

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128>

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А И БОКОВАЯ ПОДКОЖНАЯ СФИНКТЕРОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ СО СПАЗМОМ СФИНКТЕРА. ЧТО ВЫБРАТЬ? (систематический обзор литературы и метаанализ)

Хрюкин Р.Ю.¹, Костарев И.В.¹, Арсланбекова К.И.², Нагудов М.А.¹, Жарков Е.Е.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Россия (директор центра и заведующий кафедрой колопроктологии – академик РАН, профессор Ю.А. Шелыгин)

ВВЕДЕНИЕ: Для лечения хронической анальной трещины используются различные хирургические методики, основным различием между которыми является способ ликвидации спазма анального сфинктера. Одним из наиболее серьезных послеоперационных осложнений является развитие анальной инконтиненции. На сегодняшний день существует ряд методов медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера, позволяющих существенно уменьшить риск развития послеоперационной недостаточности анального жома после вмешательства.

ЦЕЛЬ: Оценить безопасность и эффективность ботулинического токсина типа А (БТА) и боковой подкожной сфинктеротомии (БПС) в лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Выполнен систематический обзор и метаанализ 7 отобранных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих результаты лечения хронической анальной трещины с использованием БТА и БПС. Проанализированы результаты лечения 489 пациентов с оценкой следующих показателей: частота эпителизации трещин, послеоперационных осложнений, развития недостаточности анального сфинктера и рецидивов заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В группе БТА частота эпителизации трещин в 0,88 раза ниже, чем в группе БПС (ОШ=0,12; ДИ=0,06;0,22; p<0,00001). По частоте послеоперационных осложнений в обеих группах статистических различий не выявлено (ОШ=1,07; ДИ=0,50;2,30; p=0,85). Риск развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера в 0,86 раза ниже в группе БТА, чем в группе БПС (ОШ=0,14; ДИ=0,03;0,64; p=0,01). Риск развития рецидива после боковой подкожной сфинктеротомии в 6,06 раза ниже, чем при использовании ботулинического токсина типа А (ОШ=6,06; ДИ=3,52;10,42; p<0,00001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Применение ботулинического токсина типа А в лечении хронической анальной трещины позволяет снизить риск развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера, однако данный метод значительно уступает боковой подкожной сфинктеротомии по показателю частоты эпителизации хронических анальных трещин.

[Ключевые слова: хроническая анальная трещина, боковая подкожная сфинктеротомия, ботулинический токсин типа А, LIS, botox]

Для цитирования: Хрюкин Р.Ю., Костарев И.В., Арсланбекова К.И., Нагудов М.А., Жарков Е.Е. Ботулинический токсин типа А и боковая подкожная сфинктеротомия в лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера. Что выбрать? (систематический обзор литературы и метаанализ). Колопроктология. 2020; т. 19, № 2(72), с. 113-128

BOTULINUM TOXIN TYPE A AND LATERAL SUBCUTANEOUS SPHINCTEROTOMY FOR CHRONIC ANAL FISSURE WITH THE SPHINCTER SPASM. WHAT TO CHOOSE? (systematic literature review and meta-analysis)

Khryukin R.Yu.¹, Kostarev I.V.¹, Arslanbekova K.I.², Nagudov M.A.¹, Zharkov E.E.¹

¹ Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

INTRODUCTION: for the treatment of chronic anal fissure, various surgical techniques are used, the main difference between which is the method of eliminating the anal sphincter spasm. One of the most serious postoperative complications is the development of anal incontinence. To date,

there are a number of methods for drug-induced relaxation of the internal sphincter, which can significantly reduce the risk of developing anal incontinence after surgery.

AIM: to evaluate the safety and effectiveness of botulinum toxin type A (BTA) and lateral subcutaneous sphincterotomy (LSS) in the treatment of chronic anal fissure with sphincter spasm.

METHODS: a systematic review and meta-analysis of 7 selected randomized clinical trials comparing the results of treatment of chronic anal fissure using BTA and LSS was performed. The results of treatment of 489 patients were analyzed with an assessment of the following indicators: the incidence of epithelization of fissures, postoperative complications, development of anal incontinence and the disease recurrence.

RESULTS: In the BTA group, the incidence of fissure epithelization is 0.88 times lower than in the LSS group (OR=0.12; CI=0.06;0.22; p<0.00001). There were no statistical differences in the rate of postoperative complications in both groups (OR=1.07; CI=0.50;2.30; p=0.85). The risk of developing postoperative anal incontinence is 0.86 times lower in the BTA group than in the LSS group (OR=0.14; CI=0.03;0.64; p=0.01). The risk of relapse after lateral subcutaneous sphincterotomy is 6.06 times lower than when using botulinum toxin type A (OR=6.06; CI=3.52;10.42; p<0.00001).

CONCLUSION The use of botulinum toxin type A in the treatment of chronic anal fissure reduces the risk of developing postoperative anal incontinence, but this method is significantly inferior to lateral subcutaneous sphincterotomy in terms of the rate of chronic anal fissure epithelization.

