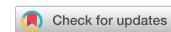


<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70>



# Лечение хронической анальной трещины с использованием ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД в сравнении с боковой подкожной сфинктеротомией (NCT03855046)

Хрюкин Р.Ю.<sup>1</sup>, Жарков Е.Е.<sup>1</sup>, Голоктионов Н.А.<sup>1</sup>, Нехрикова С.В.<sup>1</sup>,  
Медведев В.Ю.<sup>2</sup>, Сложеникин С.В.<sup>2</sup>, Загрядский Е.А.<sup>3</sup>, Пономаренко А.А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «ПОКБ» Обособленное структурное подразделение №7 (Больничный проезд, 4А, г. Подольск, 142155, Россия)

<sup>3</sup>ООО Медицинский центр «ОН Клиник» Россия (Большая Молчановка, д. 32-1, г. Москва, 121069, Россия)

## РЕЗЮМЕ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** улучшить результаты лечения хронической анальной трещины.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование было включено 176 пациентов, рандомизированных методом генерации случайных чисел в компьютерной программе в 2 группы. 88 пациентам выполнено иссечение трещины в сочетании с инъекцией ботулинического токсина типа А (инкоботулоксин) во внутренний анальный сфинктер (основная группа, БТА), и 88 — в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией (контрольная группа, БПС).

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** на 30 сутки после операции спазм внутреннего анального сфинктера, по данным профилометрии, сохранялся у 14,8% пациентов основной группы (БТА) и 22,7% больных контрольной группы (БПС) [ $p = 0,18$ ], а на 60 сутки — у 20,4% и 14,8% пациентов, соответственно [ $p = 0,32$ ]. На 60 день наблюдения послеоперационная рана не эпителизовалась у 14% пациентов группы БТА и 1% группы БПС [ $p = 0,0006$ ]. На 30 сутки после операции жалобы на недержание отмечали 32% больных группы БТА и 31% — группы БПС [ $p = 0,87$ ], на 60 сутки — 7% и 11% пациентов, соответственно [ $p = 0,29$ ]. Интенсивность болевого синдрома после операции в сравниваемых группах не различалась как после дефекации, так и в течение дня [ $p > 0,05$ ]. Расширение объема оперативного вмешательства в 2,44 раза повышает шанс развития транзитной недостаточности анального сфинктера (НАС) на 30 день наблюдения [ $p = 0,01$ ] и в 3 раза — на 60 день [ $p = 0,04$ ]. Применение БТА в качестве метода релаксации внутреннего анального сфинктера повышает шанс замедления эпителизации послеоперационной раны в 13,7 раз [ $p = 0,01$ ], а расширение объема операции — в 3,47 раза [ $p = 0,03$ ].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** применение ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД после иссечения анальной трещины не уступает боковой подкожной сфинктеротомии в эффективности ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера при сопоставимой частоте развития транзитной недостаточности анального сфинктера в течение 2 месяцев после операции. Нейротоксин служит альтернативой выполнению сфинктеротомии, однако, в ряде случаев, требует добавления в схему послеоперационного ведения пациентов лекарственного средства, содержащего человеческий рекомбинантный эпидермальный фактор роста.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая анальная трещина, спазм внутреннего сфинктера, ботулинический токсин типа А, инкоботулоксин А, боковая подкожная сфинктеротомия.

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

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Нехрикова С.В., Медведев В.Ю., Сложеникин С.В., Загрядский Е.А., Пономаренко А.А. Лечение хронической анальной трещины с использованием ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД в сравнении с боковой подкожной сфинктеротомией (NCT03855046). *Колопроктология*. 2022; т. 21, № 1, с. 60–70. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70>

# Treatment of chronic anal fissure botulinum toxin type A 40 U in comparison with lateral subcutaneous sphincterotomy (NCT03855046)

Roman Yu. Khryukin<sup>1</sup>, Eugeny E. Zharkov<sup>1</sup>, Nikolay A. Goloktionov<sup>1</sup>, Svetlana V. Nekhrnikova<sup>1</sup>, Vladimir Yu. Medvedev<sup>2</sup>, Sergey V. Slozhenikin<sup>2</sup>, Eugeny A. Zagryadskii<sup>3</sup>, Alexey A. Ponomarenko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>SBHIMR«PRCH» Separate Structural Unit №7 (Bolnichny proyezd str., 4A, Podolsk, 142155, Russia)

<sup>3</sup>Medical Center «ON CLINIC» (Bolshaya Molchanovka str., 32-1, Moscow, 121069, Russia)

**ABSTRACT** AIM: to improve the results of chronic anal fissure treatment.

**PATIENTS AND METHODS:** the prospective randomized study included 176 patients divided in two groups. Eighty-eight patients underwent fissure excision in combination with injection of botulinum toxin type A (incobotulinum toxin) into the internal anal sphincter (main group, BTA), and 88 patients underwent anal fissure excision in combination with lateral subcutaneous sphincterotomy (control group, LIS).

**RESULTS:** on the 30th day after surgery, spasm of internal anal sphincter, according to profilometry, persisted in 14.8% of patients of the main group (BTA) and 22.7% of patients in the control group (LSS) ( $p = 0.18$ ), and on the 60th day in 20.4% and 14.8% of patients, respectively ( $p = 0.32$ ). On the 60th day after surgery, the postoperative wound did not epithelialize in 14% of patients in the BTA group and 1% of the LSS group ( $p = 0.0006$ ). On the 30th day after surgery, complaints of incontinence were noted by 32% of patients in the BTA group and 31% in the LSS group ( $p = 0.87$ ), on the 60th day — 7% and 11% of patients, respectively ( $p = 0.29$ ). The intensity of pain after surgery in the compared groups did not differ both after defecation and during the day ( $p > 0.05$ ). Expansion of the surgery volume increases the chance of developing temporary anal sphincter incontinence (ASI) by 2.44 times on the 30th day of observation ( $p = 0.01$ ) and by 3 times — on day 60 ( $p = 0.04$ ). The use of BTA as a method of internal anal sphincter relaxation increases the chance of slowing down the epithelization of the postoperative wound by 13.7 times [ $p = 0.01$ ], and the expansion of the surgery volume — by 3.47 times [ $p = 0.03$ ].

