

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-2-149-160>



## Лечение свищей прямой кишки с использованием инъекций аутологичной жировой ткани. Все ли так однозначно? (обзор литературы)

Кузина Е.А.<sup>1</sup>, Омарова М.М.<sup>1</sup>, Мудров А.А.<sup>1,2</sup>, Титов А.Ю.<sup>1</sup>, Обухов В.К.<sup>2</sup>, Костарев И.В.<sup>1,2</sup>

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

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

**РЕЗЮМЕ** В обзоре литературы освещены современные подходы к лечению сложных криптоглангулярных свищей прямой кишки, приведены сводные данные, характеризующие различные показатели после использования сфинктеросберегающих вмешательств, дана оценка эффективности и безопасности применения различных методик лечения. Основной акцент публикаций направлен на существующие варианты применения клеточных технологий при лечении криптоглангулярных свищей, в частности, с критической точки зрения рассмотрено использование аутологичной жировой ткани как источника мезенхимальных стволовых клеток. С учетом данных современной литературы, метод обладает большим потенциалом, является безопасным и малотравматичным при лечении сложных свищей прямой кишки. В то же время его внедрение в клиническую практику требует дополнительных исследований и унификации, как процессов приготовления, так и технологии применения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сложные свищи прямой кишки, криптоглангулярные свищи прямой кишки, мезенхимальные стволовые клетки, МСК, лечение сложных свищей прямой кишки, аутологичная жировая ткань

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кузина Е.А., Омарова М.М., Мудров А.А., Титов А.Ю., Обухов В.К., Костарев И.В. Лечение свищей прямой кишки с использованием инъекций аутологичной жировой ткани. Все ли так однозначно? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2026; т. 25, № 2, с. 149–160. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-2-149-160>

## Treatment of rectal fistulas using autologous fat injections. Is it really so clear? (review)

Elizaveta A. Kuzina<sup>1</sup>, Mariyam M. Omarova<sup>1</sup>, Andrey A. Mudrov<sup>1,2</sup>, Alexander Y. Titov<sup>1</sup>, Viktor K. Obukhov<sup>2</sup>, Ivan V. Kostarev<sup>1,2</sup>

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

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

**ABSTRACT** The review evaluates current approaches to complex cryptoglandular anorectal fistulas and various outcomes following sphincter-preserving procedures, and assesses the efficacy and safety of various treatment methods. The paper primarily focus on existing applications of stem cells technologies in treatment of cryptoglandular fistulas, critical examining the use of autologous adipose tissue as a source of mesenchymal stem cells. Based on current literature, this method is safe, and minimally invasive, moreover it has significant potential, in the treatment of complex rectal fistulas. However, its implementation in clinical practice requires further research and standardization of both preparation processes and application technology.

**KEYWORDS:** complex anorectal fistulas, cryptoglandular anorectal fistulas, mesenchymal stem cells, MSCs, treatment of complex anorectal fistulas, autologous adipose tissue

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest

**FOR CITATION:** Kuzina E.A., Omarova M.M., Mudrov A.A., Titov A.Y., Obukhov V.K., Kostarev I.V. Treatment of rectal fistulas using autologous fat injections. Is it really so clear? (Review). *Koloproktologia*. 2026;25(2):149–160. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-2-149-160>

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:** Кузина Елизавета Александровна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: kuzina.elizaveta.98@gmail.com

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Elizaveta A. Kuzina, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: kuzina.elizaveta.98@gmail.com

Дата поступления — 04.03.2025

После доработки — 25.03.2026

Принято к публикации — 13.05.2026

Received — 04.03.2025

Revised — 25.03.2026

Accepted for publication — 13.05.2026

До настоящего времени одним из наиболее актуальных вопросов в колопроктологии остается выбор эффективного метода хирургического лечения свищей прямой кишки [1]. Частота возникновения свищей заднего прохода варьируется от 12 до 28 случаев на 100 тысяч человек в год. Наиболее подвержены этому заболеванию люди в возрасте от 30 до 50 лет, то есть наиболее трудоспособное население. При этом мужчины сталкиваются с данной проблемой примерно в два раза чаще, чем женщины (соотношение 2:1) [1,2]. Кроме того, к факторам риска образования свищей, по данным отдельных авторов, относят наличие ожирения, сахарного диабета, гиперлипидемии, курение и сидячий образ жизни [3].

В практической хирургии свищи прямой кишки обычно делят на «простые» и «сложные» в зависимости от анатомического расположения свищевого хода относительно наружного анального сфинктера [4]. К простым перианальным свищам относятся интрасфинктерные, межсфинктерные или низкие трансфинктерные свищи, которые затрагивают менее 30% анального сфинктера [5]. К сложным прямокишечным свищам относят высокие трансфинктерные свищи, которые захватывают более 30% сфинктерного комплекса, а также экстрасфинктерные, подковообразные свищи, свищи высокого уровня и свищи, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника, лучевой терапией, злокачественными опухолями, а также свищи на фоне имеющейся недостаточности анального сфинктера и хронической диареи [6].

В настоящее время не существует четко определенного метода лечения сложных свищей, который бы обеспечивал одновременно радикальную частоту заживления и неизменную сохранность функции запирающего аппарата прямой кишки. Основным способом лечения является хирургическое вмешательство. Выбор метода лечения определяется расположением свища относительно сфинктера, диаметром и высотой расположения внутреннего свищевого отверстия, их количеством, наличием или отсутствием затеков или инфильтратов в параректальных клетчаточных пространствах, стенке прямой кишки, а также этиологическими факторами возникновения. Основной задачей при хирургической коррекции, кроме воздействия на сам свищевой ход и внутреннее свищевое отверстие, отдается сохранению сфинктерного аппарата прямой кишки и его функции. За длительный

период развития хирургии свищей прямой кишки был предложен целый ряд сфинктеросберегающих методик, многие из которых появились в последние 30 лет: использование дренирующей лигатуры [7], биопластических материалов наподобие фибринового клея [8], коллагеновых пробок [9], закрытие внутреннего отверстия лоскутом стенки прямой кишки [10], лигирование свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT) [11], лазерная коагуляция свища (FiLaCTM) [12], а также методика с применением инъекций стволовых клеток, полученных различными способами [13]. Эти способы лечения отличаются меньшим воздействием на функцию запирающего аппарата прямой кишки, хотя частота заживления свищей может существенно варьировать. На данный момент вопрос о том, какой из методов может обеспечить наибольшую радикальность при сохранении нормальной функции запирающего аппарата прямой кишки остается основным в выборе способа лечения прямокишечных свищей [14].

В систематическом анализе литературы Zahra A. и соавт. (2022), в котором были проанализированы результаты 10 исследований, сравнивающих эффективность лечения свищей заднего прохода различными методами за период с 2012 по 2021 гг., в которых применялись такие хирургические методы, как иссечение свища, использование дренирующей лигатуры, низведение лоскута стенки прямой кишки, перевязка свищевого хода в межсфинктерном пространстве, операция VAAFT, лазерная коагуляция свища, применение биопластических материалов. В результате авторы пришли к выводу, что ни один из методов невозможно выделить как наиболее эффективный, однако применение методики лигирования свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT) было связано с низким риском развития анальной инконтиненции после операции по сравнению с другими методиками [16]. По мнению авторов, для анализа результатов лечения свищей прямой кишки с применением биопластических материалов, фибринового клея, стволовых клеток, герметизирующего тампона, имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для определения, какой из перечисленных способов наиболее оптимальный. Традиционно в заключении говорится о необходимости проведения рандомизированных исследований, чтобы получить убедительные данные о преимуществах и недостатках каждого из подходов.

