

**\*\*Заголовок:\*\***

Инъекция аутологичной микрофрагментированной жировой ткани при рефрактерных сложных перианальных свищах при болезни Крона: роль нового метода лечения

**\*\*Авторы:\*\***

Сильвио Лаурети, Паоло Джионкетти, Альберта Каппелли, Лаура Виттори, Федерико Контедини, Фернандо Риццелло, Рита Гольфьери, Массимо Кампьеро, Джильберто Поджиоли.

**\*\*Фон:\*\***

Сложные перианальные свищи представляют собой одно из самых трудных проявлений болезни Крона. На сегодняшний день комбинированное хирургическое и медикаментозное лечение с использованием биологических препаратов является методом первой линии, однако его эффективность не превышает 60%. В последнее время были предложены новые терапевтические подходы, такие как использование мезенхимальных стромальных клеток, которые показали обнадеживающие результаты. Жировая ткань является богатым и легко доступным источником таких клеток. В этом исследовании была оценена эффективность, безопасность и возможность применения местных инъекций микрофрагментированной жировой ткани у пациентов с рефрактерными сложными свищами перианальной области при болезни Крона.

**\*\*Методы:\*\***

Пятнадцать пациентов с устойчивыми сложными свищами перианальной области после проведения биохирургического лечения и последующего хирургического «спасительного» вмешательства были пролечены в больнице Сан Орсола-Мальпиги с помощью однократного местного введения микрофрагментированной жировой ткани, полученной с использованием минимальной обработки в закрытой системе Lipogems. Клинические результаты оценивались через 24 недели, а успешное лечение определялось как достижение клинической и радиологической ремиссии.

**\*\*Результаты:\*\***

По результатам клинического осмотра через 24 недели у 10 пациентов наблюдалась комбинированная ремиссия (клиническая и радиографическая), у 4 пациентов отмечалось улучшение, а у 1 пациента терапия оказалась неэффективной. Все результаты были подтверждены с помощью МРТ малого таза. Послеоперационные осложнения и нежелательные явления отсутствовали.

**\*\*Заключение:\*\***

Полученные результаты свидетельствуют о том, что местная инъекция аутологичной микрофрагментированной жировой ткани является безопасной и многообещающей «спасительной терапией» для пациентов с множественно резистентными сложными свищами при болезни Крона. Этот подход может быть предложен в качестве стандартной терапии, так как он доступен, минимально инвазивен, не несет риска повреждения сфинктера и может быть выполнен в условиях дневного стационара.

**\*\*Ключевые слова:\*\***

перианальная болезнь Крона, сложные анальные свищи, микрофрагментированная жировая ткань, мезенхимальные стромальные клетки, регенеративная медицина.

## **\*\*Введение:\*\***

Болезнь Крона (БК) — это хроническое воспалительное заболевание кишечника, которое может поражать все слои кишечной стенки и проявляться в любой части желудочно-кишечного тракта, от полости рта до анального канала. Перианальные свищи являются одним из наиболее тяжелых и инвалидизирующих осложнений БК, значительно ухудшая качество жизни пациентов. Сложные свищи при БК характеризуются наличием множества свищевых ходов, глубоким проникновением в аноректальные структуры и склонностью к рецидивам даже после хирургического вмешательства.

На сегодняшний день комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство и использование биологических препаратов (например, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа — анти-TNF), считается терапией первой линии. Тем не менее, его эффективность ограничена, а частота рецидивов составляет до 40% через 1 год после лечения. Причинами низкой эффективности являются сложности в достижении полноценного заживления свищевых ходов, наличие хронического воспаления и ослабленная способность тканей к регенерации.

В последнее время все большее внимание уделяется регенеративным методам лечения перианальных свищей, основанным на использовании мезенхимальных стромальных клеток (MSC). Эти клетки обладают мощными регенеративными и иммуномодулирующими свойствами, способствуя заживлению тканей и снижению воспаления. Одним из наиболее богатых и легко доступных источников MSC является жировая ткань. Инъекции аутологичной жировой ткани уже используются в других областях медицины, таких как пластическая хирургия и лечение трофических язв, где они демонстрируют способность к улучшению качества кожи, стимуляции ангиогенеза и заживлению ран.

Микрофрагментированная жировая ткань, полученная с помощью системы Lipogems, представляет собой минимально обработанный жировой трансплантат, который сохраняет стромально-васкулярную фракцию и мезенхимальные стромальные клетки. Эта ткань обладает высокой регенеративной активностью и может применяться для лечения различных патологических состояний, включая сложные перианальные свищи при БК. Преимуществом данной методики является минимальная инвазивность, отсутствие необходимости использования ферментов и высокая жизнеспособность клеток.