**CONCLUSION:** the use 40 U of botulinum toxin type A after anal fissure excision is not inferior to lateral subcutaneous sphincterotomy in elimination of spasm internal anal sphincter with a comparable incidence of temporary anal sphincter incontinence within 2 months after surgery. Neurotoxin serves as an alternative to sphincterotomy, however, in some cases, it requires the addition of a agent containing human recombinant epidermal growth factor to the postoperative management of patients.

**KEYWORDS:** chronic anal fissure, CAF, internal sphincter spasm, botulinum toxin type A, BTA, incobotulinum toxin, lateral subcutaneous sphincterotomy, LIS.

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflicts of interest.

**FOR CITATION:** Khryukin R.Yu., Zharkov E.E., Goloktionov N.A., Nekhrnikova S.V., Medvedev V.Yu., Slozhenikin S.V., Zagryadskiy E.A., Ponomarenko A.A. Treatment of chronic anal fissure botulinum toxin type A 40 U in comparison with lateral subcutaneous sphincterotomy (NCT03855046). *Koloproktologia*. 2022;21(1):60–70. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70>

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:** Хрюкин Роман Юрьевич, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: [hrukinroman@gmail.com](mailto:hrukinroman@gmail.com); тел.: +7 (916) 159-80-59

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Khryukin R.Yu., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: [hrukinroman@gmail.com](mailto:hrukinroman@gmail.com)

Дата поступления — 25.01.2022

Received — 25.01.2022

После доработки — 26.01.2022

Revised — 26.01.2022

Принято к публикации — 08.03.2022

Accepted for publication — 08.03.2022

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным методом лечения хронической анальной трещины (ХАТ) является боковая подкожная сфинктеротомия (БПС) [1,2]. Однако БПС сопровождается развитием послеоперационной анальной инконтиненции (НАС) разной степени

выраженности, в связи с чем продолжается поиск методов релаксации внутреннего анального сфинктера, не приводящих к развитию НАС и, при этом, не уступающих сфинктеротомии в частоте заживления трещин [3,4]. Одним из предложенных методов лечения хронической анальной трещины является инъекция ботулинического токсина типа А во

внутренний анальный сфинктер (БТА). Метаанализ семи рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих БПС и БТА в лечении ХАТ показал, что в срок наблюдения за пациентами от 4,5 до 60 месяцев риск возникновения транзиторной послеоперационной НАС после инъекции нейротоксина во внутренний анальный сфинктер в 0,86 раза ниже, чем после сфинктеротомии, но при этом БТА уступает БПС в эффективности лечения хронической анальной трещины. Несмотря на метаанализ РКИ, в них применяли различные методики инъекции препарата без иссечения трещины, что может влиять на эффективность лечения пациентов с ХАТ [5]. В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России был предложен способ лечения хронических анальных трещин, заключающийся в иссечении трещины с инъекцией БТА во внутренний анальный сфинктер в дозировке 40 ЕД, приводящий к эпителизации послеоперационной раны у всех пациентов в течение 2 месяцев с минимальной частотой развития обратимой недостаточности анального сфинктера. Таким образом, нами было решено провести рандомизированное исследование, посвященное сравнению иссечения трещины в комбинации с боковой подкожной сфинктеротомией и иссечения трещины в комплексе с инъекцией ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер по предложенной методике с целью оценки частоты развития НАС и заживления послеоперационных ран.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лечения хронической анальной трещины.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2019 по сентябрь 2021 гг. на базе нашего Центра проведено сравнительное, проспективное, рандомизированное, одноцентровое исследование, зарегистрированное на сайте [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) (ID NCT03855046). В основную группу включено 88 пациентов, которым проводилось иссечение трещины в сочетании с медикаментозной релаксацией внутреннего анального сфинктера ботулиническим токсином типа А (инкоботулотоксин типа А, БТА); в контрольную группу — 88 пациентов, которым выполнялось иссечение трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией (БПС) (Рис. 1). Диагноз «хроническая анальная трещина» устанавливали при наличии хотя бы одного из следующих признаков: длительность анамнеза

заболевания более 2 месяцев, рубцовые изменения краёв дефекта, фиброзный полип анального канала у проксимального края дефекта, сторожевой бугорок у дистального края дефекта; волокна внутреннего сфинктера в дне дефекта.

### Критерии включения в исследование:

пациенты с хронической анальной трещиной с подтверждённым спазмом внутреннего сфинктера по данным профилометрии; возраст пациентов более 18 лет; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

### Критерии не включения:

пациенты, ранее перенесшие хирургические вмешательства на анальном канале и прямой кишке (за исключением малоинвазивных методик); наличие недостаточности анального сфинктера 1–3 степени (оценка по шкале Wexner больше 0 баллов); пектеноз; воспалительные заболевания толстой кишки; наружный и внутренний геморрой IV стадии; хронический парапроктит; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; беременность и период лактации; индивидуальная непереносимость и повышенная чувствительность к ботулиническому токсину типа А; миастения и миастеноподобные синдромы.

### Критерии исключения:

Наличие свищей прямой кишки, захватывающих подкожную порцию наружного сфинктера и более глубоких (при интраоперационной ревизии); отказ от прохождения обследования, несоблюдение протокола исследования.

