МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА НИЗКОЙ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ (обзор литературы)

Рыбаков Е.Г., Нафедзов И.О., Хомяков Е.А., Алексеев М.В.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

[Ключевые слова: синдром низкой передней резекции, недержание, СНПР, хирургия рака прямой кишки]

METHODS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF LOW ANTERIOR RESECTION SYNDROME (review)

Rybakov E.G., Nafedzov I.O., Khomyakov E.A., Alekseev M.V.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Keywords: low anterior resection syndrome, Incontinence, LARS, rectal cancer surgery]

*Адрес для переписки: Нафедзов И.О., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423; тел.: +7 (499) 199-04-09, e-mail: info@gnck.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Появление в арсенале хирурга современных сшивающих аппаратов и техники тотальной мезоректумэктомии позволило выполнять низкие сфинктеросохраняющие резекции прямой кишки с формированием колоректального анастомоза, что позволяет в дальнейшем жить пациенту без стомы. Однако, несмотря на высокую онкологическую эффективность этих операции, качество жизни пациентов зачастую далеко от удовлетворительного [13]. У 25-90% больных после выполнения операции развивается «синдром низкой передней резекции» (СНПР), характеризующийся частым стулом (до 6 раз в сутки и более), длительным и неполным опорожнением кишечника, императивными позывами на дефекацию и анальной инконтиненцией различной степени выраженности [6].

СНПР – многофакторный симптомокомплекс, степень проявления которого зависит как от факторов, связанных с пациентом: изначально сниженная резервуарная функция прямой кишки, пониженная чувствительность рецепторов, нарушенная функция мышц тазового дна и сфинктера, так и факторов, обусловленных выполненной операцией: формирования тазовых резервуаров, сохранение вегетативных нервов таза и т.д. [16]. В настоящий момент для оценки степени выраженности симптомов данного синдрома чаще всего применяется шкала оценки СНПР – LARS Score [16]. Данный опросник был валидирован в России

и позволяет давать комплексную оценку выраженности СНПР [3].

Лечение СНПР – сложная проблема и в настоящее время не существует оптимального алгоритма консервативной терапии данной категории больных.

ЦЕЛЬ

Целью данного обзора литературы является критический анализ и систематизация существующих консервативных методов лечения СНПР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ литературы проведен при помощи поиска в базе данных медицинской литературы Medline (Pubmed). Ключевые слова: low anterior resection syndrome, anterior resection syndrome, Incontinence, LARS, rectal cancer surgery. Всего найдено 179 публикаций. На первом этапе из поиска были исключены неанглоязычные источники и исследования на животных. На втором этапе отбора были исключены все работы, посвященные хирургическим методам лечения СНПР. Таким образом, всего в анализ вошли 11 исследований, посвященных консервативным методам лечения СНПР. В научной электронной библиотеке eLibrary.ru так же был проведен поиск русскоязычных источников литературы. По запросу «синдром низкой передней

резекции» исследований, посвященных консервативному лечению, не найдено.

По результатам поиска методы лечения СНПР разделены на фармакологические и физиотерапевтические. Фармакологические методы: применение пробиотиков VSL#3 и антагонистов рецепторов серотонина (5-HT₃). К физиотерапевтическим методам отнесены: сакральная и тиббиальная стимуляция, терапия с использованием биологической обратной связи (БОС).

Функциональные результаты после проведенной консервативной терапии в анализируемых работах оценивались при помощи специальных опросников и шкал: Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D), Кливлендская шкала недержания кала (Wexner Score), LARS Score, Шкала оценки тяжести анальной инконтиненции (Fecal Incontinence Severity Index), гастроинтестинальный индекс качества жизни (GIQLI, Gastrointestinal Quality of Life Index).

EQ-5D включает такие показатели, как передвижение в пространстве, самообслуживание, повседневная активность, боль и дискомфорт, тревога и депрессия. Оценка эффективности производится по индексу: менее 0,10 означало отсутствие эффекта; 0,10-0,24 – минимальный эффект; 0,24-0,31 – удовлетворительный эффект; 0,31 и более – выраженный эффект [18].