[Key words: chronic anal fissure, lateral subcutaneous sphincterotomy, botulinum toxin type A, LIS, botox]

For citation: Khryukin R.Yu., Kostarev I.V., Arslanbekova K.I., Nagudov M.A., Zharkov E.E. Botulinum toxin type a and lateral subcutaneous sphincterotomy for chronic anal fissure with the sphincter spasm. What to choose? (systematic literature review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020; v. 19, no. 2(72), pp. 113-128

Адрес для переписки: Хрюкин Р.Ю., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салая Адиля, д. 2, Москва, 123423; тел.: +7 (499) 199-04-09; e-mail: info@gnck.ru

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, 30-40% населения в течение жизни обращаются к врачу по поводу проктологических заболеваний [1-4]. При этом заболеваемость хронической анальной трещиной (ХАТ) колеблется от 20 до 23 на 1000 взрослого населения [5,6], а удельный вес составляет от 10 до 15% [5,7-10].

Значительная роль в этиологии и патогенезе данного заболевания принадлежит спазму внутреннего сфинктера [11-16], для ликвидации которого Notaras M.J. в 1969 году предложил метод боковой подкожной сфинктеротомии (БПС, LIS – lateral internal sphincterotomy), являющийся «золотым» стандартом в лечении хронической анальной трещины и до сих пор широко применяемый в клинической практике [15,17]. Стоит отметить, что все хирургические методы лечения ХАТ, при которых производится ликвидация спазма анального сфинктера тем или иным способом, связаны с риском развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера (НАС), колеблющейся по данным ряда авторов между 0 и 35% [18-20].

Для снижения риска развития послеоперационных осложнений были предложены методы медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера (препараты нитратов и блокаторы кальциевых каналов местного действия, инъекция ботулинического токсина и др.), при которых не производится прямое механическое воздействие на элементы запирающего аппарата прямой кишки. По данным литературы, использование ботулинического токсина типа А (БТА, botulinum toxin type A – botox) сопровождается меньшей частотой рецидивов и побочных

эффектов, чем использование других препаратов для медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера [21,22].

В литературе представлено достаточно большое количество исследований, посвященных сравнению методов хирургической и медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера. Предметом данного систематического обзора и метаанализа является суммирование и статистическая обработка данных всех доступных рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности ботулинического токсина типа А и боковой подкожной сфинктеротомии в лечении хронической анальной трещины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями The preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses check list (PRISMA) [23]. Поиск публикаций проводился в электронной базе медицинской литературы Medline и окончился 13.11.2019 г. Поисковый запрос включал в себя следующие термины: «anal fissure», «fissure in ano» «botulinum toxin», «botulinum toxinin injection», «sphincterotomy» и «lateral internal sphincterotomy». Ограничения по дате издания статей и языковые ограничения не применялись.

Критерии отбора публикаций для включения в обзор:

- полнотекстовые статьи, в которых приводятся данные рандомизированных клинических исследований;

Таблица 1. Характеристика исследований, сравнивающих использование ботулинического токсина типа А и боковой подкожной сфинктеротомии в лечении хронической анальной трещины

Table 1. Characteristics of studies comparing the use of botulinum toxin type A and lateral subcutaneous sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure

Автор	Год	Страна	Срок наблюдения (мес.)	Доза БТА (Ед.)	Метод	N пациентов	Заживление послеоперационных ран, N	Осложнения, N	Послеоперационная НАС***, N	Рецидивы, N
Mentes et al.	2003	Турция	12	20	БТА*	61	46	0	0	7
					БПС**	50	47	0	8	2
Iswariah et al.	2005	Австралия	6,5	20	БТА	17	7	нд	нд	9
					БПС	21	19	нд	нд	2
Massoud et al.	2005	Иран	6	20	БТА	25	22	5	нд	5
					БПС	25	25	2	нд	2
Arroyo et al.	2005	Испания	36	25	БТА	40	18	1	0	12
					БПС	40	37	2	2	2
Abd Elhady et al.	2009	Египет	60	40	БТА	40	нд	3	0	21
					БПС	40	нд	2	0	4
Nasr et al.	2010	Египет	4,5	20	БТА	40	25	8	0	16
					БПС	40	36	8	2	5
Valizadeh et al.	2012	Иран	12	50	БТА	25	12	0	0	12
					БПС	25	23	3	1	3

* БТА – ботулинический токсин типа А; ** БПС – боковая подкожная сфинктеротомия; *** НАС – недостаточность анального сфинктера.

- исследования, посвященные сравнению боковой подкожной сфинктеротомии и ботулотоксина типа А в лечении хронической анальной трещины.
- длительность наблюдения за пациентами не менее 4 месяцев.

Дополнительно проведен поиск публикаций по спискам литературы отобранных исследований на предмет найденных источников при первоначальном поиске.

Интересующие показатели:

1. Частота эпителизации трещин.
2. Частота осложнений.
3. Частота развития недостаточности анального сфинктера в послеоперационном периоде.