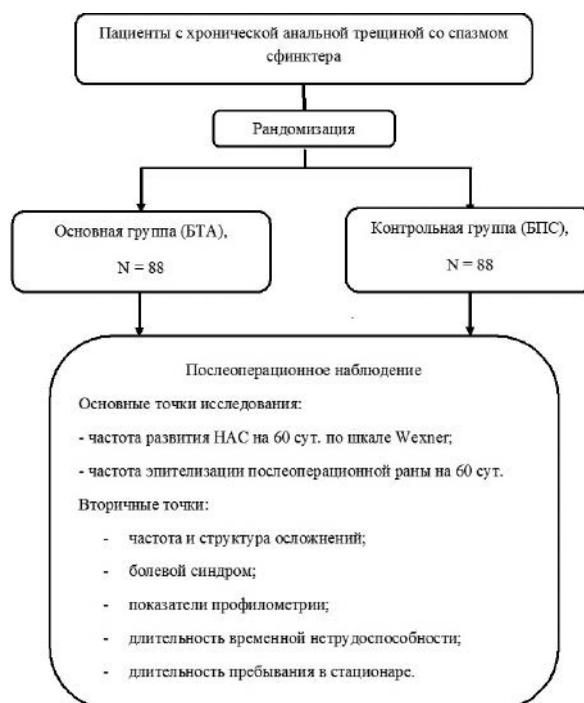


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Research design

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с хронической анальной трещиной  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients with chronic anal fissure

Показатель	Метод ликвидации спазма внутреннего сфинктера		p
	БТА, N = 88	БПС, N = 88	
Медиана возраста (квартили)	37,5 (32; 45)	39 (33; 52)	0,08
Медиана ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (квартили)	24,3 (21,1; 28,3)	26,1 (22,2; 30,1)	0,07
Пол			
мужской	34 (38,6%)	39 (44,3%)	0,54
женский	54 (61,4%)	49 (55,7%)	
Анамнез заболевания (мес.)	16,5 (6; 60)	18,5 (8,5; 50)	0,92
Медиана болевого синдрома после стула (квартили)	5 (4; 7)	6 (5; 8)	0,004
Медиана болевого синдрома в течение дня (квартили)	4 (3; 6)	5 (3; 6)	0,09
Анальная трещина (N)			
1	74 (84%)	73 (82,9%)	0,84
2	14 (15,9%)	15 (17%)	
Внутреннее свищевое отверстие	4 (4,6%)	2 (2,3%)	0,4
Фиброзный полип (N)			
1	22 (25%)	33 (37,5%)	0,1
2	0	3 (3,4%)	0,7
Сторожевой бугорок (N)			
1	22 (25%)	31 (35,2%)	0,18
2	3 (3,4%)	6 (6,8%)	0,5
Наружные геморроидальные узлы (N)			
1	12 (13,6%)	6 (6,8%)	0,41
2	4 (4,6%)	5 (5,7%)	
3	5 (5,7%)	8 (9%)	
Внутренне геморроидальные узлы (N)			
1	7 (7,9%)	3 (3,4%)	0,14
2	1 (1,1%)	5 (5,7%)	
3	7 (7,9%)	4 (4,6%)	
Дефекация			
нормальный стул	23 (26,1%)	23 (26,1%)	1
запор	65 (73,9%)	65 (73,9%)	
Роды (N)			
	N = 54	N = 49	0,55
0	25 (46,3%)	18 (36,7%)	
1	11 (20,4%)	14 (28,6%)	
2	15 (27,8%)	16 (32,7%)	
3	2 (3,7%)	1 (2%)	
4	1 (1,8%)	0	
Осложнённые роды в анамнезе	11 (20,4%)	9 (18,4%)	0,8

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили профилометрию до операции, на 30 и 60 сутки после операции на аппарате Solar GI HRAM (Нидерланды). Наличие спазма внутреннего анального сфинктера устанавливали при повышении хотя бы одного из следующих показателей профилометрии: среднего давления в анальном канале в покое (СДАКП), (норма: 44,0–60,4 мм рт. ст.), максимального давления в анальном канале в покое (МДАКП), (норма: 89,4–112,2 мм рт. ст.) [6]. До оперативного лечения и ежедневно после него больные оценивали болевой синдром по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), отвечали на вопросы по шкале недержания Wexner. На 7, 30 и 60 сутки наблюдения клинически оценивали результаты лечения — пациентам проводили пальцевое исследование прямой кишки

и аноскопию. В течение двух месяцев после операции проводили анализ приёма обезболивающих препаратов, длительности временной нетрудоспособности после оперативного вмешательства, а также длительности явлений транзиторной анальной инконтиненции при её наличии в послеоперационном периоде. Оперативное вмешательство выполняли под спинальной анестезией в положении пациента на спине с максимально приведенными к животу ногами. Пациентам основной группы (БТА) после иссечения трещины по стандартной методике [1] выполняли инъекцию ботулинического токсина типа А, свободного от комплексообразующих белков, во внутренний анальный сфинктер на 1,5, 7 и 11 часах по 10 ЕД препарата (суммарно 40 ЕД) с помощью инсулинового шприца на 100 делений. Пациентам контрольной

группы (БПС) — иссечение трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией закрытой или открытой методикой в зависимости от предпочтения хирурга [1]. При наличии у пациента трещины, осложнённой неполным внутренним свищом, не захватывающим порции наружного сфинктера (интрасфинктерный свищевой ход), трещину со свищом иссекали единым блоком в пределах здоровых тканей [1], при наличии наружного и внутреннего геморроя II-III стадии — выполняли оперативное вмешательство в зависимости от стадии данного заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями [7]. Вышеуказанный объём операции (по поводу трещины, осложнённой свищом и/или наружного и внутреннего геморроя II-III стадии) считали расширенным.

Пациенты основной (БТА) и контрольной (БПС) групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), полу и другим клиническим показателям (Табл. 1).