**Таблица 1.** Частота развития осложнений после различных сфинктеросберегающих методов лечения свищей прямой кишки [17]**Table 1.** Frequency of complications after various sphincter-preserving methods of treatment of anorectal fistulas [17]

	Число публикаций	Общее число пациентов	Частота и характер осложнений (%)
LIFT	12	806	Инфицирование раны (2%), боль (1,1%), кровотечение (0,7%)
VAAFT	9	710	Перианальный отек (2,4%), кровотечение (2,1%), боль (0,7%)
FiLaC™	11	683	Перианальный отек (4,2%), боль (1,9%), кровотечение (0,3%)
Низведение лоскута	5	467	Боль (6,2%), инфицирование раны (6,2%), кровотечение (1,2%)
Всего:	34	2666	Боль (1,4%), инфицирование раны (1,2%), кровотечение (1,1%)

**Таблица 2.** Частота развития рецидивов после различных сфинктеросберегающих методов лечения свищей прямой кишки [17]**Table 2.** Frequency of recurrence after various sphincter-preserving methods of treatment of anorectal fistulas [17]

	Число публикаций	Общее число пациентов	Частота рецидивов (%)
LIFT	17	1068	28,6%
VAAFT	11	773	22,3%
FiLaC™	13	851	43,9%
Низведение лоскута	12	848	25,9%
Всего:	49	3520	31,4%

В метаанализе Fuschillo G. и соавт. (2025) сравнивались исследования, оценивающие результаты использования таких методов, как LIFT, VAAFT, FiLaC™ и низведение лоскута стенки прямой кишки. Были включены сорок девять статей, 3520 пациентов [17]. Частота рецидивов составила 28,6% (3,8–75%) для LIFT, 22,3% (6,2–65,2) — для VAAFT, 43,9% (11,1–80) для FiLaC™ и 25,9% (4,7–100) — для низведения лоскута стенки кишки. Среднее время наблюдения составило 35,4 (6–80,4), 32,4 (6–48), 31,6 (6,3–60) и 42,4 (12–155) месяцев, соответственно. Ни один из пациентов, которым были применены методики VAAFT или FiLaC™, не сообщил об ухудшении функции держания. После метода LIFT и низведения лоскута частота нарушений функции запирающего аппарата прямой кишки составила 1,5% и 7,3%, соответственно, что, вероятно, было связано с использованием данных способов для лечения более сложных вариантов свищей. Серьезных осложнений не наблюдалось. Наиболее распространенными осложнениями были боль (1,4%), кровотечение (1,1%) и раневая инфекция (1,2%). В целом, частота незначительных осложнений составила 4,3% для LIFT, 7,2% — для VAAFT, 10,2% — для FiLaC™ и 6,2% — для низведения лоскута. Средняя частота рецидивов и осложнений в проанализированных статьях представлены в таблицах 1 и 2.

С начала 21-го века в медицину пришла эра клеточных технологий — ученые научились эффективно выделять и выращивать новые клетки определенной ткани. В связи с этим вырос интерес к стволовым клеткам, способным дифференцироваться в клетки любого типа, обладающими иммуномодулирующими свойствами и паракриным взаимодействием

с конкретными типами клеток в поврежденных тканях. В практической медицине их применение началось в области пластической хирургии, травматологии, регенеративной медицины, косметологии, в т.ч. для закрытия дефектов различных тканей. Далее применение стволовых или мезенхимальных стволовых клеток распространилось на другие области медицины. В колопроктологии их впервые стали использовать в 2005 году для лечения свищей при перианальной форме болезни Крона.

Мезенхимальные стволовые клетки были первоначально описаны как совокупность моноклеарных клеток, полученных из костного мозга, которые при культивировании *in vivo* приклеиваются к пластине с фибробластоподобной морфологией [18]. Жировая ткань (ЖТ), содержащая стволовые клетки, может быть получена путем щадящей и неинвазивной липосакции [19]. В жировой ткани содержатся не только стволовые клетки, но и различные субпопуляции клеток, принимающие участие в процессах регенерации: эндотелиальные клетки и их предшественники, гладкомышечные клетки, преадипоциты, перициты, фибробласты, тучные клетки, лейкоциты, эритроциты и другие [20]. Этот клеточный пул, получивший название стромально-васкулярная фракция (далее — СВФ, в зарубежной литературе используется термин Adipose Derived Regenerative Cells — ADRCs), является совокупностью всех ядросодержащих клеток жировой ткани, за исключением зрелых адипоцитов. Клетки стромально-васкулярной фракции (СВФ) и стволовые клетки, полученные из жировой ткани (ЖСК), содержащиеся в части стромально-васкулярной фракции, соответствуют большинству критериев Международного общества клеточной терапии

(International Society of Cell Therapy, ISCT) для мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [20].

В ISCT было предложено четыре параметра для определения МСК:

- МСК прикрепляются к диску в стандартных культурах;
- МСК дифференцируются в адипоциты, хондробласты и остеобласты;
- МСК экспрессируют CD73, CD90 и CD105;
- МСК не экспрессируют CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79, c-kit и человеческий лейкоцитарный антиген-DR.

Стромально-васкулярная фракция является богатым источником стволовых клеток, при этом ее можно легко получить из жировой ткани человека [21]. Как правило, каждый миллилитр жира содержит 300 000 клеток, из которых 1–3% представлены стволовыми клетками (3000–9000/мл) [22].

Как известно, наиболее изученными МСК являются те, которые присутствуют в пуповине (UC), костном мозге (BM) и в жировой ткани (AD), называемые в мировой литературе, соответственно, UC-MSC, BM-MSC и AD-MSC [23].

За последние несколько лет аутологичные клеточные материалы на основе СВФ были протестированы для лечения ряда патологических состояний, таких как рубцы [24], гемифациальная атрофия [25], реконструкция и увеличение груди [26, 28], заживление ран и терапия рака [27] и восстановление роста волос [28]. Наибольшая частота применения стволовых

