



Лечение перианальных проявлений болезни Крона

Никитина И.А.¹, Леонтьев А.В.^{1,2}, Сытьков В.В.^{3,4}, Данилов М.А.¹, Хавкин А.И.^{5,6}, Яблокова Е.А.^{6,7}, Орлюк М.А.²

¹ ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логина ДЗМ, (ул. Новогиреевская д. 1 корпус 1, г. Москва, 111123, Россия)

² Московский финансово-промышленный университет «Синергия», (Ленинградский проспект, д. 80, стр. 40, г. Москва, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России»), (ул. Москворечье, д. 20, г. Москва, 115409, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия)

⁶ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, д. 62, Москва, 115093, Россия)

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия)

Для цитирования: Никитина И.А., Леонтьев А.В., Сытьков В.В., Данилов М.А., Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Орлюк М.А. Лечение перианальных проявлений болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 187–193 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-187-193

✉ Для переписки:

Никитина Ирина Александровна, врач-колопроктолог

Леонтьев Александр Владимирович, д.м.н., врач-колопроктолог; профессор кафедры хирургических болезней медицинского факультета

Сытьков Валентин Вячеславович, д.м.н., доцент кафедры детской хирургии

Данилов Михаил Александрович, д.м.н., врач-колопроктолог, зав.отделением

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии; доцент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

Орлюк Мария Анатольевна, к.м.н., заведующая кафедрой хирургических болезней медицинского факультета

Резюме

В настоящее время лечение пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона представляет собой сложную задачу, требующую комплексного подхода. Существующие методы хирургической коррекции, зачастую, носят лишь временный характер, показатель частоты рецидивов заболевания по-прежнему остается на высоком уровне. Неудовлетворительные результаты лечения, особенно в отдаленном послеоперационном периоде, малое число клинических наблюдений в опубликованных научных работах, посвященных лечению перианальных свищей на фоне болезни Крона, отсутствие единой тактики лечения этих пациентов, а также низкая достоверность результатов, определяют потребность дальнейших исследований.

Ключевые слова: Перианальные проявления болезни Крона, обзор литературы, сфинктеросберегающие операции, стромально-васкулярная фракция (SVF), обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: FWLLLQ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-187-193>

Treatment of perianal manifestations of Crohn's disease

I.A. Nikitina¹, A.V. Leontyev^{1,2}, V.V. Sytkov^{3,4}, M.A. Danilov¹, A.I. Khavkin^{5,6}, E.A. Yablokova^{5,7}, M.A. Orlyuk²

¹ Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, (1 p. 1, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russia)

² Moscow Financial and Industrial University «Synergy», (80, building 40 Leningradsky Ave., Moscow, Russia)

³ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, (20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia)

⁵ Belgorod State Research University. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, (85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia)

⁶ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia)

⁷ Sechenov University, (8–2 Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russia)

For citation: Nikitina I.A., Leontyev A.V., Sytkov V.V., Danilov M.A., Khavkin A.I., Yablokova E.A., Orlyuk M.A. Treatment of perianal manifestations of Crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 187–193. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-187-193

✉ **Corresponding author:**

Nikitina Irina Aleksandrovna, proctologist; *ORCID: 0009–0000–3200–6261*

Leontyev Aleksandr Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, proctologist; Professor of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Medicine; *ORCID: 0000–0003–3363–6841*

Sytkov Valentin Vyacheslavovich, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery; *ORCID: 0000–0001–6152–5693*

Dr Mikhail A. Danilov, Head of the Department of Coloproctology; *ORCID: 0000–0001–9439–9873*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute; *ORCID: 0000–0001–7308–7280*

Ekaterina A. Yablokova, MD, PhD, MSc (Medicine), Leading Researcher of the Department of Pediatrics; associate professor of the Department of Children's Diseases, Filatov Clinical Institute for Children's Health; *ORCID: 0000–0003–3364–610X*

Orlyuk Maria Anatolyevna, MD, PhD, Head of the Department of Surgical Diseases, Faculty of Medicine; *ORCID: 0009–0000–0176–4588*

Summary

Currently, the treatment of patients with perianal manifestations of Crohn's disease is a complex task that requires an integrated approach. Existing methods of surgical correction are often only temporary, the rate of relapse of the disease remains high. Unsatisfactory treatment results, especially in the late postoperative period, a small number of clinical observations in published scientific papers devoted to the treatment of perianal fistulas against the background of Crohn's disease, the lack of a unified treatment strategy for these patients, as well as the low reliability of the results, determine the need for further research.