Кливлендская шкала недержания кала (Wexner Score) включает оценку таких параметров как: недержание твердого стула, жидкого стула, газов, ношение прокладок, изменение образа жизни по 4-балльной шкале. Оценка параметров проводится от 0 до 20 баллов, где 0 – полный контроль держания, а 20 – полное недержание [18].

Опросник СНПР (LARS Score) состоит из 5 вопросов, таких как: случаи неконтролируемого отхождения газов, эпизоды недержания жидкого кишечного содержимого, частота опорожнения кишечника, возникает ли необходимость повторного опорожнения кишечника в течение часа после последнего стула, бывают ли позывы опорожнить кишечник настолько сильными, что посетить туалет необходимо немедленно. Ответ на каждый вопрос оценивается от 0 до 4 баллов. Итоговое количество баллов суммируется и результат позволяет отнести пациента к одной из 3 категорий: 0-20 баллов – отсутствие СНПР, 21-29 – слабовыраженный СНПР, 30-42 балла – выраженный СНПР [3].

Шкала оценки тяжести анальной инконтиненции (Fecal Incontinence Severity Index) – один из методов оценки анальной инконтиненции, разработанный Американской ассоциацией колопроктологов, с помощью которой производится оценка симпто-

мов от 0 до 61 балла, где 0 – наилучшее значение, 61 – наихудшее [18].

Гастроинтестинальный индекс качества жизни (GIQLI, Gastrointestinal Quality of Life Index) для оценки качества жизни пациентов был разработан в 1993 году Eypasch E. и соавт. Данный опросник состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы в 5 разделов. Ответ на вопрос оценивается от 0 до 4 баллов, где 0 – наихудший, а 4 – наилучший показатель. Максимально возможное количество баллов – 144 [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описанные в анализируемых 11 публикациях консервативные методы лечения СНПР разделены на 2 группы: фармакологические и физиотерапевтические. К фармакологическим отнесены 2 исследования: применение пробиотиков VSL#3 [20] и антагонистов рецепторов серотонина (5-HT₃) [12], к физиотерапевтическим – 9: применение сакральной стимуляции – 4 [7,19,17,9], тиббиальной стимуляции – 2 [22,4], БОС – терапии – 3 [11,15,5].

Фармакологические методы

Серотонин – нейромедиатор, который является одним из регуляторов желудочно-кишечной моторики. Существует более 25 различных типов рецепторов серотонина, однако, важную роль в иницировании перистальтических процессов и секреторных рефлексов имеют 5-HT₃ и 5-HT₄ рецепторы серотонина [10]. По результатам поиска литературы найдена одна работа, изучающая эффективность антагонистов 5-HT₃ рецепторов у пациентов, страдающих СНПР. Исследование Itagaki R. и соавт. включало 25 пациентов мужского пола после низкой передней резекции. Больные перорально ежедневно на протяжении 1 месяца получали 5 мкг Рамосетрона гидрохлорида (Astellas Pharma Inc., Токио, Япония) один раз в день. Результаты оценивались с помощью шкалы Wexner Score. Средний показатель уменьшился с 12,3 до 9,3 баллов по шкале Wexner после 1 месяца приема препарата. Интересно отметить, что авторы выявили зависимость эффективности препарата от высоты расположения анастомоза, чем ниже анастомоз, тем эффективнее препарат [12].

Также было найдено одно исследование с применением пробиотика «VSL#3» в лечении СНПР. Данный препарат представляет собой смесь восьми штаммов с 450 миллиардами живых бактерий (VSL Pharmaceuticals Inc, Gaithersburg, MD, США). По мнению авторов, применение данного препарата нормализует микробиоценоз, позволяя

уменьшить выраженность СНПР за счет увеличения времени транзита кишечного содержимого [14]. В данное проспективное, двойное слепое, плацебоконтролируемое рандомизированное исследование, включен 61 пациент, из которых 30 получали препарат, а 31 – плацебо. Результаты были оценены через 4 недели с помощью гастроинтестинального индекса качества жизни (GIQLI). Авторы не получили статистически значимых различий в результатах между группами (GIQLI: 107,6 vs 109,5, $p=0,75$) [20].