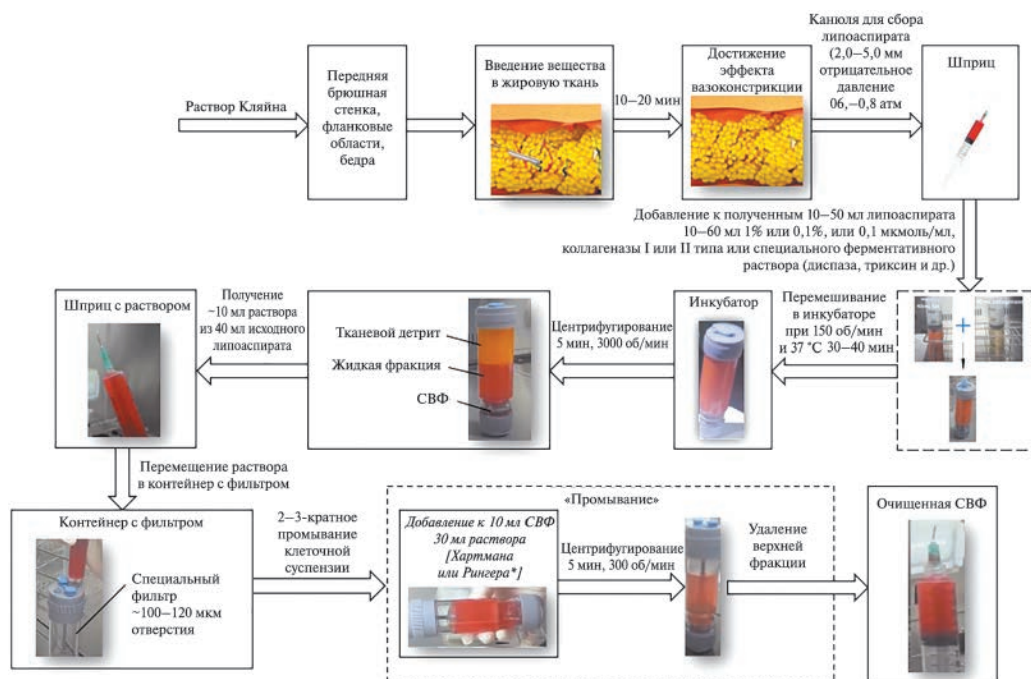
клеток до недавнего времени зафиксирована в реконструктивно-пластической и регенеративной медицине в аугментационных операциях и лечении больших раневых дефектов [19].

На сегодняшний день одной из серьезных проблем была доступность донорских тканей, а также способы выделения стволовых клеток из разных типов тканей, которые в ряде случаев требуют большого количества времени и реагентов для культивирования популяции клеток. Разработка способов выделения стволовых клеток из жировой ткани значительно упростила саму технологию их получения.

Научные исследования показали, что стромальные клетки жировой ткани при трансплантации как в составе липографта, так и в виде клеточного продукта реализуют универсальные регенераторные эффекты: неоангиогенез, стимуляцию раневого заживления, дифференцировку в клетки мезенхимального происхождения, модуляцию иммунного и воспалительного ответов, антисептическое действие [19]. В результате жировая ткань и продукты на ее основе, содержащие СВФ, стали рассматриваться как наиболее удобный инструмент регенеративной хирургии.

Впервые СВФ была выделена из липоаспирата при помощи фермента коллагеназы, расщепляющего адипоциты и соединительнотканые волокна внеклеточного матрикса, что позволило получить чистую клеточную суспензию (Рис. 1).

Однако трудоемкость и затратность ферментативного метода привели к поиску более простого,



**Рисунок 1.** Схема ферментативного выделения стромально-васкулярной фракции из липоаспирата [19]

**Figure 1.** Scheme of enzymatic isolation of stromal-vascular fraction from lipoaspirate [19]

**Таблица 3.** Сравнение методов получения мезенхимальных стволовых клеток [19]**Table 3.** Comparison of methods for obtaining mesenchymal stem cells [19]

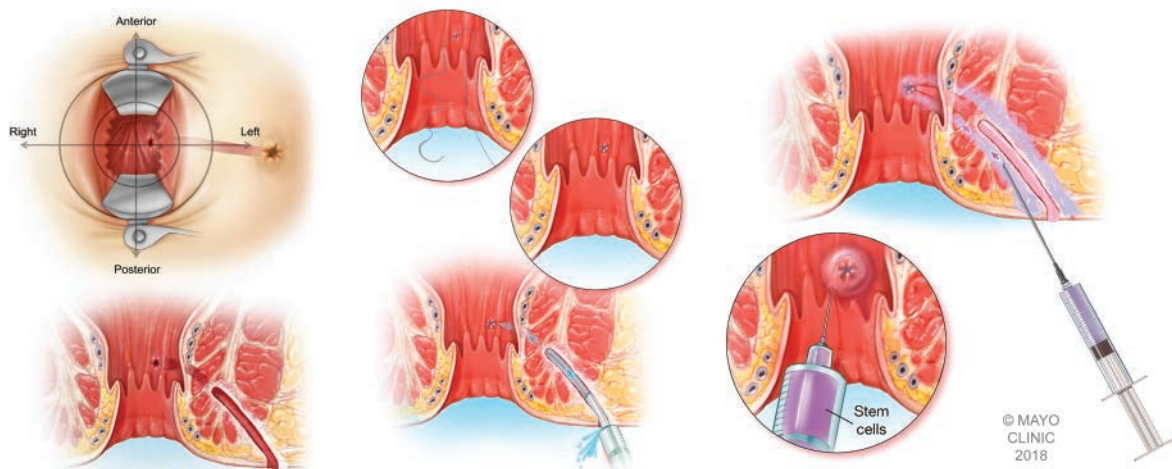
Метод выделения	Сравниваемые характеристики		
	Особенности	Преимущества	Недостатки
Фильтрация	Особым принципом работы является использование специальных фильтров, которые позволяют задерживать крупные частицы жировой ткани и пропускать СВФ	Высокое качество выделения из-за применения фильтров определенного размера. Полученная фракция СВФ освобождается от примесей и других компонентов жировой ткани	Возможное засорение фильтра, вызывающее потерю некоторого количества клеток СВФ
Центрифугирование	Основано на применении центробежной силы, которая приводит к разделению компонентов жировой ткани в зависимости от их плотности	Высокая эффективность выделения СВФ. Быстрое отделение СВФ от других компонентов жировой ткани. Возможность получения высокого выхода СВФ	Требуются специальные емкости или пробирки для проведения центрифугирования. Существует риск потери клеток СВФ при неправильной настройке режима работы центрифуги
Комбинированные методы	Сочетание нескольких методов выделения в одном устройстве позволяет повысить эффективность получения СВФ	Комбинация различных технических подходов позволяет достичь высокой эффективности выделения СВФ. Обеспечивает более полную очистку СВФ от примесей, загрязнений и других компонентов жировой ткани. Более эффективное разрушение жировых клеток и выделение СВФ за счет комбинации нескольких методов	Использование данных методов может требовать дополнительных этапов обработки, что может привести к увеличению общего времени процесса. Повышенные требования к проектированию устройств для оптимального сочетания нескольких методов

механического, способа дезагрегации жировой ткани, который может быть выполнен при помощи фильтрации, центрифугирования или в комбинации этих двух технологий (Табл. 3). В настоящее время основными способами выделения СВФ являются ферментативный и механический. Каждый из этих методов, в свою очередь, может быть лабораторным, полуавтоматическим и автоматическим [19].

Для лечения свищей заднего прохода методика с использованием мезенхимальных стволовых клеток еще до конца не разработана, также нет четких данных о частоте заживления свищей, рисках развития осложнений, связанных с данной методикой. В тоже время, имеющиеся на сегодняшний день данные

указывают на большие перспективы использования этой технологии.

При перианальной форме болезни Крона методика применяется в случаях, когда при выполнении традиционных хирургических вмешательств имеются высокие риски возникновения или усугубления недостаточности анального сфинктера, при условии отсутствия выраженной воспалительной активности в толстой кишке и гнойного процесса в параректальной клетчатке. В большинстве случаев методика используется при лечении сложных свищей, когда проведение радикального хирургического лечения связано с риском возникновения осложнений, а использование клеточных технологий предполагает

**Рисунок 2.** Стандартная схема операции с введением препарата, содержащего МСК [29]**Figure 2.** Standard surgical technique with MSC injection [29]

ускорение регенеративного процесса и возможность заживления свища без необходимости травмировать мышечные волокна анальных сфинктеров.