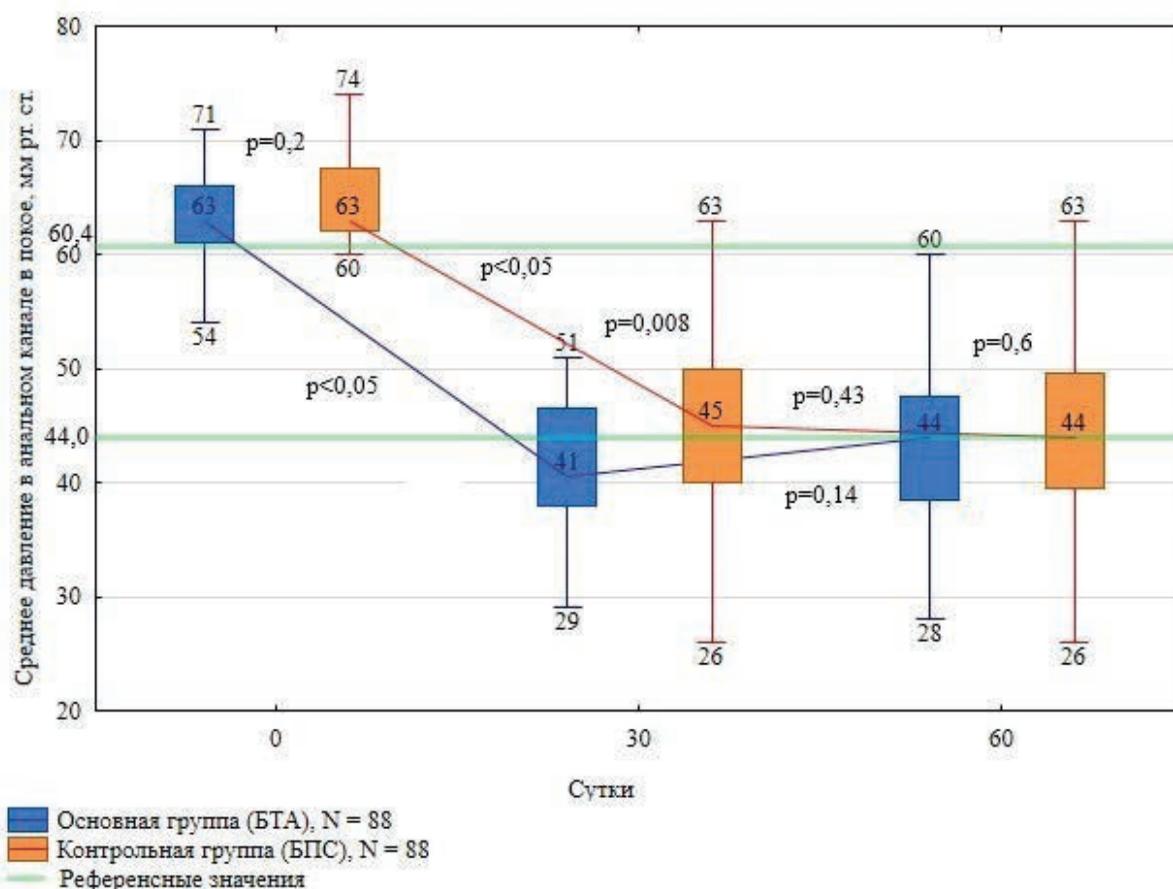
Пациенты основной (БТА) и контрольной (БПС) групп также были сопоставимы по характеру оперативного вмешательства, направленного на ликвидацию

проявлений сопутствующей геморроидальной болезни (Табл. 2).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На 30 сутки наблюдения в сравниваемых группах выявлено статистически значимое снижение среднего давления в анальном канале в покое по сравнению с показателями профилометрии до операции [ $p < 0,05$ ], при этом СДАКП на 30 сутки после хирургического лечения оказалось ниже в группе БТА [ $p = 0,008$ ] (Рис. 2).

Тем не менее, на 30 сутки после операции спазм внутреннего анального сфинктера по данным профилометрии (показатели СДАКП и МДАКП) сохранялся у 13/88 (14,8%) пациентов основной группы (БТА) и 20/88 (22,7%) больных контрольной группы (БПС) [ $p = 0,18$ ]. На 60 сутки наблюдения отмечено увеличение количества пациентов со спазмом сфинктера в группе БТА до 18/88 (20,4%), а в группе БПС — снижение до 13/88 (14,8%) [ $p = 0,32$ ], (Табл. 3).



**Рисунок 2.** Среднее давление в анальном канале в покое до операции и в послеоперационном периоде

**Figure 2.** Average pressure in the anal canal at rest before surgery and in the postoperative period

**Таблица 2.** Характеристика пациентов, оперированных по поводу хронической анальной трещины и сопутствующей геморроидальной болезни**Table 2.** Characteristics of patients operated for chronic anal fissure and concomitant hemorrhoidal disease

Показатель	Метод ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера		p
	БТА, N = 88	БПС, N = 88	
Форма и стадия геморроя			
Наружный геморрой	7 (7,9%)	8 (9%)	1
Наружный и внутренний геморрой 2 стадии	4 (4,6%)	0	0,12
Наружный и внутренний геморрой 3 стадии	7 (7,9%)	12 (13,6%)	0,34
Объём операции по поводу геморроя			
Склерозирование внутренних геморроидальных узлов, иссечение наружных	4 (4,6%)	0	0,12
Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией	0	1 (1,1%)	1
Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией, иссечение наружных геморроидальных узлов	3 (3,4%)	4 (4,6%)	1
Иссечение наружных геморроидальных узлов	7 (7,9%)	8 (9%)	1
Открытая геморроидэктомия	4 (4,6%)	7 (7,9%)	0,54

**Таблица 3.** Спазм внутреннего анального сфинктера на 30 и 60 сутки после операции**Table 3.** Spasm of the internal anal sphincter on days 30 and 60 after surgery