Физиотерапевтические методы

Один из методов лечения СНПР – сакральная стимуляция (sacral nerve stimulation, SNS). Принцип данного метода лечения заключается в прямой электростимуляции третьего сакрального сегмента спинного мозга (S3), участвующего в иннервации сфинктеров прямой кишки и мочевого пузыря, монофазными электрическими импульсами продолжительностью 210 мс, частотой 5-25 Гц и амплитудой электрического тока до 5,0 Вт. Имплантацию генератора проводят под внутривенным наркозом под рентгенологическим контролем в ягодичной области, при этом электроды подводятся к S3 спинного мозга [1].

Моуа Р. и соавт. сообщили о результатах лечения 4 пациентов с выраженными симптомами СНПР, после безуспешных попыток консервативного лечения: приема антидиарейных препаратов, диеты, БОС-терапии. Всем пациентам после успешной тестовой стимуляции был имплантирован сакральный стимулятор. Сакральную стимуляцию проводили на протяжении 4 недель. Функция континенции оцененная с помощью Wexner Score, показала улучшение с 15,5 до 5,5 баллов ($p<0,005$) [17].

В 2013 году Schwandner O. опубликовал результаты проспективного исследования, в которое были включены 9 пациентов, которым проведена двухэтапная сакральная стимуляция. После 4 недель тестовой стимуляции, всем был имплантирован стимулятор, в среднем, на 12 месяцев. По данным автора, эпизоды недержания кала значительно снизились с 7 раз до 0,5 в день. Качество жизни пациентов оценивалось по общей шкале EQ-5D и улучшилось с 0,42 до 0,74 баллов ($p<0,01$) [19].

В исследование D'Hondt M. и соавт. включены 13 пациентов после низкой передней резекции прямой кишки. После тестовой стимуляции на протяжении 2 недель, имплантация устройства произведена 11 пациентам, в среднем, на 9 месяцев. Во всех наблюдениях достигнуто снижение выраженности симптомов по шкале Wexner с 17,7 до 4,6 баллов. Средний балл LARS Score снизился с 36,9 до 11,4 баллов ($p=0,0033$) [7].

В 2017 году Eftailha S.M. и соавт. представили результаты ретроспективного исследования пациентов, перенесших сакральную стимуляцию по поводу СНПР. Двенадцать пациентов прошли тестовую стимуляцию в течение 2 недель, имплантацию постоянного устройства осуществили 9 пациентам. При среднем времени имплантации 19,5 месяцев, авторы отметили улучшение функции держания кала. Средний показатель по шкале LARS снизился с 32 до 27 баллов [9].

Более простой в исполнении и менее дорогостоящей альтернативой методу сакральной стимуляции является тибиальная стимуляция. Тибиальная стимуляция (THC) – метод, действующий посредством ретроградной стимуляции тазовых нервов (S2 и S3) через заднюю ветвь тибиального нерва [4,22]. Этот метод стимуляции, в отличие от предыдущего, малоинвазивный и более доступный. В настоящее время применяются два метода тибиальной стимуляции: с использованием игольчатого или поверхностного самоклеящегося электрода. Игольчатый электрод вводят на глубину 3-4 см через кожу в точку, находящуюся на 5 см краниально от медиальной лодыжки, самоклеящийся электрод клеят в области голеностопного сустава. Процедура тибиальной электростимуляции длится 30 мин. 1-2 раза в день, в течение 1-2 месяца. Интенсивность стимуляции подбирается таким образом, чтобы вызвать сокращения большого пальца ноги, избегая болевых ощущений или выраженного дискомфорта. Эффективность тибиальной стимуляции доказана в лечении различных функциональных заболеваний мочевого пузыря, а также при синдроме хронической тазовой боли [2,22,23].