Keywords: Perianal manifestations of Crohn's disease, literature review, sphincter-preserving operations, stromal vascular fraction (SVF), platelet-rich plasma (PRP)

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Одной из значимых и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии и колопроктологии является лечение пациентов с перианальной формой болезни Крона (БК) [1–5]. Опубликованный в 2022 году метаанализ популяционных когорт [1, 3] показал, что распространенность перианальной формы болезни Крона составляет около 19%. В нем же были опубликованы данные частоты рецидивов перианальных проявлений БК через 1 год, 5 и 10 лет

после перенесенного хирургического лечения [2, 3]. По данным исследования была установлена достоверная корреляция между частотой развития рецидивов перианальных проявлений болезни Крона и длительностью анамнеза заболевания [1, 3, 5]. Изнуряющее течение болезни, значительно снижающее качество жизни, нередко приводит к инвалидизации пациентов молодого и трудоспособного возраста [4, 5].

Патогенез

Имеющиеся в литературе данные, к сожалению, не позволяют сформировать полную картину патофизиологии формирования перианальных

свищей, что является одной из основных проблем в лечении пациентов с данной формой болезни Крона. В настоящее время ведущую роль

в формировании свищей отдают механизму эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и высокой активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) [6, 7]. При ЭМП клетки под действием TGF β и ФНО теряют E-кадгерин и приобретают мезенхимальные маркеры такие как виментин и актин [8, 9]. Повышенная экспрессия ММП в особенно ММП3 способствует разрушению матрикса и формированию свищей [7, 10].

Методы лечения

Основная трудность в лечении данной категории пациентов – это высокая частота рецидивов, даже на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии [12, 15]. Имеющиеся методы консервативного лечения в моноварианте имеют достаточно низкий процент эффективности. А применение классических хирургических вариантов лечения свищей прямой кишки, таких как иссечение свища или методики LIFT, опять же ввиду высокой частоты рецидивов, зачастую очень ограничено [12, 13, 16]. Некорректная тактика в лечении данной группы пациентов приводит к развитию анальной инконтиненции, а в ряде случаев требует выполнение тотальной проктэктомии [1, 17, 18, 19].

На сегодняшний день лечение пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона представляет собой сложную задачу, требующую комплексного и мультидисциплинарного подхода.

Согласно данным многих исследований, МРТ органов малого таза считается лучшим методом визуализации перианальных свищей, позволяющих максимально точно оценить как сам свищевой ход, так и наличие полостей и затеков [20, 21]. Но также существует ряд статей, согласно которым трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) продемонстрировало сопоставимые результаты с МРТ, а их совместное использование обеспечивало 100% точность при обследовании данной группы пациентов [22, 23]. Однако стоит учитывать, что не всегда возможно использовать ТРУЗИ ввиду болевого синдрома у пациентов.

Выбор метода лечения свищей заднего прохода при болезни Крона является сложной задачей и требует индивидуального подхода. Современные подходы к лечению перианальных проявлений болезни Крона акцентируют внимание на необходимости индивидуальной терапии, основанной на специфических потребностях пациента.

Как правило, лечение свищей на фоне БК начинается с консервативной терапии основного заболевания. Подбор лекарственных средств, таких как комбинации кортикостероидов и иммуномодуляторов, может варьироваться в зависимости от степени выраженности заболевания и наличия сопутствующих патологий. Кроме того, инновационные биологические препараты открывают новые горизонты в борьбе с хроническим воспалением, обеспечивая пациентам возможность долгосрочной ремиссии.

Препараты группы ингибиторов анти-ФНО имеют наиболее серьезную доказательную базу в отношении сложной перианальной формы болезни

Кроме исследователями были представлены труды, в которых достоверно были отмечены отличия микробиоты у пациентов со свищами на фоне болезни. Помимо бактериального дисбиоза, были выявлены и изучены грибковые нарушения на фоне болезни Крона [11]. Данная особенность определяет необходимость дальнейшего изучения роли микробиоты в патогенезе перианальной формы болезни Крона.