По стандартной методике (Рис. 2) вмешательства производится кюретаж свищевых ходов и его промывание физиологическим раствором или растворами антисептиков [29]. Внутреннее свищевое отверстие идентифицируется и ушивается Z-образным швом. Часть полученного препарата, содержащего стромально-вазкулярную фракцию, вводится подслизисто в область внутреннего свищевых отверстия, остальная часть в ткани по ходу свища и стенки хода. Существуют и другие модификации методики, когда инъекции жировой ткани проводятся не парафистулярно, а непосредственно в стенки свищевых ходов (при этом в область внутреннего отверстия инъекция осуществляется всегда) [30,31]. Также может различаться способ закрытия внутреннего свищевых отверстия — оно либо ушивается Z-образным швом, либо осуществляется его пластическое закрытие с помощью лоскута, либо использование инъекций компонентов жировой ткани сочетается с заполнением свищевых ходов биопластическим материалом (фибриновый клей, герметизирующий тампон) [31]. Необходимо отметить, что на данный момент нет ни одного исследования, которое бы сравнивало данные методики между собой по эффективности.

Терюшкова Ж.И. с соавт. располагают опытом использования МСК жировой ткани при лечении постлучевых осложнений — ректовагинальных свищей, язв прямой кишки и лучевого проктита [32]. Было показано, что аутологичные мезенхимальные стволовые клетки из липоаспирата способствуют заживлению свищей за счет уменьшения воспалительной реакции. При гистологическом исследовании отмечено восстановление тканей до структуры, близкой к нормальной. Эластометрия подтвердила эффективность лечения, показав снижение жесткости тканей с 90–100 кПа до 20–30 кПа. Методика липографтинга успешно применялась для лечения постлучевых язв и свищей, спустя не менее 6 месяцев после лучевой терапии, обеспечивая за счет многоэтапного использования практически 100% эффективность в заживлении язв и закрытии свищей.

Особый интерес представляет проведенное в 2012–2014 гг. в Лейденском университете двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности аллогенной терапии мезенхимальными стромальными клетками, полученными из костного мозга (bmMSC) у 21 пациента с рефрактерными периаанальными свищами на фоне болезни Крона. Пациенты были разделены на три когорты, отличающиеся по дозе bmMSC (Когорта 1 —  $1 \times 10^7$ , Когорта 2 —  $3 \times 10^7$ , Когорта 3 —  $9 \times 10^7$ ). Через 4 года после

лечения зафиксировано 100% клиническое заживление свищей в когорте 2 ( $n = 4$ ), 63% — в когорте 1 ( $n = 4$ ) и 43% — в когорте 3 ( $n = 5$ ); у остальных пациентов по данным МРТ свищевые ходы определялись, но отмечено значительное уменьшение их размеров. Осложнений, связанных с проведенным лечением, выявлено не было. Результаты проведенного исследования продемонстрировали безопасность и эффективность терапии bmMSC при периаанальных свищах на фоне болезни Крона в отдаленном периоде наблюдения.

В открытом одноцентровом исследовании I/II фазы, проведенном Garcia-Olmo D. и соавт., (2009), оценивалась безопасность и эффективность парафистулярной инъекции аллогенных bmMSC у 10 пациентов (8 мужчин, средний возраст  $27,4 \pm 12$  лет) с рефрактерными к стандартной терапии периаанальными свищами при болезни Крона [33]. Клинические показатели и биомаркеры отслеживались до 104-й недели, МРТ выполнялось на 24 и 104 неделе. Ремиссия определялась как полное закрытие свищей ( $< 2$  см скопления жидкости на МРТ), ответ на лечение — как  $\geq 50\%$  снижение экссудации. На 24 неделе ремиссия достигнута у 20%, ответ на лечение — у 70% пациентов. На 52 неделе эти показатели сохранялись. Однако к 104 неделе ремиссия наблюдалась лишь у 10% пациентов, ответ на лечение — у 20%. Статистически значимое улучшение отмечено по индексу активности периаанальных проявлений ( $p = 0,008$ ), индексу VanAsse ( $p = 0,008$ ) и качеству жизни ( $p = 0,001$ ). У трех пациентов наблюдались самокупирующиеся побочные эффекты, связанные с процедурой. Результаты указывают на потенциальную безопасность и умеренную эффективность терапии аллогенными bmMSC при лечении рефрактерных к стандартной терапии периаанальных свищей на фоне болезни Крона.

Также положительную характеристику методике дает Philandrianos C. и соавт. (2018). Авторы приводят клинический случай, в котором пациенту, страдающему болезнью Крона, с рецидивным свищом сначала выполнено дренирование хода с установкой сетона, далее, вторым этапом, произведен забор жировой ткани с подготовкой 2 компонентов — аутологичной стромально-вазкулярной фракции и «микржира». Полученный препарат, содержащий суммарно до 20 млн МСК, с помощью инъекции вводился по ходу свища. Через 12 недель у пациента наблюдалось полное клиническое заживление свища, подтвержденное отсутствием свищевых ходов на МРТ. Положительный эффект сохранялся в течение 48 недель, сопровождаясь улучшением состояния пациента и качества его жизни [34]. Представленный случай иллюстрирует потенциальную эффективность комбинированного применения аутологичной стромально-вазкулярной

фракции и трансплантации жировой ткани по типу «микрожира» в лечении рецидивного свища при болезни Крона.

В исследовании Herreros M. и соавт. (2019), в которое было включено 52 пациента, установлено, что использование стволовых клеток является безопасным и эффективным методом лечения сложных свищей [30]. Положительная динамика (заживление или улучшение) отмечена у 94,2% (49/52) пациентов, в среднем, через 6,5 недель после начала лечения. Полное излечение достигнуто у 46,2% (24/52) пациентов, в среднем, через 5,5 месяцев. Эффективность зависела от типа использованных клеток: применение СВФ показало эффективность в 45,1%, аутологичных МСК — в 33,3%, аллогенных МСК — в 58,3% ( $p = 0,5$ ). Средняя доза введенных клеток у излечившихся пациентов составила 41,1 млн, а у пациентов без эффекта — 54,1 млн. Анализ подгруппы из прослеженных более 8 недель 42 пациентов со свищами показал аналогичные результаты: 95,2% (40/42) пациентов продемонстрировали улучшение, а полное излечение достигнуто в 52,4% (22/42) наблюдениях. Эффективность клеток стромально-вазкуляриной фракции, мезенхимальных стволовых клеток аутологичной жировой ткани и аллогенных клеток составила 56,5%, 33,3% и 60%, соответственно ( $p = 0,42$ ). Доза клеток у излечившихся пациентов составляла 43,9 млн, а у пациентов с отрицательным результатом — 71,4 млн. Среди 18 пациентов с периаанальными свищами, связанными с болезнью Крона, положительная динамика наблюдалась у всех (100%), а полное излечение — у 55,5% (10/18) пациентов. В группе пациентов с криптогландулярными свищами эффективность лечения составила 50%, независимо от применяемой хирургической техники (кюретаж свищевого хода с закрытием внутреннего отверстия швами или методом низведения лоскута). У пациентов с ректовагинальными свищами (7 пациентов) наблюдалось улучшение у 85,7% (6/7), но полное излечение не было достигнуто ни в одном случае. Повторная инъекция клеток применялась у 3 пациентов со свищами и привела к полному заживлению во всех трех случаях, но не повлияла на частоту заживления ректовагинальных свищей. Дополнительное использование фибринового клея не оказало значительного влияния на результаты лечения. Через 1 год после вмешательства у 73% (38/52) пациентов рецидивов не наблюдалось. Анальная инконтиненция, имевшаяся у части пациентов до лечения, не усугубилась. Побочных эффектов от клеточной терапии не зафиксировано. Таким образом, результаты данного исследования лишены раз свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения вопросов — какой вариант препарата лучше аллогенный или

аутологичный, какова оптимальная дозировка вводимого клеточного материала, оптимальные показания для применения данной технологии, каким способом закрывать внутреннее отверстие свищевого хода?