Vigorita B. и соавт. в 2017 году опубликовали результаты оценки эффективности стимуляции заднего большеберцового нерва у 10 пациентов с СНПР. Стимуляцию проводили в два этапа по 3 недели, 3 пациента из 10 пациентов были исключены на первом этапе в связи с неудовлетворительными функциональными результатами лечения. Функциональные результаты, оцененные по шкале Wexner, улучшились, в среднем, с 14 до 10 баллов ($p=0,034$) [22].

Altomare D.F. и соавт. в 2016 г. опубликовали результаты исследования эффективности тибиальной стимуляции в лечении СНПР. В исследование был включен 21 пациент, оперированный по поводу рака прямой кишки. Все пациенты прошли 12 сеансов тибиальной стимуляции (2 раза в неделю в течение первых 4 недель и 1 раз в неделю в течение последующих 4 недель). Результаты были оценены через 6 месяцев: среднее значение LARS Score улучшилось с 32 до 27 баллов ($p=0,009$) [4].

Метод биологической обратной связи (БОС-терапия,

Biofeedback) – включает в себя комплекс лечебных процедур, в ходе которых пациент получает обратную зрительную информацию об эффективности применяемых упражнений, что облегчает процесс координации. Например, сокращения или расслабления мышечных структур тазового дна, участвующих в функции держания [10]. Впервые метод был апробирован Engel В.Т. в 1974 году на пациентах с тяжелой формой анальной инконтиненции [8].

В проспективное исследование, проведенное Yik-Hong Ho и соавт., включено 13 пациентов с симптомами анальной инконтиненции. Семь пациентов перенесли низкую переднюю резекцию прямой кишки, а шесть – колэктомию с илеоректальным анастомозом. Всем проведены 4 сеанса БОС-терапии, что привело к снижению частоты стула с 8,7 до 4,6 раз в день, эпизодов недержания с 2,7 до 0,8 раз в день и необходимости в приеме антидиарейных препаратов с 6 до 1 раз в день ($p < 0,05$) [11].

В ретроспективном исследовании Kim К.Н. и соавт., включавшем 70 пациентов с СНПР, БОС-терапия в течение 10 недель привела к существенному улучшению показателей, согласно шкале Wexner, с 13,0 до 8,4 баллов. У пациентов отмечено значительное улучшение функции держания, сокращение количества актов дефекации в день и прекращение приема антидиарейных препаратов [15]. Bartlett L. и соавт. исследовали эффективность БОС-терапии после сфинктеросохраняющих операций у 19 пациентов с СНПР. Все больные прошли 7 курсов БОС-терапии на протяжении 4-5 недель, что улучшило качество жизни по шкале FIQL с 2,8 до 3,5 баллов ($p = 0,001$) и снизило частоту эпизодов недержания с 1,0 до 0,5 раз в день ($p = 0,183$) [5].

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром низкой передней резекции представляет собой социально-значимую проблему, ухудшающую качество жизни пациентов после сфинктеросохраняющих операции. Данная проблема активно изучается, но эффективного метода лечения СНПР в настоящий момент не существует. Также не существует общепринятого алгоритма консервативного лечения СНПР в зависимости от степени его выраженности. Как правило, для коррекции СНПР используются хирургические методы – формирование различных видов толстокишечных резервуаров. Использование консервативных методов лечения практически не применяется.

В настоящем обзоре литературы приведен анализ существующих методов консервативного лечения СНПР, подробно описаны шкалы и опросники, используемые в работах для оценки симпто-