Крона [24]. Более новые биологические агенты, такие как Устекинумаб и Ведолизумаб, применяются в клинической практике у пациентов с болезнью Крона. Однако в связи с отсутствием достаточного количества клинических исследований их роль остается не до конца изученной [25].

Несмотря на имеющиеся перспективы развития консервативной терапии в лечении пациентов с перианальной формой болезни Крона, на сегодняшний день хирургический метод остается основным, особенно в случае сложных перианальных свищей [1, 26].

Основная проблема, существующая у пациентов со свищами прямой кишки на фоне болезни Крона, это сложности в отношении применения стандартных методик хирургического лечения, таких как иссечение свища в просвет кишки (фистулотомия), ввиду высокой частоты рецидивов. Многократное использование данной методики, способствует развитию анальной инконтиненции, и как следствие необходимость выполнения пациентам радикальной инвалидизирующей операции – проктэктомии [1, 17, 18, 19].

В последние годы в клиническую практику активно внедряются сфинктеросохраняющие операции, такие как иссечение свища с низведением лоскута прямой кишки, применение биопластических материалов (fistula plug), перевязка свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT) [27, 28]. Для формирования благоприятных условий перед выполнением методики-LIFT, иссечения свища с низведением лоскута, многими авторами предлагается использование дренирующей лигатуры – сетона, первым этапом перед радикальным вмешательством [27].

Главным преимуществом указанных методик является отсутствие повреждающего воздействия на волокна анального сфинктера [14]. Однако, основным условием для достижения успеха данных операций, является наличие прямого свищевого хода, а также отсутствие воспалительной инфильтрации и гнойных затеков, что ограничивает применение вышеуказанных оперативных вмешательств [29, 30].

Видеоассистированное лечение перианальных свищей (VAAFT) было предложено как сфинктерсберегающая процедура для лечения сложных аноректальных свищей [31]. Имея очевидные преимущества, такие как работа под полным визуальным контролем, что значительно снижает риск травматизации, по сравнению с работой «вслепую», применимость методики к сложным свищам

прямой кишки, основными недостатками остаются высокая стоимость фистулоскопии и ограниченное количество специалистов, выполняющих данный вид оперативного вмешательства [32, 33].

Еще одним видом малоинвазивного лечения перианальных свищей является использование фибринового клея [34]. Пациентам выполняется «пломбировка» свищевого хода фибриновым клеем, в состав которого входят фибриноген, тромбин и кальций [35]. Все исследователи, изучающие данную методику, придерживаются единых выводов, что применение данной клеевой субстанции не травмирует волокна анального сфинктера, как следствие, не провоцируя анальную инконтиненцию, стимулирует регенеративные процессы [34, 36, 37].

С целью оценки эффективности использования фибринового клея, проведены несколько рандомизированных проспективных исследований. Одно из которых проведено I. Lindsey и соавт. Результатом исследования, стал вывод о преимуществах данной методики перед стандартным хирургическим лечением в отношении высоких свищей прямой кишки, ввиду отсутствия травматизации сфинктерного аппарата. Однако, очевидных преимуществ использования фибринового клея в отношении «низких» свищей доказано не было [35]. Еще одним описанным недостатком использования фибринового клея в лечении пациентов с перианальной формой болезни Крона является риск отторжения пломбировочного материала, но в данный момент существуют клеевые основы с малой концентрацией тромбина и отсутствием синтетических компонентов, позволяющие снизить этот риск до минимума. [38].

Полностью решить проблему отторжения пломбировочного материала, позволит использование аутологичного фибринового клея, полученного на основании собственной плазмы пациента, однако запатентованных методик изготовления аутологичного фибринового клея для лечения свищей прямой кишки нет. Существующие наработки, требуют проведения дополнительных исследований, но уже сейчас исследователи сходятся во мнении, что данный вид лечения свищей ПК является одним из наиболее перспективных в современной колопроктологии [39, 40].

Также в последние годы значимо увеличивается использование возможностей клеточных технологий для лечения перианальной формы болезни Крона. Самой популярной и наиболее простой в реализации является применение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP-терапия) [41, 42].