4. Частота рецидивов заболевания.

Статистическую обработку данных при сравнении вышеуказанных показателей проводили в программе Review Manager 5.3. Для всех дихотомических данных вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста, при $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$ гетерогенность считали статистически значимой.

Результаты поиска.

После составления запроса в поисковой системе PubMed в базе Medline найдено 2242 публикации. На следующем этапе были исключены: обзоры литературы – 73 статьи, метаанализы – 24 публикации, исследования, посвященные другим методам лечения анальной трещины – 83 публикации. В списках литературы, отобранных для анализа статей, дополнительно выявлена 1 публикация.

В итоге, в анализ включено 7 рандомизированных клинических исследований (Рис. 1). Характеристика публикаций представлена в таблице 1. Проанализированы данные о 489 пациентах, из которых 248 (50,7%) была выполнена инъекция ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер и 241 (49,3%) произведена боковая подкожная сфинктеротомия.

Качество включенных в метаанализ статей было оценено в соответствии с Cochrane risk of bias check list [24]. Результаты оценки качества исследований отображены на рисунке 2. Низкий риск отклонения результатов более чем в 75% публикаций определяется лишь по критерию отчетности в исследовании.

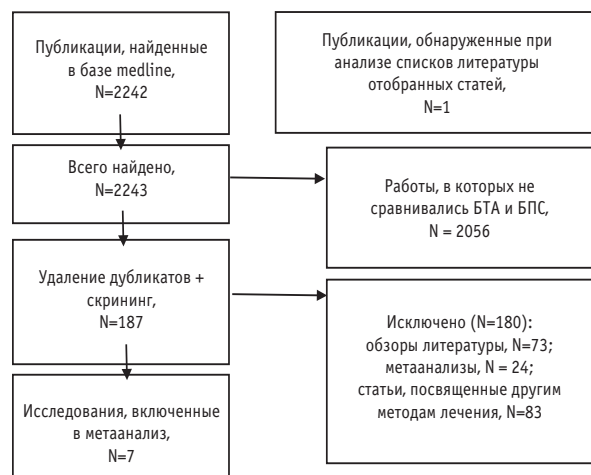


Рисунок 1. Диаграмма поиска источников литературы
Figure 1. Flow-chart for searching literature sources

ях. В свою очередь, критерии метода рандомизации, ослепления исполнителей и исследователей, распределения пациентов по группам и полноты описания результатов лечения имеют низкий риск предвзятости менее чем в 25% публикаций, что ставит под сомнение качество включенных в метаанализ исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Метаанализ частоты эпителизации трещин.

Данные о частоте заживления представлены в 6 исследованиях. При метаанализе данных выявлено, что при инъекции ботулинического токсина типа А во внутренний сфинктер частота заживления дефектов в 0,88 раза ниже, чем при выполнении боковой подкожной сфинктеротомии (ОШ=0,12; ДИ=0,06;0,22; $p<0,00001$). При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения $I^2=0\%$, $p=0,80$ (Рис. 3А).

Метаанализ развития послеоперационных осложнений.

В 6 исследованиях приведены данные о послеоперационных осложнениях. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений после лечения хронической анальной трещины с использованием ботулинического токсина типа А и боковой подкожной сфинктеротомии (ОШ=1,07; ДИ=0,50;2,30; $p=0,85$). Исследования являются гетерогенными $I^2=0\%$, $p=0,44$ (Рис. 3Б).

Метаанализ развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера.

В 5 исследованиях представлены данные о развитии послеоперационной недостаточности анального сфинктера после выполнения сравниваемых методик лечения хронической анальной трещины. Установлено, что риск развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера в 0,86 раза ниже при использовании БТА, чем при выполнении БПС (ОШ=0,14; ДИ=0,03;0,64; $p=0,01$). При анализе на однородность исследований отмечается их гетерогенность $I^2=0\%$, $p=0,78$ (Рис. 3В).

Метаанализ частоты развития рецидивов.

Во всех 7, включенных в метаанализ, публикациях имеются данные о частоте рецидивов после оперативных вмешательств. При анализе выявлено, что риск развития рецидива после боковой подкожной сфинктеротомии в 6,06 раза ниже, чем при использовании ботулинического токсина типа А (ОШ=6,06; ДИ=3,52;10,42; $p<0,00001$). Анализ публикаций на однородность выявил их существенную гетерогенность $I^2=0\%$, $p=0,84$ (Рис. 3Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ эффективности и безопасности боковой подкожной сфинктеротомии и применения ботулинического токсина типа А в лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера.