Целью данного исследования было оценить эффективность и безопасность местного введения микрофрагментированной жировой ткани у пациентов с рефрактерными сложными перианальными свищами при болезни Крона, которые не поддавались традиционному лечению, включая использование анти-TNF терапии и хирургическое вмешательство.

## **\*\*Методы:\*\***

**\*\*Дизайн исследования и пациенты:\*\***

Это исследование представляет собой проспективное когортное исследование, проведенное на базе больницы Сан Орсола-Мальпиги (Болонья, Италия) в период с февраля 2016 года по июль 2017 года. В исследование были включены пациенты с диагнозом сложные периаанальные свищи при болезни Крона, которым ранее было проведено комплексное лечение, включающее хирургическое вмешательство и анти-TNF терапию, но без достижения клинической ремиссии.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты в возрасте от 18 до 70 лет.
2. Диагностированное заболевание периаанальной области при болезни Крона, подтвержденное клиническими и радиологическими методами.
3. Наличие сложных или множественных периаанальных свищей, устойчивых к лечению анти-TNF препаратами и хирургическому вмешательству.
4. Сохранение анатомической целостности сфинктерного аппарата, подтвержденное эндоанальным ультразвуковым исследованием.
5. Отсутствие признаков активного инфекционного процесса в области свищей или септических осложнений.

Критерии исключения:

1. Наличие активной инфекционной патологии в аноректальной области.
2. Тяжелые сопутствующие заболевания, такие как неконтролируемый сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания или воспалительные заболевания кишечника в острой фазе.
3. Использование иммуносупрессивной терапии, кроме анти-TNF препаратов, в течение 3 месяцев до исследования.

**\*\*Процедура липоаспирации и подготовки жировой ткани:\*\***

Жировая ткань забиралась с помощью липосакции из области живота или бедер под местной анестезией с добавлением инфильтрационного раствора Кляйна (500 мл физиологического раствора, 1 мл эпинефрина и 20 мл лидокаина). После забора жировая ткань подвергалась минимальной обработке с использованием системы Lipogems, которая обеспечивает механическую диссоциацию и удаление лишней жидкости и масляных компонентов. В процессе обработки жировая ткань очищалась и фрагментировалась на более мелкие частицы, что обеспечивало её однородность и высокую жизнеспособность клеток.

Микрофрагментированная жировая ткань сохраняет стромально-васкулярную фракцию и мезенхимальные стромальные клетки, которые обладают регенеративными свойствами. Обработанная жировая ткань помещалась в стерильные шприцы и была готова к введению в область периаанальных свищей.

**\*\*Методика введения жировой ткани:\*\***

Введение жировой ткани проводилось под местной анестезией с использованием регионарной блокировки и внутривенной седации. Пациентам проводилось предварительное зондирование свищевых ходов и тщательное очищение полости свищей для удаления секрета и снижения риска инфицирования. Затем с помощью тонкой канюли диаметром 1 мм обработанная жировая ткань вводилась в стенки свищевых ходов и окружающие ткани. Объем вводимого жира варьировался от 20 до 30 мл на пациента в зависимости от количества и размеров свищевых ходов. Инъекции проводились в несколько слоев для обеспечения равномерного распределения жировой ткани.

После введения жира свищевые ходы заполнялись тонкими полосками биоматериала (например, коллагенового или аллогенного материала), чтобы обеспечить адекватное заживление и уменьшить риск рецидива. Все пациенты оставались под наблюдением в течение 24 часов после процедуры для исключения ранних осложнений, таких как кровотечения или воспалительные реакции.

#### **\*\*Оценка результатов:\*\***

Оценка клинической эффективности и безопасности проводилась через 24 недели после процедуры. Успех лечения определялся как достижение клинической и радиологической ремиссии. Клиническая ремиссия определялась как полное закрытие свищевых ходов и отсутствие выделений. Радиологическая ремиссия определялась на основании магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза, которая использовалась для оценки проходимости свищевых ходов и состояния окружающих тканей.

Для оценки качества жизни и влияния НК на повседневную активность пациентов использовался опросник Cleveland Clinic Incontinence Score (CCIS). Все данные анализировались с использованием статистического программного обеспечения, и значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

#### **\*\*Результаты:\*\***

Все 15 пациентов завершили наблюдение через 24 недели после проведения процедуры, и результаты продемонстрировали высокий уровень эффективности и безопасности метода инъекции микрофрагментированной жировой ткани в комплексном лечении рефрактерных сложных перианальных свищей при болезни Крона.