Тромбоцитарная плазмотерапия способствует повышению регенеративного потенциала тканей

за счет ремоделирования сосудов и активации факторов свертывания. Еще одним положительным аспектом данной методики является использование аутологичного материала, что исключает риски передачи инфекции и развития аллергической реакции. Согласно данным авторов, частота заживления прямокишечных свищей у пациентов, которым была выполнена PRP-терапия, составляет от 30% до 60% [43, 44]. Однако, данный вариант лечения, крайне редко можно встретить в рутинной практике лечения пациентов, потому как большинство исследователей указывают 2 значимых недостатка. Первое, это быстрая миграция тромбоцитов из мест инъекций в системный кровоток. Второе, это необходимость выполнения нескольких процедур, что требует как от пациента, так и от лечащего врача терпения. Поэтому, несмотря на определенную перспективность метода, его все еще можно считать экспериментальным и требующим более предметного исследования [45, 46, 47].

Использование стромально-васкулярной фракции (СВФ) для лечения пациентов с перианальной формой болезни Крона является еще одним новым методом, привлекающим интерес исследователей [48]. В литературе представлены немногочисленные клинические исследования с использованием как аутологичной, так и аллогенной трансплантации СВФ [49, 50]. Применение СВФ обоснованно за счет их иммуномодулирующего и противовоспалительного эффекта, а также высокого регенеративного потенциала. Показатели полного безрецидивного заживления варьируются около 50% [48]. Оценивая безопасность и эффективность, большинство авторов отдает предпочтение применению аутологичной СВФ, ввиду отсутствия рисков развития реакции отторжения трансплантата. Использование же аллогенной СВФ сопряжено не только с риском развития осложнений, связанных с системой «донор-реципиент», но и рядом этических аспектов [51].

Со схожими проблемами и сложностями при лечении перианальной формы болезни Крона в детской популяции сталкиваются детские хирургии и врачи-гастроэнтерологи. Использование лигатурного дренирования и сегментарной пластики с низведением лоскута у пациентов с болезнью Крона с параректальными свищами может являться методом выбора у детей и подростков, оптимальным для сохранения анальной континенции. Внедрение современных подходов и выбор стратегии с учетом патогенеза заболевания позволяют улучшить результаты лечения детей с болезнью Крона и первичными иммунодефицитами с перианальными поражениями [52, 53].

Выводы

В настоящее время лечение пациентов с перианальной формой болезни Крона является сложной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода. Имеющиеся стандартные методы хирургического лечения, обладают ограниченными показателями к использованию, ввиду высокого процента рецидивов и как следствие развития

недостаточности запирающего аппарата прямой кишки. Методики же, базирующиеся на повышении регенеративного потенциала, нуждаются в проведении дальнейших более детальных исследований с целью оценки эффективности и безопасности в лечении пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона.