По данным систематического обзора Buscaïl E. и соавт. (2021), в который включено 13 работ, посвященных применению МСК для лечения перианальных проявлений болезни Крона, в 5 исследованиях применялись только МСК, в остальных методика дополнялись другим малоинвазивным вариантом — в основном, введением фибринового клея [35]. В таблице 4 перечислены основные опубликованные исследования, в которых участвовало более 10 пациентов, которым вводили МСК *in situ*. Большинство пациентов одновременно получали антагонисты ФНО $\alpha$  и/или иммуносупрессоры. Анализ этих публикаций показывает значительные различия в дизайне исследования (одноцентровое или многоцентровое, контролируемое или нет), типе используемых клеток и препаратов (аутологичные, аллогенные), количестве вводимых клеток (от 1 до  $12 \times 10^7$ ), способе инъекции (внутристеночная и/или перифистульная, одна или несколько инъекций), сопутствующих процедурах (установка сетона, биологический клей, пробка), методах оценки эффективности лечения (только клинические, клинические и МРТ) и сроках наблюдения (от 4 до 48 недель), а также характере терапии болезни Крона. Тем не менее, следует отметить, что в исследованиях с ограниченным числом пациентов показатель полного излечения варьировался от 46 до 90%. В единственном контролируемом исследовании III фазы полное заживление свища фиксировалось значительно чаще по сравнению с группой плацебо. Кроме того, серьезные побочные эффекты, связанные с инъекцией МСК *in situ*, были редкими (от 0 до 33%). Основываясь на этих данных, можно сказать, что методика является безопасной и умеренно эффективной для лечения перианальных проявлений болезни Крона.

Estella Y. Huang и соавт. (2023) в своем исследовании использовали МСК для лечения 52 пациентов со сложными свищами прямой кишки, из которых у 34 (65,4%) имелась болезнь Крона [36]. Большинство из них ранее перенесли какие-либо вмешательства, такие как низведение лоскута или лигирование свища в межсфинктерном пространстве (LIFT). Места забора жира и техника обработки выбирались пластическими хирургами на основе наличия жировых отложений на туловище. При оценке эффективности лечения в 41 (80,4%) случае наблюдалось улучшение, а в 29 (64,4%) — клиническое закрытие всех свищевых отверстий. Частота рецидивов составила 40,4%, а частота осложнений — 15,4% (7 послеоперационных абсцессов, и 1 эпизод кровотечения)

**Таблица 4.** Основные опубликованные исследования, в которых проведено лечение с помощью инъекции МСК по поводу свищей на фоне болезни Крона [35]**Table 4.** Main published studies in which treatment with MSC injection was performed for fistulas associated with Crohn's disease [35]

Автор, год	Число пациентов	Тип вводимого препарата (дополнительные процедуры или группа сравнения)	Частота заживления (%)	Период прослеженности (недели)	Частота развития осложнений, n (%)
García-Olmo, 2009	49	Аутологичный, (+ фибриновый клей)	71%	48	–
Guadalajara, 2012	50	Аутологичный, (+ фибриновый клей)	58%	168	1 (2%)
Lee, 2013	43	Аутологичный, (+ фибриновый клей)	79%	–	–
De La Portilla, 2013	24	Аллогенный	56%	–	4 (16,5%)
Cho, 2015	43	Аутологичный	79%	96	–
Panes, 2016	212	Аллогенный	50%	24	18 (17%)
Panes, 2018	212	Аллогенный	56%	52	н.д.
Dietz, 2017	12	Аутологичный (+ plug)	83%	24	–
Diege, 2019	21	Аутологичная СВФ	76%	24	1 (5%)
Serrero, 2019	10	Аутологичная СВФ в сочетании с микрографтами жировой ткани	70% через 24 нед. и 80% через 48 нед.	48	3 (30%)
Herrerros, 2019	45	Аллогенный и аутологичная СВФ	46%	26	Нет
Zhou, 2020	22	Аутологичный (в сравнении с хирургическим методом изолированно)	90, 72 и 63% через 12, 24 и 48 нед., соответственно	48	Нет
Schwandner, 2021	12	Аллогенный	67%	56	4 (33%)

**Таблица 5.** Результаты лечения у пациентов со свищами на фоне болезни Крона и криптогландулярными свищами [36]**Table 5.** Treatment results in patients with fistulas due to Crohn's disease and cryptoglandular fistulas [36]

Сравниваемые показатели	Этиология свища		Уровень p
	Болезнь Крона (n = 34)	Криптогландулярные свищи (n = 18)	
Улучшение	27 (79,4%)	14/17 (82,4%)	0,99
Заживление	17 (50,0%)	12/17 (70,6%)	0,23
Рецидив	15 (44,1%)	6 (33,3%)	0,56
Наличие осложнений	6 (17,6%)	2 (11,1%)	0,70
Ухудшение функции держания	3/30 (10,0%)	2 (11,1%)	0,99

из зоны послеоперационной раны). Наиболее часто для забора липоасpirата использовалась передняя брюшная стенка (63%), в остальных случаях жировая ткань забиралась с нижних конечностей. Вероятно, в связи с малым объемом выборки статистически значимые различия не были достигнуты в отношении частоты заживления между пациентами со свищами на фоне болезни Крона и криптогландулярными свищами, а также между различными методами подготовки жира. Более того, частота заживления в группе пациентов с криптогландулярными свищами составляла 70,6%, а в группе со свищами на фоне болезни Крона — 50%. Это свидетельствует о целесообразности применения методики не только при свищах на фоне болезни Крона, но и при криптогландулярных свищах, что требует дальнейшего изучения (Табл. 5). В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы Herreros M. и соавт. (2012) оценивалась эффективность адипоцит-деривированных стволовых клеток в лечении сложных свищей прямой кишки. В исследовании участвовало 19 клиник, в которых 200 пациентов были рандомизированы в три группы: группа А получала 20 млн

адипоцит-деривированных стволовых клеток, группа В — 20 млн адипоцит-деривированных стволовых клеток + фибриновый клей, группа С — только фибриновый клей [37]. Перед применением стволовых клеток выполнялось хирургическое закрытие внутреннего свищевого отверстия путем его ушивания. Повторная доза (40 млн адипоцит-деривированных стволовых клеток) вводилась через 12 недель при отсутствии заживления. Через 6 месяцев (24–26 недель) показатели заживления были сопоставимы во всех группах (около 40%). Через 1 год заживление наблюдалось более чем у 50% пациентов в группах А и В, что незначительно превышало показатели группы С (37%). Однако анализ данных из университетской клиники La Paz показал значимо большую эффективность лечения в группе А, составившую 83,33%. В группе В — 72%, в группе С — 68%. Статистически значимых различий по частоте заживления между группами не обнаружено. Серьезных побочных эффектов не выявлено. В результате, исследование показало, что применение адипоцит-деривированных стволовых клеток, с или без фибринового клея, является безопасным методом лечения

сложных свищей, обеспечивающим достаточно высокую эффективность.