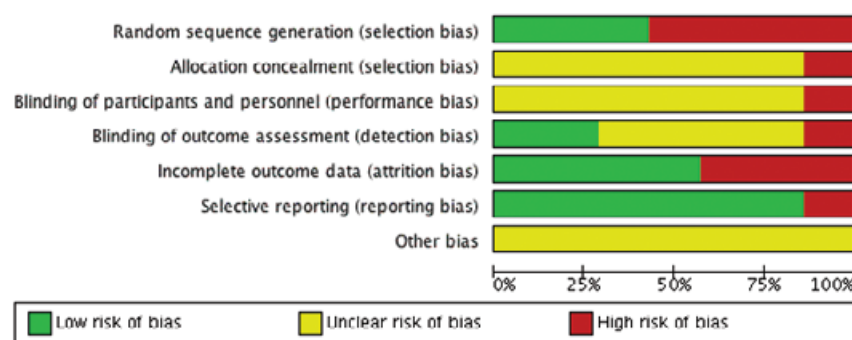


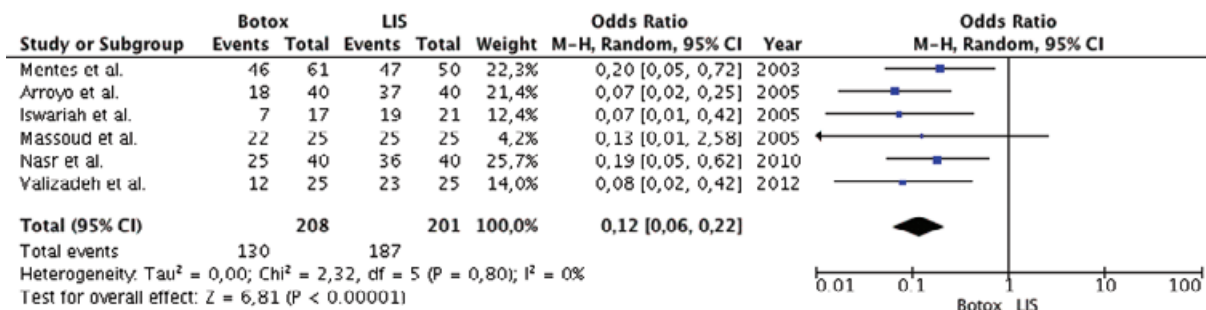
Рисунок 2. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих БПС (LIS – lateral internal sphincterotomy) и БТА (Botox) в лечении хронической анальной трещины, в соответствии с Cochrane risk of bias check list

Figure 2. Assessment of bias risk in studies comparing LIS (LIS – lateral internal sphincterotomy) and BTA (Botox) in the treatment of chronic anal fissure, according to the Cochrane risk of bias check list

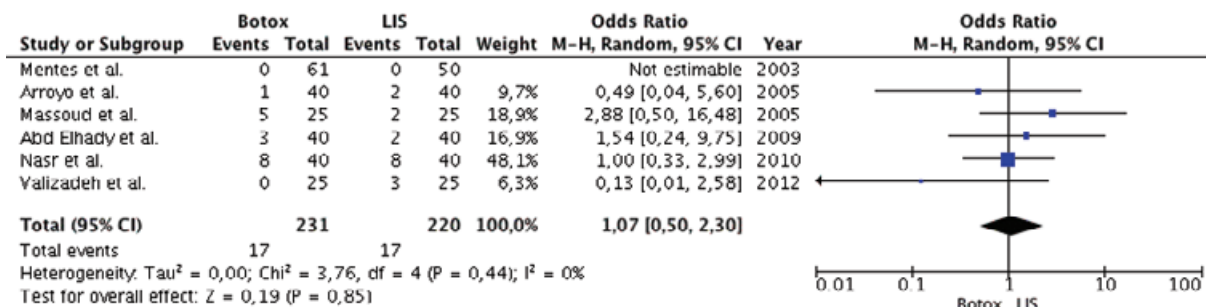


Осложнения после применения БТА и БПС во включенных в метаанализ публикациях были представлены острой задержкой мочеиспускания, раневой инфекцией и кровотечениями, в том числе экхимозами и гематомами. По данным проведенного исследова-

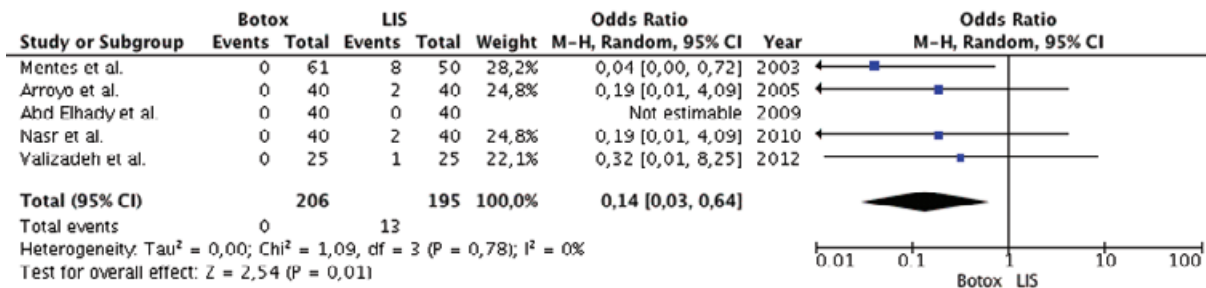
ния, мы не получили статистически достоверной разницы в частоте возникновения послеоперационных осложнений после применения изучаемых методов лечения. Тем не менее, некоторые авторы указывают на более высокую безопасность инъек-