Литература | References

- Gaertner W.B., Burgess P.L., Davids J.S., Lightner A.L., Shogan B.D., Sun M.Y., Steele S.R., Paquette I.M., Feingold D.L.; Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2022 Aug 1;65(8):964–985. doi: 10.1097/DCR.0000000000002473.
- Schwartz D.A., Peyrin-Biroulet L., Lasch K., Adsul S., Danese S. Efficacy and Safety of 2 Vedolizumab Intravenous Regimens for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ENTERPRISE Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):1059–1067.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.028.
- Vuyyuru S.K., Solitano V., Narula N. et al. Pharmacological Therapies for the Management of Fistulizing Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2024;18(4):589–603. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad185.
- Anosov I.S., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V., Zakharov M.A. Perianal fistulas in Crohn's disease (review). *Koloproktologia*. 2023;22(1):128–137. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137.
Аносков И.С., Нанаева Б.А., Варданян А.В., Захаров М.А. Перианальные свищи при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2023;22(1):128–137.
- Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I. et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
Шельгин 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.
- Rizzo G., Rubbino F., Elangovan S. et al. Dysfunctional Extracellular Matrix Remodeling Supports Perianal Fistulizing Crohn's Disease by a Mechanoregulated Activation of the Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;15(3):741–764. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.12.006.
- Sun X., Gao H., Lu L., Wang Q., Li Y., Gu Y. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 5 enhances perianal fistulizing Crohn's disease through epithelial-mesenchymal transition. *Cytojournal*. 2024;21:82. Published 2024 Dec 31. doi: 10.25259/Cytojournal_148_2024.
- Bataille F., Rohrmeier C., Bates R. et al. Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1514–1527. doi: 10.1002/ibd.20590.
- 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.
- Bislenghi G., Wolthuis A., Van Assche G., Vermeire S., Ferrante M., D'Hoore A. Cx601 (darvadstrocel) for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(7):607–616. doi: 10.1080/14712598.2019.1623876.
- Sun M., Ju J., Xu H., Wang Y. Intestinal fungi and anti-fungal secretory immunoglobulin A in Crohn's disease. *Front Immunol*. 2023;14:1177504. Published 2023 Jun 8. doi: 10.3389/fimmu.2023.1177504.
- Meima-van Praag E.M., van Rijn K.L., Monraats M.A., Buskens C.J., Stoker J. Magnetic resonance imaging after ligation of the intersphincteric fistula tract for high perianal fistulas in Crohn's disease: a retrospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2021;23(1):169–177. doi: 10.1111/codi.15296.
- Kotenko K.V., Kovalev S.A., Bedzhanyan A.L. et al. Modern surgical technologies in the treatment of patients with chronic paraproctitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;4(4):80–85. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia202204180.
Котенко К.В., Ковалев С.А., Беджанян А.Л. и др. Современные хирургические технологии в лечении больных хроническим парапроктитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;4(4):80–85. doi: 10.17116/hirurgia202204180.
- Parian A.M., Obi M., Fleshner P., Schwartz D.A. Management of Perianal Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(8):1323–1331. doi: 10.14309/ajg.0000000000002326.
- Wang H., Jiang H.Y., Zhang Y.X., Jin H.Y., Fei B.Y., Jiang J.L. Mesenchymal stem cells transplantation for perianal fistulas: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [published correction appears in Stem Cell Res Ther. 2024 Feb 16;15(1):45. doi: 10.1186/s13287-024-03664-w]. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):103. Published 2023 Apr 26. doi: 10.1186/s13287-023-03331-6.
- Adamina M., Minozzi S., Warusavitarne J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1556–1582. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae089.
- Bemelman W.A., Warusavitarne J., Sampietro G.M. et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):1–16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx061.
- García-Olmo D., Gómez-Barrera M., de la Portilla F. Surgical management of complex perianal fistula revisited in a systematic review: a critical view of available scientific evidence. *BMC Surg*. 2023;23(1):29. Published 2023 Feb 5. doi: 10.1186/s12893-023-01912-z.
- Geldof J., Iqbal N., LeBlanc J.F. et al. Classifying perianal fistulizing Crohn's disease: an expert consensus to guide decision-making in daily practice and clinical trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(6):576–584. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00007-3.
- Devi J., Ballard D.H., Aswani-Omprakash T., Parian A.M., Deepak P. Perianal fistulizing Crohn's disease: Current perspectives on diagnosis, monitoring and management with a focus on emerging therapies. *Indian J Gastroenterol*. 2024;43(1):48–63. doi: 10.1007/s12664-024-01524-2.
- Kim H., Lee D.I., Moon S.K., Park S.J., You M.W. Typical MR features and interpretation of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Eur J Radiol*. 2023;167:111046. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.111046.
- Lee E.H., Yang H.R., Kim J.Y. Comparison of Transperianal Ultrasound With Colonoscopy and Magnetic Resonance Imaging in Perianal Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):614–619. doi: 10.1097/MPG.0000000000001752.
- Sahni V.A., Ahmad R., Burling D. Which method is best for imaging of perianal fistula?. *Abdom Imaging*. 2008;33(1):26–30. doi: 10.1007/s00261-007-9309-y.
- Raine T., Myreliid P., Gordon H., Adamina M. ECCO Crohn's Disease Guidelines—A Personal View of the Journey from Questions to Recommendations. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1527–1528. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae107.