Исследование Garcia-Arranz M. и соавт. (2019) было инициировано после анализа недостатков предыдущего клинического испытания III фазы [38]. Авторы провели многоцентровое, рандомизированное и одноплоскостное исследование с участием 44 пациентов. Двадцать три пациента получили 100 миллионов МСК вместе с фибриновым клеем (группа А), а 21 пациент — только фибриновый клей (группа В). Показателем, свидетельствующим о заживлении свища, являлась полная эпителизация наружных свищевых отверстий. Пациенты, у которых свищевой ход не зажил через 16 недель, могли пройти повторное лечение. Оценка состояния пациентов проводилась на 1, 4, 16, 36 и 52 неделе, а также через 2 года после лечения. Результаты оценивались независимым экспертом, не знавшим о типе лечения. Через 16 недель частота заживления составила 30,4% в группе А и 42,8% — в группе В, а к 52 неделе данный показатель увеличился до 55,0% и 63,1%, соответственно. В конце исследования (через 2 года) частота заживления осталась на уровне 50,0% в группе А и снизилась до 26,3% — в группе В. В ходе работы была подтверждена безопасность методики с применением МСК, а также не было выявлено негативного влияния методики на функцию анального сфинктера. Кроме того, было установлено, что методика сочетающая применение аутологичных стволовых клеток с фибриновым клеем при лечении криптоглангулярных свищей демонстрирует устойчивые результаты в отдаленном периоде.

В исследовании Naldini G. и соавт. (2018) выполнялась оценка результатов лечения 19 пациентов со сложными транссфинктерными свищами, которым вводили стволовые клетки в область внутреннего отверстия и вдоль свищевого хода, при этом внутреннее свищевое отверстие закрывалось слизисто-мышечным лоскутом. Среднее время операции составило  $55,0 \pm 6,0$  минут (в диапазоне от 50 до 70 минут). Средний уровень баллов при оценке болевого синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы после операции составил  $2,0 \pm 1,4$  балла (в диапазоне от 0 до 4). Не было зафиксировано никаких интраоперационных трудностей, связанных с получением и использованием стромальных клеток. Также авторы не отмечали случаев послеоперационной лихорадки или гнойно-воспалительных осложнений, связанных с процедурой, эпизодов кровотечения из ран или нарушения функции держания. Зафиксировано лишь 3 случая образования незначительных гематом передней брюшной стенки в области забора жира, которые не требовали лечения, и 1 случай с образованием перианального абсцесса. Оценка состояния

пациентов проводилась, в среднем, через  $9,0 \pm 3,1$  месяцев (в диапазоне от 3 до 12 месяцев). Общая частота заживления составила 73,7%, что сопоставимо по эффективности с другими сфинктеросберегающими методиками [39].

В обзор литературы Eberspacher C. и соавт. (2022) было включено 10 работ по лечению криптоглангулярных свищей с использованием МСК. Частота заживления колебалась от 20 до 71%, в зависимости от исследования [31]. Это достаточно разнородные по методам лечения свищей работы, во многих из которых количество пациентов не превышало 30 (от 7 до 183). Только в двух были включены пациенты с экстрасфинктерными свищами. В 3-х работах введение МСК сопровождалось введением фибринового клея, в 7 исследованиях внутреннее отверстие ушивалось, при этом в 2-х из них выполнялась пластика внутреннего отверстия лоскутом, еще в одном внутреннее отверстие ушивалось двухрядным швом, также еще в 1-м исследовании в свищевой ход дополнительно вводился герметизирующий тампон. Частота послеоперационных осложнений варьировалась от 4,3% до 43%. Среди зафиксированных осложнений наиболее частыми являлись: перианальный абсцесс (1,72–20%), гематома в области места забора жировой ткани (6,7–18,9%), а также отмечены такие осложнения, как прокталгия, лихорадка, серома передней брюшной стенки. Полученные результаты достаточно неоднозначны из-за неоднородности данных, однако в исследованиях, где выполнялось закрытие внутреннего свищевого отверстия, частота заживления превышала 50%, а наилучшие результаты были получены при сочетании методики с низведением лоскута стенки прямой кишки. Эти данные диктуют необходимость проведения исследований, оценивающих влияние способа закрытия внутреннего свищевого отверстия на результаты лечения сложных свищей с применением клеточных технологий.

В проспективном когортном исследовании Schouten W. и соавт. (2021) во время операции, сопровождающейся пластикой внутреннего свищевого отверстия лоскутом стенки прямой кишки, также использовали стволовые клетки, полученные методом липоаспирации с последующим механическим фракционированием жировой ткани [40]. Полученный концентрат смешивался с обогащенной тромбоцитами плазмой и инъецировался в непосредственной близости от внутреннего отверстия свища, а также в толщу стенок свищевого хода. Основными критериями оценки эффективности являлись клиническое заживление свища и подтверждение полного закрытия свищевого хода по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной после операции. Все нежелательные явления, возникшие в послеоперационном

**Таблица 6.** Клинические исследования, посвященные применению мезенхимальных стволовых клеток при лечении криптоглангулярных свищей прямой кишки [31]**Table 6.** Clinical studies describing the use of mesenchymal stem cells in the treatment of cryptoglandular anorectal fistulas [31]

Автор	Количество пациентов	Тип свища	Сочетание методик	Частота заживления (%)	Характер и частота осложнений (%)
Garcia-Olmo	24	Сложные свищи	ФК	71%	Парапроктит (5,7%)
Herreros et al.	183	Криптоглангулярные трансфинктерные, экстрасфинктерные и интрасфинктерные	ФК	40–42%	Прокталгия (43%), боль (13,7%), парапроктит (13,1%), лихорадка (9,3%), потливость (6,6%)
Borowski et al.	7	Сложные криптоглангулярные	НЛ	57,1%	Воспаление раны (14,3%)
Naldini et al.	19	Сложные криптоглангулярные трансфинктерные	Кюретаж, закрытие внутреннего отверстия, в том числе НЛ	73,7%	Гематома места забора жира (15,8%), парапроктит (5,3%)
Garcia-Arranz et al.	44	Сложные криптоглангулярные	ФК и закрытие внутреннего отверстия	55,5%	Парапроктит (4,3%)
Dozois et al.	15	Трансфинктерные	Свищевой тампон (Plug)	20%	Экструзия свищевого тампона (6,7%), серома места забора жира (6,7%), парапроктит (20%), перианальный целлюлит (6,7%)
Topal et al.	10	Криптоглангулярные трансфинктерные, экстрасфинктерные и интрасфинктерные	Закрытие внутреннего отверстия	70%	Гематома (20%), парапроктит (20%)
Zhang et al.	24	Сложные криптоглангулярные	ДЛ первым этапом, закрытие наружного отверстия	54,55%	Лихорадка, перианальная боль (27,7%)
Ascanelli et al.	116	Сложные криптоглангулярные	Частичное закрытие внутреннего отверстия	63,8%	Гематома места забора жира (18,9%), парапроктит (1,72%), обострение геморроя (18,9%)
Maciel Gutierrez et al.	20	Сложные криптоглангулярные	ДЛ первым этапом, закрытие внутреннего отверстия	69%	Парапроктит (15%)