Спазм внутреннего анального сфинктера	Д30			Д60		
	БТА, N = 88	БПС, N = 88	p	БТА, N = 88	БПС, N = 88	p
Да	13 (14,8%)	20 (22,7%)	0,18	18 (20,4%)	13 (14,8%)	0,32
Нет	75 (85,2%)	68 (77,3%)		70 (79,6%)	75 (85,2%)	

**Таблица 4.** Частота и структура послеоперационных осложнений**Table 4.** Frequency and structure of postoperative complications

Осложнения	Метод релаксации внутреннего анального сфинктера		p
	Основная группа (БТА), N = 88	Контрольная группа (БПС), N = 88	
Гематома	1 (1%)	22 (25%)	0,0001
Тромбоз наружных геморроидальных узлов	4 (5%)	3 (3%)	0,7
Задержка мочеиспускания	1 (1%)	1 (1%)	1
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	0	1 (1%)	0,24
Длительно незаживающая рана	12 (14%)	1 (1%)	0,0006
Транзиторная НАС на 30 день после операции	28 (32%)	27 (31%)	0,87
Транзиторная НАС на 60 день после операции	6 (7%)	10 (11%)	0,29

В течение 60 дней после операции у пациентов, включенных в исследование, оценивали частоту и характер осложнений (Табл. 4).

Гематома перианальной области была выявлена у 1/88 (1%) больного группы БТА и у 22/88 (25%) пациентов группы БПС [ $p = 0,0001$ ]. Образование единственной гематомы у пациента после хирургического лечения в основной группе (БТА) было связано с выполнением открытой геморроидэктомии (сопутствующий наружный и внутренний геморрой 3 стадии) и необходимостью им принимать антикоагулянты в связи с ранее перенесённым оперативным вмешательством на митральном клапане. Гематомы у 22/88 (25%) больных контрольной группы (БПС) были связаны с техническими особенностями выполнения сфинктеротомии — кровоизлияние в подкожную клетчатку перианальной области после рассечения внутреннего сфинктера. Стоит отметить, что данное осложнение являлось клинически не значимым и не требовало дополнительных назначений ни в одном случае.

Кровотечение после оперативного вмешательства возникло у 1/88 (1%) пациента контрольной группы (БПС), что потребовало прошивания сосуда в области послеоперационной раны в условиях перевязочной [ $p = 0,24$ ].

На 60 день наблюдения послеоперационная рана не эпителизировалась у 12/88 (14%) пациентов основной группы (БТА) и 1/88 (1%) — контрольной (БПС) [ $p = 0,0006$ ]. Среди вышеуказанных 12 пациентов группы БТА спазм внутреннего анального сфинктера сохранялся у 2/12 (17%) человек, а у единственного пациента из группы БПС спазма выявлено не было [ $p = 1,0$ ]. Всем больным с незажившими ранами на 60 сутки после оперативного вмешательства была назначена местная терапия лекарственным средством, содержащим человеческий рекомбинантный эпидермальный фактор роста. На фоне проводимой терапии послеоперационная рана эпителизовалась в течение 2-х недель у 11/12 (92%) пациентов основной группы (БТА) и у 1 больного контрольной группы (БПС). У 1/12 (8%) пациента группы БТА

в связи с неэффективностью терапии и отсутствием спазма внутреннего анального сфинктера, был взят соскоб из раны для выявления заболеваний, передающихся половым путем, и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружены уреоплазмы, что потребовало назначения антибактериальной терапии с учетом чувствительности возбудителя. На фоне проводимой терапии в течение одного месяца рана у данного больного зажила.

На 30 сутки после операции жалобы на недержание отмечали 28/88 (32%) человек основной группы и 27/88 (31%) — контрольной группы [ $p = 0,87$ ], средняя оценка по шкале Wexner у этих пациентов на 30 сутки составила 2 (2; 3) и 3 (2; 3) балла, соответственно [ $p = 0,3$ ]. В обеих группах максимальная оценка составила 4 балла, а минимальная — 1 балл. На 60 сутки данное осложнение наблюдалось у 6/88 (7%) пациентов группы БТА и 10/88 (11%) — группы БПС [ $p = 0,29$ ], а средняя оценка по шкале Wexner составила 1 (1; 1) и 2 (1; 3) балла, соответственно [ $p = 0,1$ ]. В контрольной группе (БПС) максимальная оценка по шкале Wexner на 60 сутки после операции составила 4 балла, а минимальная — 1 балл. Стоит отметить, что ни у одного пациента не отмечалось недержания жидкого и твердого кишечного содержимого, а количество баллов в течение периода наблюдения постепенно снижалось в обеих группах. Согласно самостоятельной, субъективной оценке пациентами длительности транзиторной НАС по шкале Wexner, в основной группе медиана показателя составила 16 (5,5; 28) дней, в контрольной группе — 20 (9; 26) дней [ $p = 0,56$ ].

Интенсивность болевого синдрома после операции в сравниваемых группах не различалась как после дефекации, так и в течение дня [ $p > 0,05$ ]. В послеоперационном периоде прием анальгетиков потребовался всем больным, по удельному весу которых группы были сопоставимы, также, как и по длительности приёма обезболивающих препаратов [ $p > 0,05$ ].

Общий койко-день стационарного лечения в обеих группах статистически значимо не различался и составил 5 (4; 6) дней в основной группе (БТА) и 4 (4; 6) — в контрольной (БПС) [ $p = 0,33$ ].

Длительность временной нетрудоспособности пациентов после операции в основной группе (БТА) составила 18,5 (9,5; 30,5) дня, в контрольной (БПС) — 22 (12; 31,5), статистически значимой разницы по данному показателю между группами также получено не было [ $p = 0,26$ ].