25. Kaur M., Panikkath D., Yan X. et al. Perianal Crohn's Disease is Associated with Distal Colonic Disease, Stricture Disease Behavior, IBD-Associated Serologies and Genetic Variation in the JAK-STAT Pathway. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(4):862–869. doi: 10.1097/MIB.0000000000000705.
26. Gionchetti P., Dignass A., Danese S. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;11(2):135–149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw169.
27. Shelygin Yu.A., Titov A. Yu., Anosov I.S., Kostarev I.V., Kozlov V.A. Results of using the LIFT technique in the treatment of rectal fistulas. *Coloproctology.* 2017;(3S):50–51. (in Russ.)
Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Аносов И.С., Костарев И.В., Козлов В.А. Результаты применения LIFT методики при лечении прямокишечных свищей. *Колопроктология.* 2017;(3S):50–51.
28. van Praag E.M., Stellingwerf M.E., van der Bilt J.D.W., Bemelman W.A., Gecse K.B., Buskens C.J. Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract and Endorectal Advancement Flap for High Perianal Fistulas in Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2020;14(6):757–763. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz181.
29. 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.
30. Merten J., Eichelmann A.K., Mennigen R., Flammang I., Pascher A., Rijcken E. Minor Sphincter Sparing Surgery for Successful Closure of Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease. *J Clin Med.* 2021;10(20):4721. Published 2021 Oct 14. doi: 10.3390/jcm10204721.
31. Esposito C., Autorino G., Cerulo M. et al. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) combined with ozonide oil dressing: standardization of technique in pediatric patients. *Surg Endosc.* 2024;38(4):2273–2279. doi: 10.1007/s00464-024-10759-1.
32. Bemelman W.A., Warusavitarne J., Sampietro G.M. et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):1–16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx061.
33. Banasiewicz T., Eder P., Rydzewska G. et al. Statement of the polish expert group on the current practice and prospects for the treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease. Update 2021. *Pol Przegl Chir.* 2021;93(4):70–79. doi: 10.5604/01.3001.0015.2335.
34. Vidon M., Munoz-Bongrand N., Lambert J. et al. Long-term efficacy of fibrin glue injection for perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2021;23(4):894–900. doi: 10.1111/codi.15477.
35. Schaad M., Schoepfer A., Rossel J.B. et al. Long-Term Outcome of Surgery for Perianal Crohn's Fistula. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(7):1035. Published 2024 Jun 24. doi: 10.3390/medicina60071035.
36. Tsai L., McCurdy J.D., Ma C. et al. Epidemiology and natural history of perianal Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis of population-based Cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(10):1477–84.
37. Vosough M., Nikfam S., Torabi S.H. et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy Improves Refractory Perianal Fistula in Crohn's Disease: Case Series Clinical Interventional Study. *Cell J.* 2022;24(2):62–68. doi: 10.22074/cellj.2022.7981.
38. Ilkanich A. Ya., Darwin V.V., Krasnov E.A., Aliyev F. Sh., Zubailov K.Z. Surgical treatment of anal fistula. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):74–84. (In Russ.) doi: 10.18699/SSMJ20230507.
Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Краснов Е.А., Алиев Ф.Ш., Зубаилов К.З. Хирургическое лечение свищей заднего прохода. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(5):74–84. doi: 10.18699/SSMJ20230507.
39. Cheng F., Huang Z., Li Z. Efficacy and Safety of Mesenchymal Stem Cells in Treatment of Complex Perianal Fistulas: A Meta-Analysis. *Stem Cells Int.* 2020;2020:8816737. Published 2020 Nov 21. doi: 10.1155/2020/8816737.
40. Vitton V., Gasmi M., Barthet M., Desjeux A., Orsoni P., Grimaud J.C. Long-term healing of Crohn's anal fistulas with fibrin glue injection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(12):1453–1457. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02456.x.
41. Arkenbosch J.H.C., van Ruler O., Dwarkasing R.S. et al. Stromal vascular fraction with platelet-rich plasma injection during surgery is feasible and safe in treatment-refractory perianal fistulising Crohn's disease: A pilot study [published correction appears in *Aliment Pharmacol Ther.* 2025 Jan;61(2):414–415. doi: 10.1111/apt.18388.]. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(7):783–791. doi: 10.1111/apt.17347.
42. Dalby H.R., Perregaard H., Dige A., Hagen K.B., Nordholm-Carstensen A., Lundby L. [Treatment of perianal fistulas with mesenchymal stem cells]. *Ugeskr Laeger.* 2022;184(14):V05210392. Danish.
43. Ramachandran R., Gunasekharan V., Pillai A.V., Raja S., Nair A.S. Fibrin glue versus autologous platelet-rich fibrin – comparison of effectiveness on the cohort of patients with fistula-in-ano undergoing video-assisted anal fistula treatment. *J Minim Access Surg.* 2022;18(3):443–449. doi: 10.4103/jmas.jmas_297_21.
44. Knyazev O. V., Konoplyannikov A.G., Kagramanov A.V. et al. Combined use of mesenchymal stromal cells and infliximab in uncomplicated (luminal) Crohn's disease. *Coloproctology.* 2016;(3):24–30. doi: 10.33878/2073-75562016-0-3-24-30.
Князев О.В., Конопляников А.Г., Каграманов А.В. и др. Комбинированное применение мезенхимальных стромальных клеток и инфликсимаба при несложненной (люминальной) форме болезни крона. *Колопроктология.* 2016;(3):24–30. doi: 10.33878/2073-75562016-0-3-24-30.
45. El-Nakeep S. Stem Cell Therapy for the Treatment of Crohn's Disease; Current Obstacles and Future Hopes. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2022;17(8):727–733. doi: 10.2174/1574888X16666210910112403.
46. 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.
47. Mazzaro M.C., de Paula A.E.C., Pascoal L.B. et al. Optimizing Treatment Outcomes in Crohn's Disease: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Regenerative Therapies with Emphasis on Platelet-Rich Plasma. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(11):1519. Published 2024 Nov 12. doi: 10.3390/ph17111519.
48. Yamaguchi T. [A new treatment option for complex perianal fistulas in Crohn's disease patients; development