мов данного синдрома. Однако, следует отметить ограничения представленного обзора литературы. Из 11 проанализированных исследований только 1 исследование сравнительное и было посвящено изучению результатов применения пробиотика «VSL#3» при СНПР, однако существенных различий в эффективности по сравнению с плацебо получено не было. Остальные 10 исследований без группы сравнения, из них три ретроспективные. Все работы основаны на небольшом количестве наблюдений, что не позволяет объективно судить об эффективности применяемых методов лечения. Тем не менее, поиск консервативных методов лечения СНПР актуален, о чем косвенно могут свидетельствовать проводимые в настоящее время 3 рандомизированных исследования, зарегистрированные на сайте clinicaltrials.gov. Рандомизированное контролируемое исследование «Effect of Treatment of Low Anterior Resection Syndrome After Rectal Cancer Surgery» зарегистрировано 12 июля 2017, окончание в декабре 2019. Планируется набор 100 больных с СНПР. Первой группе пациентов будет проведено трансанальное орошение, второй группе – лекарственная терапия (лоперамид или комбинация сорбита, смолы стеркулия). Результаты будут оценены с помощью опросников: Wexner Score, Quality of Life (QoL), LARS Score.

Второе исследование «Treatment of «Low Anterior Resection Syndrome» by Percutaneous Nerve Evaluation and Transanal Irrigation» зарегистрировано в марте 2011 года, окончание в декабре 2019 года, планируется включение 20 пациентов. Первой группе пациентов будет проведена трансанальная ирригация, второй группе – сакральная стимуляция. Результаты будут оценены с помощью LARS Score с интервалами 12, 16, 20, 24, и 28 недель, а также Wexner Score.

В исследовании «Efficiency of Neurostimulation of Tibial Nerve in the Treatment of Low Anterior Resection Syndrome», зарегистрированном в августе 2015 года, планируется набор 42 больных. Пациенты будут разделены на две группы, первой группе будет проведена тиббиальная стимуляция, второй – имитация стимуляции. Расчетная дата завершения исследования – июль 2018 года. Результаты будут оцениваться с интервалами 1, 3, 6 и 12 месяцев посредством LARS Score.

В заключение следует отметить, что по результатам анализа литературы – эффективными методами консервативного лечения СНПР оказались физиотерапевтические методы: сакральная и тиббиальная стимуляция, а также БОС-терапия. Актуальным выглядит проведение собственного проспективного сравнительного исследования, направленного на изучение влияния данных