Примечание: ФК — фибриновый клей; НЛ — низведение лоскута; ДЛ — дренирующая лигатура

периоде, тщательно документировались. Результаты исследования, в которое было включено 45 пациентов (29 мужчин, медиана возраста 44 года, диапазон 36–53 года) с криптоглангулярными трансфинктерными свищами показали высокую эффективность использованного метода. Первичное заживление свища было достигнуто у 84% пациентов (38 из 45). В одном случае (2,2%) отмечен рецидив свища, что в конечном итоге снизило долгосрочный показатель успешного лечения до 82%. Данные МРТ, полученные у 37 пациентов, подтвердили полное закрытие свищевого хода у 89,2% обследованных (33 из 37). У остальных пациентов свищевой ход был практически полностью облитерирован, без признаков клинического рецидива в отдаленном послеоперационном периоде. Побочные эффекты в послеоперационном периоде были минимальными и включали один случай тромбоза легочной артерии и два случая кровотечения в области лоскута, потребовавшие хирургической остановки.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что добавление аутологичных

стволовых клеток к стандартной хирургической методике низведения лоскута является безопасным методом, который может способствовать улучшению результатов лечения пациентов со сложными криптоглангулярными свищами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что лечение сложных свищей заднего прохода представляет значительные трудности из-за риска повреждения анальных сфинктеров и высокой частоты рецидивов заболевания, а также отсутствия единых стандартов лечения, дифференцированный подход к выбору оперативного вмешательства в зависимости от типа и сложности свища позволяет провести хирургическую коррекцию с минимальным количеством осложнений. Появление новых технологий, способных влиять на регенеративный процесс, наряду с применением сфинктеросберегающих вмешательств, несомненно, позволит повысить показатель частоты заживления при низких рисках развития

анальной инконтиненции, особенно у пациентов со сложными свищами прямой кишки. В ходе обсуждения целесообразности применения мезенхимальных стволовых клеток в лечении криптоглангулярных свищей клиницисты не пришли к единому мнению. В настоящее время нет четких данных относительно возможности улучшения результатов лечения при использовании клеточных технологий по сравнению с традиционными методиками. Особенно следует подчеркнуть отсутствие стандартов в отношении обработки свищевого хода и оптимального способа закрытия внутреннего отверстия. В литературных источниках нет данных о том, какой вариант обработки жировой ткани лучше применять (изолированное гомогенизирование, гомогенизирование с последующим центрифугированием или отмывание жировой ткани с последующей фильтрацией), куда осуществлять введение полученного препарата — в ткани по ходу свища, в область внутреннего свищевого отверстия, в стенки свищевого хода или в просвет свищевого хода. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания клинических исходов, разработки методологических стандартов и оптимизации подходов к лечению сложных криптоглангулярных свищей с использованием стволовых клеток жировой ткани.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Кузина Е.А., Костарев И.В.

Сбор и обработка материалов: Кузина Е.А.

Написание текста: Кузина Е.А., Костарев И.В.

Редактирование: Костарев И.В., Омарова М.М., Мудров А.А., Титов А.Ю., Обухов В.К.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Elizaveta A. Kuzina, Ivan V. Kostarev

Collection and processing of the material: Elizaveta A. Kuzina

Text writing: Elizaveta A. Kuzina, Ivan V. Kostarev

Editing: Ivan V. Kostarev, Mariyam M. Omarova, Andrey A. Mudrov, Alexander Y. Titov, Viktor K. Obukhov

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Кузина Елизавета Александровна — аспирант ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 009-006-4274-6654

Омарова Мариям Магомедовна — к.м.н., врач-колопроктолог отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-7329-7878

Мудров Андрей Анатольевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; профессор кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-1207-5988

Титов Александр Юрьевич — д.м.н., руководитель отделения общей и реконструктивной колопроктологии, НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-1636-8075

Обухов Виктор Константинович — к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0009-0007-7100-2889

Костарев Иван Васильевич — д.м.н., руководитель отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; профессор кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-1778-0571

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Elizaveta A. Kuzina — 009-006-4274-6654

Mariyam M. Omarova — 0000-0001-7329-7878

Andrey A. Mudrov — 0000-0002-1207-5988

Alexander Y. Titov — 0000-0002-1636-8075

Viktor K. Obukhov — 0009-0007-7100-2889

Ivan V. Kostarev — 0000-0002-1778-0571

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ji L, Zhang Y, Xu L, et al. Advances in the Treatment of Anal Fistula: A Mini-Review of Recent Five-Year Clinical Studies. *Front Surg.* 2021; Feb 11;7:586891. doi: [10.3389/fsurg.2020.586891](https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.586891)
- Tantiphachiva K, Sahakitrungruang C, Pattanaarun J, et al. Effects of preoperative endoanal ultrasound on functional outcome after anal fistula surgery. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019; Vol. 6 (1). P. 000279. doi: [10.1136/bmjgast-2019-000279](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000279)
- Wang D, Yang G, Qiu J, et al. Risk factors for anal fistula: a case-control study. *Tech Coloproctol.* 2014; Jul;18(7):635–9.
- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg.* 1976;63(1):1–12. doi: [10.1002/bjs.1800630102](https://doi.org/10.1002/bjs.1800630102)

- Steele SR, Kumar R, Feingold DL, et al. Standards practice task force of the american society of colon and rectal surgeons. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(12):1465–74. doi: [10.1097/DCR.0b013e31823122b3](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31823122b3)
- Fazio VW. Complex anal fistulae. *Gastroenterol Clin North Am.* 1987;16(1):93–114. doi: [10.1016/S0889-8553\(21\)00483-0](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(21)00483-0)
- Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA, et al. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg.* 1991;78(10):1159–1161. doi: [10.1002/bjs.1800781004](https://doi.org/10.1002/bjs.1800781004)
- Sentovich SM. Fibrin glue for anal fistulas. *Dis Colon Rectum.*