Проведён унивариантный анализ факторов, предположительно влияющих на шанс развития транзиторной анальной инконтиненции на 30 и 60 сутки после оперативного вмешательства. Расширение объема

**Таблица 5.** Факторы, связанные с развитием транзиторной НАС на 30 сутки после оперативного вмешательства  
**Table 5.** Factors associated with the development of transient AI on day 30 after surgery

Фактор	ОШ (ДИ 95%)	$p$
Метод релаксации внутреннего сфинктера:		
БТА	1	
БПС	0,95 (0,5–1,79)	0,87
Объём оперативного вмешательства		
стандартный	1	
расширенный	2,44 (1,22–4,87)	0,01
Возраст	1,03 (0,99–1,05)	0,07
ИМТ	0,99 (0,93–1,06)	0,78
Пол		
мужской	1	
женский	1,71 (0,88–3,34)	0,11
Роды (N)		
0	1	
1	1,17 (0,41–3,28)	0,77
2	1,3 (0,5–3,43)	0,58
3 и более	2,07 (0,26–16,3)	0,49
Осложнённые роды		
нет	1	
да	0,95 (0,34–2,64)	0,92

**Таблица 6.** Факторы, связанные с развитием транзиторной НАС на 60 сутки после оперативного вмешательства  
**Table 6.** Factors associated with the development of transient AI on the 60th day after surgery

Фактор	ОШ (ДИ 95%)	$p$
Метод релаксации внутреннего сфинктера:		
БТА	1	
БПС	1,75 (0,61–5,05)	0,3
Объём оперативного вмешательства		
стандартный	1	
расширенный	3 (1,06–8,52)	0,04
Возраст	1,03 (0,98–1,07)	0,22
ИМТ	1,02 (0,93–1,13)	0,64
Пол		
мужской	1	
женский	0,9 (0,32–2,55)	0,85
Роды (N)		
0	1	
1	0,85 (0,14–4,9)	0,86
2	0,67 (0,12–3,92)	0,66
3 и более	3,25 (0,27–39)	0,35
Осложнённые роды		
нет	1	
да	0,49 (0,06–4,18)	0,52

оперативного вмешательства оказалось единственным фактором, связанным с повышенным в 2,44 раза шансом развития данного осложнения на 30 день наблюдения [ $p = 0,01$ ] (Табл. 5).

Единственным фактором, влияющим на развитие анальной инконтиненции на 60 сутки после оперативного лечения, также, как и на 30, оказался объём операции, расширение которого в 3 раза

**Таблица 7.** Факторы, связанные с увеличением срока заживления послеоперационной раны  
**Table 7.** Factors associated with an increase in the healing time of a postoperative wound

Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
Фактор	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p
Метод релаксации внутреннего сфинктера				
БПС	1		1	
БТА	13,7 (1,7–108)	0,01	14,6 (1,8–116,7)	0,01
Объем оперативного вмешательства				
стандартный	1		1	
расширенный	3,47 (1,1–10,9)	0,03	3,82 (1,15–12,6)	0,03
Возраст	0,98 (0,94–1,04)	0,68	–	
ИМТ	0,94 (0,83–1,06)	0,32		
Пол				
мужской	1			
женский	2,5 (0,67–9,46)	0,17		
Сохраняющийся спазм внутреннего анального сфинктера на 60 сутки после оперативного вмешательства				
нет	1			
да	0,84 (0,18–3,9)	0,83		

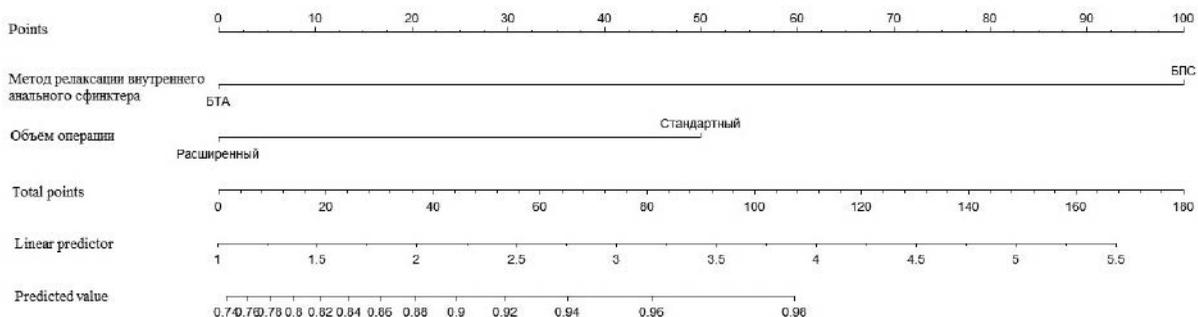
увеличивает шанс развития транзиторной НАС [ $p = 0,04$ ] (Табл. 6).

В результате однофакторного анализа выявлено, что применение БТА в качестве метода релаксации внутреннего анального сфинктера связано с большей вероятностью задержки заживления послеоперационной раны и увеличивает шанс данного явления в 13,7 раз [ $p = 0,01$ ], а расширение объема операции — в 3,47 раза [ $p = 0,03$ ]. При мультивариантном анализе вышеуказанные факторы также оказались связаны с повышенным шансом развития данного осложнения (Табл. 7).

Построена номограмма вероятности заживления послеоперационной раны в зависимости от объема оперативного лечения и метода релаксации внутреннего анального сфинктера (Рис. 3). При выполнении инъекции БТА в дозировке 40 ЕД с иссечением трещины эффективность лечения составляет 91%, а расширение объема оперативного вмешательства снижает данный показатель до 74%. В свою очередь, положительный результат лечения после боковой подкожной сфинктеротомии с иссечением трещины составляет 98%, а при расширении объема операции — 97%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В существующих исследованиях частота эпителизации трещины при БТА и БПС составляет для нейротоксина — от 50,2 до 73,6%, а для сфинктеротомии — от 85,8 до 95,7% [1,5,8]. Учитывая отсутствие представлений о нормальных сроках заживления хронической анальной трещины при её лечении, которые колеблются от 14 дней до 2 месяцев, сложно судить об эффективности сравниваемых методов оперативного вмешательства [5,8,9]. В нашем исследовании срок заживления послеоперационных ран оценивали в течение 60 дней. Данный выбор обусловлен результатами исследования Жаркова Е.Е., согласно которым эпителизация ран при отсутствии специфических раневых инфекций составила более 90% в течение 2 месяцев после хирургического лечения [6]. В указанные сроки наблюдения в представленном исследовании частота заживления в основной группе (БТА) составила 86%, в контрольной группе (БПС) — 99%. При этом добавление в схему лечения лекарственного средства, содержащего человеческий