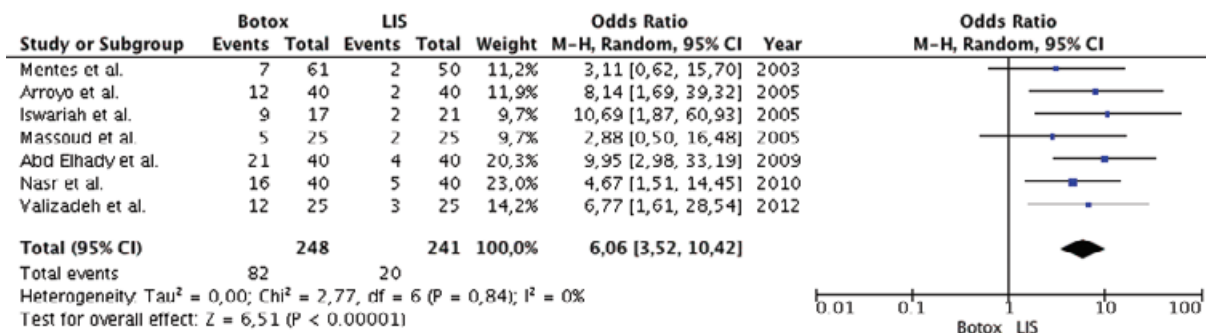
А. Частота эпителизации трещин при лечении ХАТ с использованием БТА (Botox) и БПС (LIS)



Б. Частота послеоперационных осложнений при лечении ХАТ с использованием БТА (Botox) и БПС (LIS)



В. Частота развития послеоперационной НАС при лечении ХАТ с использованием БТА (Botox) и БПС (LIS)



Г. Частота рецидивов при лечении ХАТ с использованием БТА (Botox) и БПС (LIS)

Рисунок 3. Сравнение ботулинического токсина типа А и боковой подкожной сфинктеротомии в лечении хронической анальной трещины

Figure 3. Comparison of botulinum toxin type A and lateral subcutaneous sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure

ций ботулинического токсина типа А в сравнении со сфинктеротомией [25].

Послеоперационная недостаточность анального сфинктера, как наиболее опасное осложнение, была проанализирована отдельно. Согласно полученным данным, в срок наблюдения за пациентами от 4,5 до 60 месяцев риск возникновения послеоперационной НАС после применения БТА в 0,86 раза ниже, чем после БПС.

Дискуссия относительно эффективности сравниваемых методов лечения ХАТ и частоты развития анальной инконтиненции после их применения остаётся открытой. Так, Garg P. с соавт., проанализировав результаты 22 рандомизированных клинических исследований, установили, что общая частота развития НАС после выполнения боковой подкожной сфинктеротомии составила 14% [26]. В свою очередь, Nelson R. с соавт. провели два отдельных метаанализа, оценивающих консервативное и хирургическое лечение анальных трещин, по результатам которых не выявлено существенной разницы в частоте недостаточности анального сфинктера при сроках наблюдения за пациентами до 3 лет [19,27]. В 2017 году Ebinger S.M. с соавт. провели первый сетевой метаанализ, посвященный лечению ХАТ, по результатам которого частота эпителизации после БПС составила 93,1% при частоте недостаточности 9,4%, а после выполнения инъекций БТА – 62,6% при частоте НАС 4,1% при сроках наблюдения за пациентами от 2 недель до 5 лет [28].

При сравнении изучаемых методов лечения было установлено, что применение ботулинического токсина типа А снижает риск развития послеоперационной НАС, однако уступает боковой сфинктеротомии в эффективности лечения и частоте возникновения рецидивов заболевания [22,29-34]. Вышеизложенные результаты совпадают с данными других исследователей [28,35,36] и могут быть связаны с временным обратимым эффектом БТА в отличие от перманентной и стойкой релаксации внутреннего сфинктера после выполнения БПС. При этом применение ботулинического токсина типа А по сравнению с другими консервативными методами в лечении ХАТ (лидокаиновая, нитроглицериновая и дилтиаземовая мази) сопровождается меньшей частотой рецидивов заболевания и возникновения побочных эффектов и осложнений при схожей или большей эффективности, что подтверждено рядом авторов [37-45].

В анализируемых исследованиях применялась различная техника применения БТА (доза и разведение препарата в физиологическом растворе, точки введения, используемый метод анестезии) [22,29-34]. Bobkiewicz A. с соавт., проанализировав 34 исследования и 1577 пациентов в своем метаанализе, пришли к заключению о том, что эффективность БТА, частота

развития послеоперационной НАС и других осложнений после его применения не зависят от дозы вводимого препарата [25]. В метаанализе Lin J.X. и соавт., включающем 18 исследований и 1158 пациентов, авторы пытались определить оптимальную дозу и точки введения ботулинического токсина типа А, однако при сравнении различных методик использования БТА также не получили статистически достоверных различий, но при этом сделали вывод о необходимости дальнейших исследований с более длительными периодами наблюдения за пациентами [46].