- of darvadstrocel (allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cells) in Japan]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2024;159(3):150–155. Japanese. doi: 10.1254/fpj.23046.
49. Teryushkova Zh.I., Vasiliev V.S., Vazhenin A.V., Kazachkov E.L., Vasiliev S.A., Dimov G.P., Baturina I.L. Treatment of post-radiation colovaginal fistula by microinjection autotransplantation of adipose tissue. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017;12 (6 (72)), 96–100. (in Russ.)
- Терюшкова Ж.И., Васильев В.С., Важенин А.В., Казачков Е.Л., Васильев С.А., Димов Г.П., Батурина И.Л. Лечение постлучевого коловагинального свища методом микроинъекционной аутоотрансплантации жировой ткани. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12 (6 (72)): 96–100.
50. Jeong I.S., Hwang S.H., Yu H.M., Jeong H. Cell-assisted lipotransfer in treating uncontrollable sepsis associated perianal fistula: a pilot study. *Ann Coloproctol*. 2024;40(2):169–175. doi: 10.3393/ac.2022.00486.0069.
51. Dozois E.J., Lightner A.L., Dietz A.B. 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.
52. Shcherbakova O.V., Razumovsky A. Yu., Shumilov P.V., Sytkov V.V. Surgical approaches to the treatment of children and adolescents with perianal Crohn's disease. *Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2019;4:45–55. (In Russ.)
- Щербакова О.В., Разумовский А.Ю., Шумилов П.В., Сытков В.В. Хирургические подходы к лечению детей и подростков с перианальной болезнью Крона. *Вестник хирургической гастроэнтерологии* 2019 № 4. С. 45–55.
53. Shcherbakova O.V., Razumovskiy A. Yu., Shumilov P.V., Ionov A.L. The choice of the optimal strategy for treatment of children with Crohn's disease and Crohn-like immunodeficiencies with perianal lesions. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2019; 17(1): 7–16. (In Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2019–1–7–16.
- Щербакова О.В., Разумовский А.Ю., Шумилов П.В., Ионов А.Л. Выбор оптимальной стратегии лечения детей с болезнью Крона и кроноподобными иммунодефицитами с перианальными поражениями. *Вопросы детской диетологии*. 2019; 17(1): 7–16. doi: 10.20953/1727–5784–2019–1–7–16.