- 2003;46(4):498–502. doi: [10.1007/s10350-004-6589-y](https://doi.org/10.1007/s10350-004-6589-y)
9. Garg P, Song J, Bhatia A, et al. The efficacy of anal fistula plug in fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2010;12(10):965–970. doi: [10.1111/j.1463-1318.2009.01933](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01933)
10. Ortiz H, Marzo J. Endorectal flap advancement repair and fistulectomy for high trans-sphincteric and suprasphincteric fistulas. *Br J Surg.* 2000;87(12):1680–1683. doi: [10.1046/j.1365-2168.2000.01582](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01582)
11. Bleier JIS, Moloo H, Goldberg SM. Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(1):43–46. doi: [10.1007/DCR.0b013e3181bb869f](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181bb869f)
12. Elfeki H, Shalaby M, Emile SH, et al. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of fistula laser closure. *Tech Coloproctol.* 2020;24(4):265–274. doi: [10.1007/s10151-020-02165-1](https://doi.org/10.1007/s10151-020-02165-1)
13. 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)
14. Костарев И.В. Сфинктеросберегающее лечение сложных свищей прямой кишки: дис. на соискание доктора мед. наук: 14.01.1. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва. 2019; 371 с. / Kostarev I.V. Sphincter-preserving treatment of complex anal fistulas: dis. for the degree of Doctor of Medical Sciences: 14.01.1. A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Proctology, Moscow. 2019; 371 p. (in Russ.).
15. Bhat S, Xu W, Varghese C, et al. Efficacy of different surgical treatments for management of anal fistula: a network meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2023; Oct; 27(10):827–845. doi: [10.1007/s10151-023-02845-8](https://doi.org/10.1007/s10151-023-02845-8)
16. Zahra A, Malla J, Selvaraj R, et al. A Comparison of Different Surgical Treatments for Complex Anal Fistula: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(8):e28289. doi: [10.7759/cureus.28289](https://doi.org/10.7759/cureus.28289)
17. Fuschillo G, Pata F, D'Ambrosio M, et al. Failure rates and complications of four sphincter-sparing techniques for the treatment of fistula-in-ano: a systematic review and network meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2025;29(1):116. doi: [10.1007/s10151-025-03152-0](https://doi.org/10.1007/s10151-025-03152-0)
18. Ababaikere MM, Wen H, Huang HG, et al. Randomized controlled trial of minimally invasive surgery using a cellular dermal matrix for complex anorectal fistula. *World J Gastroenterol.* 2010;16(26):3279–86. doi: [10.3748/wjg.v16.i26.3279](https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i26.3279)
19. Еремин И.И., Васильев В.С., Гурба М.А., и соавт. Методы выделения стромально-вазкулярной фракции жировой ткани. Литературный обзор. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2023;4(2):68–75. doi: [10.17116/plast.hirurgia202304268](https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304268) / Eremin I.I., Vasiliev V.S., Gurba M.A., et al. Methods for isolating the stromal-vascular fraction of adipose tissue. Literature review. *Plastic surgery and aesthetic medicine.* 2023;4(2):68–75. (in Russ.). doi: [10.17116/plast.hirurgia202304268](https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304268)
20. Donnenberg AD. Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue. *Cytometry A.* 2010;77(1):22–30.
21. Gentile P, De Angelis B, Pasin M, et al. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: Basic and clinical evaluation for cell-based therapies in patients with scars on the face. *J Craniofac Surg.* 2014;25:267–272.
22. Gentile P, Piccinno MS, Calabrese C. Characteristics and Potentiality of Human Adipose-Derived Stem Cells (hASCs) Obtained from Enzymatic Digestion of Fat Graft. *Cells.* 2019;8:282.
23. Hass R, Kasper C, Bohm, S, et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun. Signal.* 2011;9:12.
24. Cervelli V, Bocchini I, Di Pasquali C, et al. P.R.L. platelet rich lipotransfert: Our experience and current state of art in the combined use of fat and PRP. *BioMed Res Int.* 2013; 434191.
25. Cervelli V, Gentile P. Use of cell fat mixed with platelet gel in progressive hemifacial atrophy. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33:22–27.
26. Turner A, Abu-Ghname A, Davis MJ, et al. Fat grafting in breast reconstruction. *Semin Plast Surg.* 2020;34:17–23.
27. Gentile P, Garcovich S. Concise Review: Adipose-Derived Stem Cells (ASCs) and Adipocyte-Secreted Exosomal microRNA (A-SE-miR) Modulate Cancer Growth and promote Wound Repair. *J Clin Med.* 2019;8:855.
28. Davis MJ, Perdanasari AT, Abu-Ghname A, et al. Application of Fat Grafting in Cosmetic Breast Surgery. *Semin Plast Surg.* 2020;34:24–29.
29. Georgiev-Hristov T, Guadalajara H, Herreros M, et al. A Step-By-Step Surgical Protocol for the Treatment of Perianal Fistula with Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *J Gastrointest Surg.* 2018; Nov;22(11):2003–2012. doi: [10.1007/s11605-018-3895-6](https://doi.org/10.1007/s11605-018-3895-6)
30. Herreros M, Garcia-Olmo D, Guadalajara H, et al. Stem Cell Therapy: A Compassionate Use Program in Perianal Fistula. *Stem Cells Int.* 2019 May 5; 6:132340. doi: [10.1155/2019/6132340](https://doi.org/10.1155/2019/6132340)
31. Eberspacher C, Mascagni D, Ferent IC, et al. Mesenchymal Stem Cells for Cryptoglandular Anal Fistula. *Current State of Art Front Surg.* 2022;9:815504. doi: [10.3389/fsurg.2022.815504](https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.815504)
32. Терюшкова Ж.И., Васильев С.А., Тимербулатов В.М., и соавт. Липофилинг и возможности его применения для лечения постлучевых повреждений прямой кишки. *Московский хирургический журнал.* 2021;(2):55–61. doi: [10.17238/issn2072-3180.2021.2.55-61](https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2021.2.55-61) / Teryushkova Zh.I., Vasiliev S.A., Timerbulatov V.M., et al. Lipofilling and the possibilities of its use for the treatment of post-radiation injuries to the rectum. *Moscow surgical journal.* 2021;(2):55–61. (in Russ.). doi: [10.17238/issn2072-3180.2021.2.55-61](https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2021.2.55-61)
33. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascuali, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:79–86.
34. Philandrianos C, Serrero M, Grimaud F, et al. First clinical case report of local microinjection of autologous fat and adipose-derived stromal vascular fraction for perianal fistula in Crohn's disease. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):4. doi: [10.1186/s13287-017-0736-6](https://doi.org/10.1186/s13287-017-0736-6)
35. Buscaïl E, Le Cosquer G, Gross F, et al. Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease: Rationale, Clinical Results and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9967. doi: [10.3390/ijms22189967](https://doi.org/10.3390/ijms22189967)
36. Huang EY, Zhao B, Llaneras J, et al. Autologous Fat Grafting: an Emerging Treatment Option for Complex Anal Fistulas. *J Gastrointest Surg.* 2023 Jul;27(7):1445–1453. doi: [10.1007/s11605-023-05719-4](https://doi.org/10.1007/s11605-023-05719-4)
37. Herreros M, Garcia-Arranz M, FATT Collaborative Group. 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):762–72. doi: [10.1097/DCR.0b013e318255364a](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318255364a)
38. 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](https://doi.org/10.1002/sctm.19-0271)
39. Naldini G, Sturiale A, Fabiani B, et al. Micro-fragmented adipose tissue injection for the treatment of complex anal fistula: a pilot study accessing safety and feasibility. *Tech Coloproctol.* 2018;22(2):107–113. doi: [10.1007/s10151-018-1755-8](https://doi.org/10.1007/s10151-018-1755-8)
40. Schouten WR, Arkenbosch JHC, van der Woude CJ, et al. Efficacy and safety of autologous adipose-derived stromal vascular fraction enriched with platelet-rich plasma in flap repair of transsphincteric cryptoglandular fistulas. *Tech Coloproctol.* 2021;25(12):1301–1309. doi: [10.1007/s10151-021-02524-6](https://doi.org/10.1007/s10151-021-02524-6)