**Рисунок 3.** Номограмма вероятности заживления послеоперационной раны на 60 сутки после оперативного лечения  
**Figure 3.** Nomogram of the probability of healing of a postoperative wound on the 60th day after surgical treatment

рекомбинантный эпидермальный фактор роста, повысило эффективность лечения до 99% в группе БТА и до 100% — в группе БПС. Лишь одному пациенту (8%) группы БТА в связи с неэффективностью терапии и отсутствием спазма внутреннего анального сфинктера, потребовалось назначение антибактериальной терапии в связи с обнаружением по данным ПЦР уреаплазмы, на фоне которой, в течение одного месяца рана у данного больного зажила. Таким образом, при использовании вышеуказанных лекарственных средств в раннем послеоперационном периоде после инъекции нейротоксина, возможно добиться сопоставимых со сфинктеротомией результатов лечения в течение 2 месяцев.

Анализ факторов, связанных с заживлением послеоперационных ран показал, что иссечение трещины со свищом или в сочетании с хирургическими вмешательствами, направленными на лечение сопутствующей геморроидальной болезни (расширенный объём операции) увеличивает сроки их эпителизации, что обусловлено большей площадью раневого дефекта. Данный факт не исследовался в мировых публикациях.

Согласно отечественным рекомендациям, в связи с наличием фиброзных изменений в области хронической анальной трещины, её иссечение выполняют во всех случаях [1]. Однако, в соответствии с рекомендациями ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons) по лечению ХАТ, зарубежные коллеги не иссекают хронический дефект анодермы [10]. При этом исследований, подтверждающих или опровергающих необходимость выполнения данной манипуляции, не существует [1,5,8,10]. С нашей точки зрения важным является определение нормальных сроков заживления ХАТ, поскольку увеличение длительности эпителизации дефекта диктует потребность в смене метода лечения хронической анальной трещины.

В рамках существующих представлений о патогенезе ХАТ сравниваемые методы лечения направлены только на ликвидацию его ведущего звена — спазма внутреннего анального сфинктера [1,5,6,10,11]. В проведённом исследовании ликвидировать повышенный тонус сфинктера удалось у 79,6% пациентов основной группы (БТА) и у 86,2% — контрольной группы (БПС), и, несмотря на сохраняющийся спазм сфинктера у оставшихся пациентов обеих групп (18,2% — БТА и 14,8% — БПС), он не оказал влияния на срок заживления послеоперационной раны. К сожалению, в существующих рекомендациях и рандомизированных исследованиях не оценивают связь между эффективностью проведённого лечения и достижением референсных значений профилометрии (СДАКП и МДАКП). При этом оценку функционального состояния внутреннего анального сфинктера

проводят на аппаратах различных производителей, что обуславливает высокую гетерогенность в показателях норм исследования [1,10]. В связи с вышеизложенным, сложно оценить влияние сохраняющегося спазма внутреннего анального сфинктера на эпителизацию послеоперационной раны и последующее развитие рецидивов заболевания, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

По данным ряда авторов, частота развития транзиторной недостаточности анального сфинктера после боковой подкожной сфинктеротомии достигает 44% и возникает чаще в сравнении с применением ботулотоксина, сопровождающегося транзиторной НАС в 0–19% случаев [5,8]. По результатам проведённого исследования мы не получили статистически значимой разницы в частоте развития данного осложнения в сравниваемых группах. Частота транзиторной НАС на 30 сутки наблюдения составила 32% в группе БТА и 31% — в группе БПС, 7% и 11% — на 60 сутки, соответственно. Явления анальной инконтиненции в соответствии со шкалой Wexner были сопоставимы в группах сравнения, клинически не значимы и в течение 60 дней наблюдения постепенно нивелировались.

В ранее проведённых исследованиях нами установлено, что риск развития анального недержания после хирургического лечения ХАТ возрастает у пациентов пожилого возраста (60 лет и более), больных с клиническими признаками опущения промежности и женщин с многократными и осложнёнными родами в анамнезе (2 и более) [1,6,12–14]. В свою очередь, по результатам нашего исследования повышение шанса возникновения транзиторной НАС в послеоперационном периоде вне зависимости от метода релаксации внутреннего анального сфинктера обусловлено только выполнением оперативного вмешательства в расширенном объёме. Данный факт вполне объясним большей вероятностью механического воздействия на мышечные структуры запирающего аппарата прямой кишки при увеличении объёма операции, наличием в области заднего прохода раневой поверхности большей площади, а также воздействием на внутренние геморроидальные узлы, участвующие в механизмах произвольного анального держания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД после иссечения анальной трещины не уступает боковой подкожной сфинктеротомии в эффективности ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера при сопоставимой частоте развития транзиторной недостаточности анального сфинктера в течение 2 месяцев после операции. Нейротоксин

служит альтернативой выполнению сфинктеротомии, однако, в ряде случаев, требует добавления в схему послеоперационного ведения пациентов лекарственного средства, содержащего человеческий рекомбинантный эпидермальный фактор роста.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существует ряд поставленных вопросов, которые требуют дальнейшего изучения:

1. Определение нормальных сроков заживления ран после хирургического лечения хронической анальной трещины и определение показаний к её иссечению.
2. Оценка частоты рецидивов анальной трещины в отдалённом послеоперационном периоде.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

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

Сбор и обработка материала: Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Нехрикова С.В., Загрядский Е.А., Медведев В.Ю., Сложеникин С.В.

