureti S, Gionchetti P, Cappelli A, et al. Refractory Complex Crohn's Perianal Fistulas: A Role for Autologous Microfragmented Adipose Tissue Injection. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):321–330. doi: [10.1093/ibd/izz051](https://doi.org/10.1093/ibd/izz051)
59. Gallo G, Tiesi V, Fulginiti S, et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in the Management of Perianal Fistulas in Crohn's Disease: An Up-To-Date Review. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(11):563. doi: [10.3390/medicina56110563](https://doi.org/10.3390/medicina56110563)