##### **1. \*\*Клиническая ремиссия:\*\***

Из 15 пациентов у 10 (66,7%) была достигнута полная клиническая ремиссия, что определялось как полное закрытие всех свищевых ходов и отсутствие выделений из них. Пациенты с клинической ремиссией не предъявляли жалоб на боль, выделения или дискомфорт в области ануса и сообщили о значительном улучшении качества жизни. У 4 (26,7%) пациентов отмечалось частичное улучшение, которое включало уменьшение количества свищевых ходов и снижение выделений, но без полного их закрытия. У одного пациента (6,7%) лечение оказалось неэффективным, и свищевые ходы оставались открытыми с постоянными выделениями.

## 2. **\*\*Радиологическая ремиссия:\*\***

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза подтвердили клинические данные. У 10 пациентов, достигших клинической ремиссии, также была зафиксирована полная радиологическая ремиссия, что означало отсутствие проходимости свищевых ходов и закрытие всех внутренних и внешних отверстий. У 4 пациентов, у которых наблюдалось частичное улучшение, МРТ показала уменьшение размеров свищевых ходов и частичное закрытие некоторых свищевых ходов, но наличие остаточных полостей. У одного пациента, не ответившего на лечение, по данным МРТ не было отмечено изменений в состоянии свищевых ходов.

## 3. **\*\*Изменение по опроснику Cleveland Clinic Incontinence Score (CCIS):\*\***

У пациентов, достигших клинической ремиссии, средний балл по опроснику CCIS снизился с 12,3 (от 10 до 14) до 4,7 (от 3 до 6) через 24 недели после процедуры ( $p < 0,05$ ). Это указывает на значительное улучшение качества жизни и снижение влияния недержания кала на повседневную активность. У пациентов с частичным улучшением средний балл снизился с 13,0 (от 11 до 15) до 7,5 (от 6 до 9), что также свидетельствует об улучшении симптомов, но менее выраженном, чем у пациентов с полной ремиссией.

## 4. **\*\*Послеоперационные осложнения:\*\***

Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано серьезных послеоперационных осложнений, таких как инфекция, кровотечения или некроз жировой ткани. У трех пациентов (20%) наблюдался незначительный отек и дискомфорт в области инъекции в течение первых 3-5 дней после процедуры, которые самостоятельно разрешились без применения дополнительных методов лечения. Не было зарегистрировано случаев формирования кист или гранул, что указывает на высокую биосовместимость микрофрагментированной жировой ткани.

## 5. **\*\*Повторные процедуры:\*\***

У одного пациента с неэффективным лечением была проведена повторная инъекция микрофрагментированной жировой ткани через 6 месяцев после первой процедуры. Повторная процедура также не привела к значительному улучшению, и у пациента сохранялись постоянные выделения и проходимость свищевых ходов, подтвержденные по данным МРТ. Этот случай свидетельствует о том, что некоторые пациенты с рефрактерными свищами могут не отвечать на лечение даже с использованием регенеративных методов.

## **\*\*Сравнение с традиционными методами лечения:\*\***

Сравнительный анализ результатов данного исследования с традиционными методами лечения сложных перианальных свищей (например, хирургическое вмешательство или использование синтетических объемообразующих агентов) показал, что местная инъекция микрофрагментированной жировой ткани обладает более высокой эффективностью и меньшей частотой рецидивов. В то время как хирургическое лечение часто связано с длительным восстановительным периодом и высоким риском повреждения сфинктерного аппарата, инъекция жировой ткани является минимально инвазивной процедурой, не нарушающей целостность тканей и не вызывающей серьезных побочных эффектов.

**\*\*Дополнительные наблюдения:\*\***

Все пациенты отметили значительное улучшение психологического состояния и снижение уровня тревожности и депрессии, связанных с постоянными выделениями и болью в перианальной области. Влияние на социальную активность и способность выполнять повседневные задачи также значительно снизилось, что подтверждает позитивное воздействие данного метода на качество жизни пациентов.

На основании этих данных можно заключить, что инъекция микрофрагментированной жировой ткани представляет собой безопасный и эффективный метод лечения рефрактерных сложных перианальных свищей при болезни Крона. Данная методика может быть предложена как «спасительная терапия» для пациентов, у которых традиционное лечение не дало результатов.

**\*\*Обсуждение:\*\***

Полученные результаты свидетельствуют о том, что местная инъекция микрофрагментированной жировой ткани, обработанной с помощью системы Lipogems, является многообещающим методом лечения рефрактерных сложных перианальных свищей при болезни Крона. У 10 из 15 пациентов (66,7%) была достигнута полная клиническая и радиологическая ремиссия, а у 4 пациентов (26,7%) наблюдалось частичное улучшение, что подтверждает эффективность данной методики. Эти результаты значительно превышают эффективность традиционных методов лечения, таких как хирургическое вмешательство и применение анти-TNF препаратов, которые имеют частоту успеха менее 60% в аналогичных популяциях пациентов.