физиотерапевтических методов лечения на выраженность СНПР в послеоперационном периоде. В исследование планируется включение 120 больных с СНПР, которые будут разделены на 3 группы по 40 пациентов в каждой: группа сакральной стимуляции, тиббиальной стимуляции и БОС – терапии. При этом оценка эффективности того или иного метода лечения будет дана на основании шкалы СНПР, валидированной в России [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазо, Е.Б. Гиперактивный мочевой пузырь / Е.Б.Мазо, Г.Г.Кривобородов // Consilium Medicum. – 2003. – № 7. – с. 405-411.
2. Фролов, С.А. Тиббиальная нейромодуляция в лечении больных идиопатической и нейрогенной формами функциональной недостаточности анального сфинктера (обзор литературы, первый опыт применения) / С.А.Фролов, Н.Н.Полетов, И.В.Костарев и соавт. // Колопроктология. – 2010. – № 2. – с. 19-29.
3. Шелыгин, Ю.А. Валидация русскоязычной версии опросника по оценке выраженности синдрома низкой передней резекции прямой кишки / Ю.А.Шелыгин, Д.Ю.Пикунов, Е.А.Хомяков и соавт. // Колопроктология. – 2016. – № 4 (58). – с. 7-14.
4. Altomare, D.F. Shortterm outcome of percutaneous tibial nerve stimulation for lowanteriorresection syndrome: results of a pilot study / D.F.Altomare, A.Picciariello, C.Ferrara et al. // Colorectal Dis. – 2017. – № 19 (9). – с. 851-856.
5. Bartlett, L. Biofeedback therapy for symptoms of bowel dysfunction following surgery for colorectal cancer / L.Bartlett, K.Sloots, M.Nowak et al. // Tech. Coloproctol. – 2011. – № 15 (3). – с. 319-26.
6. Bryant, C.L. Anterior resection syndrome / C.L.Bryant, P.J.Lunniss, C.H.Knowles et al. // Lancet Oncol. – 2012. – № 13 (9). – с. 403-408.
7. D'Hondt, M. Sacral neurostimulation for low anterior resection syndrome after radical resection for rectalcancer: evaluation of treatment with the LARS score / M.D'Hondt, F.Nuytens, L.Kinget // Tech Coloproctol. – 2017. – № 21 (4). – с. 301-307.
8. Engel, B.T. Operant conditioning of rectosphincteric responses in the treatment of fecal incontinence / B.T.Engel, P.Nikoomanesh, M.M.Schuster // N. Engl. J. Med. – 1974. – № 290 (12). – с. 646-9.
9. Eftaiha, S.M. Sacral Nerve Stimulation Can Be an Effective Treatment for Low Anterior Resection Syndrome / S.M.Eftaiha, B.Balachandran, S.J.Marecik et al. // Colorectal Dis. – 2017. – № 19 (10). – с. 927-933.
10. Gershon, M.D. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders / M.D.Gershon, J.Tack // Gastroenterology. – 2007. – № 132 (1). – с. 397-414.
11. Ho, Y.H. Biofeedback therapy for excessive stool frequency and incontinence following anterior resection or total colectomy / Y.H.Ho, J.M.Chiang, M.Tan et al. // Dis. Colon Rectum. – 1996. – № 39 (11). – с. 1289-92.
12. Itagaki, R. Serotonin (5-HT₃) receptor antagonists for the reduction of symptoms of low anterior resection syndrome / R.Itagaki, K.Koda, M.Yamazaki et al. // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2014. – № 7. – с. 47-52.
13. Juul, T. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study / T.Juul, M.Ahlberg, S.Biondo, // Dis. Colon Rectum. – 2014. – № 57 (5). – с. 585-591.
14. Kim, H.J. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating / H.J.Kim, M.I.Vazquez Roque, M.Camilleri et al. // Neurogastroenterol. Motil. – 2005. – № 17. – с. 687-96.
15. Kim, K.H. Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery / K.H.Kim, C.S.Yu, Y.S.Yoon et al. // Dis. Colon Rectum. – 2011. – № 54 (9). – с. 1107-13.
16. Laforest, A. Functional disorders after rectal cancer resection: does a rehabilitation programme improve anal continence and quality of life? / A.Laforest, F.Bretagnol, A.S.Mouazan et al. // Colorectal Dis. – 2012. – № 4 (10). – с. 1231-7.
17. Moya, P. Sacral nerve stimulation in patients with severe fecal incontinence after rectal resection / P.Moya, A.Arroyo, L.Soriano-Irigaray et al. // Tech. Coloproctol. – 2012. – № 16 (3). – с. 263-4.
18. Rockwood, T.H. Incontinence severity and QOL scales for fecal incontinence / T.H.Rockwood // Gastroenterology. – 2004. – № 126 (1). – с. 106-13.
19. Schwandner, O. Sacral neuromodulation for fecal incontinence and «low anterior resection syndrome» following neoadjuvant therapy for rectal cancer / O.Schwandner // Int. J. Colorectal Dis. – 2013. – № 28 (5). – с. 665-9.
20. Stephens J.H. Clinical trial assessing VSL#3 for the treatment of anterior resection syndrome / J.H.Stephens, P.J.Hewett // ANZJ Surg. – 2012. – № 82 (6). – с. 420-7.
21. Terra, M.P. Eletktrostimulation und Biofeedback – Beckenbodenmuskeltraining bei Patienten mit Stuhlinkontinenz / M.P.Terra, A.C.Dobben, B.Berghmans et al. // Coloproctology. – 2007. – № 29. – с. 75-86.
22. Vigorita, V. A pilot study assessing the efficacy of posterior tibial nerve stimulation in the treatment of low anterior resection syndrome / V.Vigorita, S.Rausei, P.Troncoso Pereira // Tech. Coloproctol. – 2017. – № 21 (4). – с. 287-293.
23. Wexner, S.D. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a 120-patient prospective multicenter study / S.D.Wexner, J.A.Coller, G.Devroede // Ann. Surg. – 2010. – № 251 (3). – с. 441-9.