Стоит отметить, что во всех включенных в метаанализ исследованиях ботулинический токсин типа А применялся изолированно, что может влиять на эффективность лечения пациентов с ХАТ. Мы разделяем точку зрения ряда авторов, по мнению которых инъекция БТА в сочетании с иссечением трещины будет иметь преимущество перед его изолированным применением [28,44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного систематического обзора и метаанализа установлено, что сравниваемые методы не могут являться «золотым» стандартом в лечении хронической анальной трещины. Несмотря на высокую частоту эпителизации ХАТ после выполнения боковой подкожной сфинктеротомии, данные о развитии инконтиненции в послеоперационном периоде противоречивы.

Проведённый метаанализ свидетельствует об отсутствии риска развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера после использования ботулинического токсина типа А, однако частота эпителизации хронических анальных трещин после инъекции препарата не соответствует уровню «золотого» стандарта.

Исследования имеют выраженную вариабельность в дозировке БТА, выборе точек инъекций препарата во внутренний сфинктер, что свидетельствует об отсутствии разработанных рекомендаций по использованию данного метода лечения хронической анальной трещины.

Неудовлетворительное качество исследований, их гетерогенность, высокий риск смещения в результатах публикаций, отсутствие многоцентровых рандомизированных клинических испытаний, диктует необходимость проведения исследования, посвященного сравнению иссечения трещины в комбинации с боковой подкожной сфинктеротомией и иссечения трещины в комплексе с инъекцией ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Нагудов М.А.

Сбор и обработка материала: Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Нагудов М.А., Арсланбекова К.И.

Статистическая обработка: Хрюкин Р.Ю., Нагудов М.А., Жарков Е.Е.

Написание текста: Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е.
Редактирование: Костарев И.В., Жарков Е.Е.

АВТОРЫ ЗАЯВЛЯЮТ ОБ ОТСУТСТВИИ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

The authors declare no conflicts of interest

ЛИТЕРАТУРА

- Stewart DBS, Gaertner W, Glasgow S. Clinical practice guideline for the management of anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 2017;60 (1):7-14.
- Motie MR, Hashemi P. Chronic anal fissure: a comparative study of medical treatment versus surgical sphincterotomy. *Acta Med Iran*. 2016;54(7):437-440.
- Adamova Z, Slovacek R, Bar T. Anal fissure. *Cas Lek Cesk*. 2015;154(1):11-13.
- Malaty HM, Sansgiry S, Artinyan A. Time Trends, clinical characteristics, and risk factors of chronic anal fissure among a national cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(3):861-864.
- Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. Под ред. член-корр. РАН Ю.А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, с. 12-29.
- Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Орлова Л.П. Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины. *Колопроктология*. 2010; № 1(31), с. 4-9.
- Благодарный Л.А., Полетов Н.Н., Жарков Е.Е. Патогенез анальных трещин. *Колопроктология*. 2007; № 1(19), с. 38-41.
- Благодарный Л.А., Жарков Е.Е. Результаты консервативного лечения хронической анальной трещины в сочетании с крово-точающим геморроем. *Колопроктология*. 2007; № 1(19), с. 34-38.
- Ткалич О.В., Жарков Е.Е., Пономаренко А.А. Современные методы медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера у больных анальной трещиной. *Хирург*. 2019; № 8, с. 26-42.
- Нехрикова С.В., Титов А.Ю., Кашников В.Н. Амбулаторное лечение пациентов с заболеваниями анального канала и перианальной области. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019; т. 8. № 3. с. 27-37.
- Kuypers HC. Is there really sphincter spasm in anal fissure? *Dis. Colon. Rectum*. 1983;8 (26):493-494.
- Lund JN, Binch C, McGrath J. Topographical distribution of blood supply to the anal canal. *Br J Surg*. 1999;4 (86):496-498.
- Lund JN, Scholefield JH. Internal sphincter spasm in anal fissure. *Br J Surg*. 1997;12 (84): 1723-1724.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Anal fissure: new concepts in pathogenesis and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;218:78-81.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg*. 1996;1 (83):63-65.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 1994;7 (37):664-669.
- Notaras MJ. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure – a new technique. *Proc R Soc Med*. 1969;62 (7):713.
- Eisenhammer S. The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure. *Surg Gynecol Obstet*. 1959;109:583-590.
- Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (4): CD003431.
- Davies I, Dafydd L, Davies L. Long term outcomes after lateral anal sphincterotomy for anal fissure: a retrospective cohort study. *Surg Today*. 2014;44 (6):1032-1039.
- Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiery-Ittah M. Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. *Gut*. 2001;48:221-224.
- Massoud BW, Mehrdad V, Baharak T. Botulinum toxin injection versus internal anal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Ann Saudi Med*. 2005;25:140-142.
- Liberati A, Altman D, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009;(339),p. b2700.
- Higgins JP, Altman DP, Gøtzsche PC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med. J*. 2011;343:889-893.
- Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg*. 2016;40 (12):3064-3072. doi: 10.1007/s00268-016-3693-9.
- Garg P, Garg M, Menon GR. Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013;15 (3):104-117. doi: 10.1111/codi.12108.
- Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011: CD002199.
- Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R. Operative and medical treatment of chronic anal fissures—a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2017;52 (6):663-676. doi: 10.1007/s00535-017-1335-0.
- Mentes BB, Irkocurcu O, Akin M. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 2003;46 (2):232-237.
- Arroyo A, Perez F, Serrano P. Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg*. 2005;189 (4):429-434.
- Iswariah H, Stephens J, Rieger N. Randomized prospective controlled trial of lateral internal sphincterotomy versus injection of botulinum toxin for the treatment of idiopathic fissure in ano. *ANZ J Surg*. 2005;75 (7):553-555.
- Abd Elhady HM, Othman IH, Hablus MA. Long-term prospective randomised clinical and manometric comparison between surgical and chemical sphincterotomy for treatment of chronic anal fissure. *S Afr J Surg*. 2009;47 (4):112-114.
- Nasr M, Ezzat H, Elsebae M. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial. *World J Surg*. 2010;34 (11):2730-2734.
- Valizadeh N, Jalaly NY, Hassanzadeh M. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: randomized prospective controlled trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397 (7):1093-1098.
- Shao WJ, Li GC, Zhang ZK. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection

tion with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:995-1000.

36. Sajid MS, Hunte S, Hippolyte S. Comparison of surgical vs chemical sphincterotomy using botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2008;10:547-552.

37. Colak T, Ipek T, Kanik A. A randomized trial of botulinum toxin vs. lidocaine pomade for chronic anal fissure. *Acta Gastroenterol Belg.* 2002;65:187-190.

38. Brisinda G, Cadeddu F, Brandara F. Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2% nitroglycerin ointment for chronic anal fissure. *Br J Surg.* 2007;94:162-167.

39. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med.* 1999;341:65-69.

40. Richard CS, Gregoire R, Plewes EA. Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure: results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1048-1057.

REFERENCES:

1. Stewart DBSr, Gaertner W, Glasgow S. Clinical practice guideline for the management of anal fissures. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(1):7-14.

2. Motie MR, Hashemi P. Chronic anal fissure: a comparative study of medical treatment versus surgical sphincterotomy. *Acta Med Iran.* 2016;54(7):437-440.

3. Adamova Z, Slovacek R, Bar T. Anal fissure. *Cas Lek Cesk.* 2015;154(1):11-13.

4. Malaty HM, Sansgiry S, Artinyan A. Time Trends, clinical characteristics, and risk factors of chronic anal fissure among a national cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61(3):861-864.

5. Shelygin Yu.A. Clinical recommendations. Coloproctology. Ed. Corresponding Member RAS Yu.A. Shelygin. M.: GEOTAR-Media, 2015, pp. 12-29. (in Russ.).

6. Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Orlova L.P. Immediate results of a comprehensive treatment of chronic anal fissure. *Koloproktologia.* 2010; no. 1(31), pp. 4-9. (in Russ.).

7. Blagodarny L.A., Poletov N.N., Zharkov E.E. Pathogenesis of anal fissures. *Koloproktologia.* 2007; no. 1(19), pp. 38-41. (in Russ.).

8. Blagodarny L.A., Zharkov E.E. The results of conservative treatment of chronic anal fissure in combination with bleeding hemorrhoids. *Koloproktologia.* 2007; no. 1(19), pp. 34-38. (in Russ.).

9. Tkalich O.V., Zharkov E.E., Ponomarenko A.A. Modern methods of drug relaxation of the internal sphincter in patients with anal fissure. *Khirurg.* 2019; no. 8, pp. 26-42. (in Russ.).

10. Nekhrkova S.V., Titov A.Yu., Kashnikov V.N. Outpatient treatment of patients with diseases of the anal canal and perianal region. *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2019; v. 8, no. 3, pp. 27-37. (in Russ.).

11. Kuypers HC. Is there really sphincter spasm in anal fissure? *Dis Colon Rectum.* 1983;8(26):493-494.

12. Lund JN, Binch C, McGrath J. Topographical distribution of blood supply to the anal canal. *Br J Surg.* 1999;4(86):496-498.

13. Lund JN, Scholefield JH. Internal sphincter spasm in anal fissure. *Br J Surg.* 1997;12(84):1723-1724.

14. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Anal fissure: new concepts in pathogenesis and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;218:78-81.

15. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg.* 1996;1(83):63-65.

16. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal

41. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1074-1078.

42. Jones OM, Brading AF, Mortensen NJ. The mechanism of action of botulinum toxin on the internal anal sphincter. *Colorect Dis.* 2002;4(1):71-72.