Статистическая обработка: Пономаренко А.А., Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е.

Написание текста: Хрюкин Р.Ю., Пономаренко А.А., Жарков Е.Е.

Редактирование: Пономаренко А.А.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Roman Yu. Khryukin, Alexey A. Ponomarenko, Evgeny E. Zharkov

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов М.А., Алиев Ф.Ш., Ачкасов С.И. и соавт. Клинические рекомендации. Анальная трещина. *Колопроктология*. 2021;20(4):10–21. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21
2. Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W, et al. Operative procedures for fissure-in-ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD002199. DOI: 10.1002/14651858.CD002199.pub4
3. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4):CD003431. DOI: 10.1002/14651858.CD003431.pub2
4. Davies I, Dafydd L, Davies L, et al. Long term outcomes after lateral anal sphincterotomy for anal fissure: a retrospective cohort study. *Surg Today*. 2014;44(6):1032–1039. DOI: 10.1007/s00595-013-0785-0
5. Хрюкин Р.Ю., Костарев И.В., Арсланбекова К.И. и соавт. 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;19(2):113–128. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128
6. Жарков Е.Е. Комплексное лечение хронической анальной трещины. Автореферат дисс. канд. мед. наук. 2009; М., 113 с.
7. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Титов А.Ю. и соавт. Клинические рекомендации Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя. *Колопроктология*. 2019;18(1):7–38.

Collection and processing of the material: Roman Yu. Khryukin, Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov, Svetlana V. Nekhrikova, Evgeny A. Zagriadskii, Vladimir Yu. Medvedev, Sergey V. Slozhenikin

Statistical processing: Alexey A. Ponomarenko, Roman Yu. Khryukin, Evgeny E. Zharkov

Text: Roman Yu. Khryukin, Alexey A. Ponomarenko, Evgeny E. Zharkov

Editing: Alexey A. Ponomarenko

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Хрюкин Р.Ю. — 0000-0003-0556-1782

Пономаренко А.А. — 0000-0001-7203-1859

Жарков Е.Е. — 0000-0003-3403-9731

Голоктионов Н.А. — 0000-0001-7865-8134

Нехрикова С.В. — 0000-0002-2815-4808

Загрядский Е.А. — 0000-0002-5495-3101

Сложеникин С.В. — 0000-0003-0340-6164

### INFORMATION ABOUT AUTHORS (ORCID)

Roman Yu. Khryukin — 0000-0003-0556-1782

Alexey A. Ponomarenko — 0000-0001-7203-1859

Evgeny E. Zharkov — 0000-0003-3403-9731

Nikolay A. Goloktionov — 0000-0001-7865-8134

Svetlana V. Nekhrikova — 0000-0002-2815-4808

Evgeny A. Zagriadskii — 0000-0002-5495-3101

Sergey V. Slozhenikin — 0000-0003-0340-6164

Vladimir Yu. Medvedev — 0000-0001-8825-4483

DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38

8. Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R, et al. 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

9. Fruehauf H, Fried M, Wegmueller B, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin A injection compared with topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2107–2112. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00722.x

10. Stewart DB Sr, Gaertner W, Glasgow S, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(1):7–14. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000735

11. Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):422–431. DOI: 10.1007/s10350-003-0079-5

12. Ткалич О.В., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю. и соавт. Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины с применением ботулотоксина типа А (ISRCTN97413456). *Колопроктология*. 2020;19(1):80–99. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-1-80-99

13. Shelygin Yu.A., Tklich O.V., Ponomarenko A.A. et al. Follow up results of combination treatment of chronic anal fissure. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;12(2):244–

249. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP2.040

14. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Орлова Л.П. и соавт. Анальное недержание у больных, перенесших иссечение анальной трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией. *Колопроктология*. 2008;3:18–24.

## REFERENCES

1. Agapov M.A., Aliev F.Sh., Achkasov S.I. et al. Clinical guidelines. Anal fissure. *Koloproctologia*. 2021;20(4):10–21. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21
2. Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W, et al. Operative procedures for fissure-in-ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD002199. DOI: 10.1002/14651858.CD002199.pub4
3. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4):CD003431. DOI: 10.1002/14651858.CD003431.pub2
4. Davies I, Dafydd L, Davies L, et al. Long term outcomes after lateral anal sphincterotomy for anal fissure: a retrospective cohort study. *Surg Today*. 2014;44(6):1032–1039. DOI: 10.1007/s00595-013-0785-0
5. Khryukin R.Yu., Kostarev I.V., Arslanbekova K.I. et al. 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). *Koloproctologia*. 2020;19(2):113–128. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128
6. Zharkov E.E. Complex treatment of chronic anal fissure. Abstract diss. cand. med. sciences. 2009; M., 113 p. (in Russ.).
7. Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Titov A.Yu. et al. Clinical recommendations of the association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Koloproctologia*. 2019;18(1):7–38. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38
8. Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R, et al. 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
9. Fruehauf H, Fried M, Wegmueller B, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin A-injection compared with topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2107–2112. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00722.x
10. Stewart DB Sr, Gaertner W, Glasgow S, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(1):7–14. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000735
11. Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):422–431. DOI: 10.1007/s10350-003-0079-5
12. Tklich O.V., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Yu. et al. Immediate results of complex treatment of chronic anal fissure using botulinum toxin type A (ISRCTN97413456). *Koloproctologia*. 2020;19(1):80–99. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-1-80-99
13. Shelygin Yu.A., Tklich O.V., Ponomarenko A.A. et al. Follow up results of combination treatment of chronic anal fissure. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;12(2):244–249. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP2.040
14. Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Orlova L.P. et al. Anal incontinence in patients undergoing anal fissure excision in combination with lateral subcutaneous sphincterotomy. *Koloproctologia*. 2008;3:18–24. (in Russ.).