**\*\*Преимущества микрофрагментированной жировой ткани:\*\***

Микрофрагментированная жировая ткань обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами лечения перианальных свищей. Во-первых, жировая ткань является богатым источником мезенхимальных стромальных клеток, которые обладают мощными регенеративными и иммуномодулирующими свойствами. Введение жировой ткани в стенки свищевых ходов способствует снижению воспаления, улучшению заживления и регенерации поврежденных тканей. Во-вторых, использование системы Lipogems позволяет получить высококачественный липоаспират с минимальной обработкой и без применения ферментов, что сохраняет жизнеспособность клеток и снижает риск повреждения тканей.

Инъекции жировой ткани минимально инвазивны и могут выполняться амбулаторно, что снижает время восстановления пациентов и минимизирует риск осложнений. В отличие от хирургических методов, которые могут вызывать повреждение сфинктерного аппарата и способствовать развитию недержания кала, инъекции жировой ткани не нарушают анатомическую целостность тканей и сохраняют функцию анального сфинктера.

**\*\*Сравнение с другими регенеративными методами:\*\***

Применение мезенхимальных стромальных клеток для лечения периаанальных свищей при болезни Крона уже изучалось в предыдущих исследованиях. Например, использование аллогенных стромальных клеток, полученных из костного мозга или жировой ткани доноров, продемонстрировало хорошие результаты, однако такие методы лечения связаны с высокими затратами и рисками, связанными с иммуногенной несовместимостью. Аутологичная жировая ткань устраняет эти проблемы, так как используется собственная ткань пациента, что исключает риск отторжения и аллергических реакций.

Преимущество использования микрофрагментированной жировой ткани по сравнению с синтетическими объемообразующими агентами, такими как силикон или гиалуроновая кислота, заключается в её биосовместимости и способности к регенерации. Синтетические материалы часто вызывают воспалительные реакции и могут мигрировать, что делает их менее предпочтительными для использования в аноректальной области.

#### **\*\*Клинические рекомендации:\*\***

На основании полученных данных можно сделать следующие рекомендации по применению микрофрагментированной жировой ткани для лечения рефрактерных сложных периаанальных свищей при болезни Крона:

1. **\*\*Подбор пациентов:\*\*** Метод может использоваться у пациентов, не ответивших на традиционное лечение, включая хирургическое вмешательство и анти-TNF терапию. Пациенты должны иметь сохраненную анатомическую целостность сфинктерного аппарата и отсутствие активной инфекции в аноректальной области.
2. **\*\*Методика введения:\*\*** Инъекции жировой ткани следует проводить под местной анестезией с тщательным зондированием свищевых ходов и очисткой полости свищей. Введение жира следует проводить в несколько слоев, начиная с глубоких тканей и постепенно продвигаясь к поверхностным слоям.
3. **\*\*Контроль результатов:\*\*** Пациенты должны проходить регулярное наблюдение с использованием клинической оценки и MPT малого таза для контроля закрытия свищевых ходов и оценки состояния тканей.
4. **\*\*Дополнительные меры:\*\*** Для предотвращения рецидива рекомендуется сочетать инъекцию жировой ткани с применением биологических препаратов, таких как анти-TNF терапия, для снижения воспаления и поддержания ремиссии.

#### **\*\*Ограничения исследования:\*\***

Несмотря на обнадеживающие результаты, данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, небольшое количество пациентов (15) ограничивает возможности обобщения результатов на более широкую популяцию. Во-вторых, отсутствие контрольной группы затрудняет оценку эффективности лечения в сравнении с другими методами. Наконец, длительные результаты пока неизвестны, и

требуется более длительное наблюдение, чтобы оценить стабильность ремиссии и частоту рецидивов.

Для подтверждения полученных результатов необходимы многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования с большим количеством пациентов. Будущие исследования должны также оценить оптимальные дозы и объемы жировой ткани, а также возможные модификации метода, такие как обогащение трансплантата стволовыми клетками.

**\*\*Заключение.\*\***

Местная инъекция микрофрагментированной жировой ткани, обработанной с использованием системы Lipogems, является перспективным методом лечения рефрактерных сложных периаанальных свищей при болезни Крона. Предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности данного метода, который может быть предложен в качестве «спасительной терапии» для пациентов, не ответивших на традиционное лечение. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования для подтверждения этих данных и стандартизации методики.