43. Bhardwaj R, Drye E, Vaizey C. Novel delivery of botulinum toxin for the treatment of anal fissures. *Colorect Dis.* 2006;8:360-364.

44. Lindsey I, Cunningham C, Jones OM. Fissurectomy – botulinum toxin: a novel sphincter-sparing procedure for medically resistant chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1947-1952.

45. Samim M, Twigt B, Stoker L. Topical diltiazem cream versus botulinum toxin a for the treatment of chronic anal fissure: a double-blind randomized clinical trial. *An Surg.* 2012;255(1):18-22. doi: 10.1097/SLA.0b013e318225178a.

46. Lin JX, Krishna S, Su'a B. Optimal Dosing of Botulinum Toxin for Treatment of Chronic Anal Fissure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(9):886-894. doi: 10.1097/DCR.0000000000000612.

pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum.* 1994;7(37):664-669.

17. Notaras MJ. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure – a new technique. *Proc R Soc Med.* 1969;62(7):713.

18. Eisenhammer S. The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure. *Surg Gynecol Obstet.* 1959;109:583-590.

19. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4): CD003431.

20. Davies I, Dafydd L, Davies L. Long term outcomes after lateral anal sphincterotomy for anal fissure: a retrospective cohort study. *Surg Today.* 2014;44(6):1032-1039.

21. Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiery-Ittah M. Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. *Gut.* 2001;48:221-224.

22. Massoud BW, Mehrdad V, Baharak T. Botulinum toxin injection versus internal anal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Ann Saudi Med.* 2005;25:140-142.

23. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed.).* 2009;(339),p. b2700.

24. Higgins JP, Altman DP, Gøtzsche PC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br. Med. J.* 2011;343:889-893.

25. Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg.* 2016;40(12):3064-3072. doi: 10.1007/s00268-016-3693-9.

26. Garg P, Garg M, Menon GR. Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2013;15(3):104-117. doi: 10.1111/codi.12108.

27. Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011: CD002199.

28. Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R. Operative and medical treatment of chronic anal fissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol.* 2017;52(6):663-676. doi: 10.1007/s00535-017-1335-0.

29. Mentess BB, Irkorucu O, Akin M. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(2):232-237.

30. Arroyo A, Perez F, Serrano P. Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg.* 2005;189 (4):429-434.
31. Iswariah H, Stephens J, Rieger N. Randomized prospective controlled trial of lateral internal sphincterotomy versus injection of botulinum toxin for the treatment of idiopathic fissure in ano. *ANZ J Surg.* 2005;75 (7):553-555.
32. Abd Elhady HM, Othman IH, Hablus MA. Long-term prospective randomised clinical and manometric comparison between surgical and chemical sphincterotomy for treatment of chronic anal fissure. *S Afr J Surg.* 2009;47 (4):112-114.
33. Nasr M, Ezzat H, Elsebae M. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial. *World J Surg.* 2010;34 (11):2730-2734.
34. Valizadeh N, Jalaly NY, Hassanzadeh M. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: randomized prospective controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397 (7):1093-1098.
35. Shao WJ, Li GC, Zhang ZK. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:995-1000.
36. Sajid MS, Hunte S, Hippolyte S. Comparison of surgical vs chemical sphincterotomy using botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2008;10:547-552.
37. Colak T, Ipek T, Kanik A. A randomized trial of botulinum toxin vs. lidocaine pomade for chronic anal fissure. *Acta Gastroenterol Belg.* 2002;65:187-190.
38. Brisinda G, Cadeddu F, Brandara F. Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2% nitroglycerin ointment for chronic anal fissure. *Br J Surg.* 2007;94:162-167.
39. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med.* 1999;341:65-69.
40. Richard CS, Gregoire R, Plewes EA. Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure: results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1048-1057.
41. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1074-1078.
42. Jones OM, Brading AF, Mortensen NJ. The mechanism of action of botulinum toxin on the internal anal sphincter. *Colorect Dis.* 2002;4(1):71-72.
43. Bhardwaj R, Drye E, Vaizey C. Novel delivery of botulinum toxin for the treatment of anal fissures. *Colorect Dis.* 2006;8:360-364.
44. Lindsey I, Cunningham C, Jones OM. Fissurectomy – botulinum toxin: a novel sphincter-sparing procedure for medically resistant chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1947-1952.
45. Samim M, Twigt B, Stoker L. Topical diltiazem cream versus botulinum toxin a for the treatment of chronic anal fissure: a double-blind randomized clinical trial. *An Surg.* 2012;255(1):18-22. doi: 10.1097/SLA.0b013e318225178a.
46. Lin JX, Krishna S, Su'a B. Optimal Dosing of Botulinum Toxin for Treatment of Chronic Anal Fissure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum.* 2016;59 (9):886-894. doi: 10.1097/DCR.0000000000000612.

Дата поступления – 10.01.2020

Received – 10.01.2020

После доработки – 26.03.2020

Revised – 26.03.2020

Принято к публикации – 11.05.2020

Accepted for publication – 11.05.2020