



ISSN (print) 2073-7556
ISSN (online) 2686-7303

К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

рецензируемый научно-практический
медицинский журнал

Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

2023
TOM
vol. 22, № 3

www.ruproctology.com

www.new.gnck.ru
www.akr-online.ru

Общероссийская общественная организация
«Ассоциация колопроктологов России»



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

том 22, № 3, 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ»

Выходит один раз в три месяца. Основан в 2002 году.

Адрес редакции и издателя-учредителя:

ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423

Тел./факс: (499) 199-00-68

E-mail: proctologia@mail.ru

koloproktologia@akr-online.ru

САЙТ ЖУРНАЛА:

www.ruproctology.com

АРХИВ ЖУРНАЛА:

www.new.gnck.ru

www.akr-online.ru

<https://doi.org/10.33878/2073-7556>

Электронная версия журнала также представлена
на сайте научной электронной библиотеки по адресу:
<http://elibrary.ru/>

Ответственный секретарь:

Рыбаков Е.Г.

E-mail: proctologia@mail.ru

Зав. редакцией и выпускающий редактор:

Поликарпова Е.Е.

Тел.: (499) 199-00-68

Журнал зарегистрирован федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций

Регистрационное удостоверение

ПИ № 77-14097

Подписной индекс:

АО «Почта России» — ПП715

ООО «Урал-Пресс Округ» — 80978

для индивидуальных подписчиков

Журнал индексируется:

— SCOPUS

— Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

— Russian Science Citation Index (RSCI)
на платформе Web of Science

При размещении рекламы редакция руководствуется
рекламной политикой

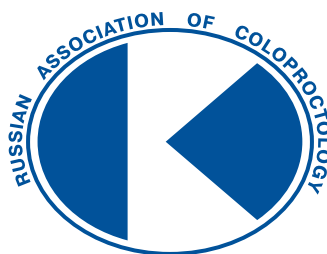
Подписано в печать 15.08.2023

Тираж 1000 экз. Заказ № 69

Отпечатано в ИП Ершов И.А.

Москва, Авиамоторная улица, д. 59

Информация о стоимости экз. — «Свободная цена»



Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA
vol. 22, № 3, 2023

RUSSIAN ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Quarterly since 2002 year

EDITORIAL OFFICE

Salyama Adilya St., 2, Moscow, Russia, 123423

Phone & fax: +7 (499) 199-00-68

E-mail: proctologia@mail.ru
koloproktologia@akr-online.ru

<https://doi.org/10.33878/2073-7556>

<http://www.ruproctology.com>

<http://www.akr-online.ru>

<http://www.new.gnck.ru>

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Certificate of registration PI

no. 77-14097

Subscription index:

AO «Pochta Rossii» — PP715

ООО «Ural-Press Okrug» — 80978

The journal is presented in the following research databases:

- SCOPUS
- Russian Science Citation Index (RSCI), integrated in Web of Science

When placing ads, the editorial Board of the journal is guided by the advertising policy

Signed to the press on 15.08.2023

Circulation 1000 copies

Printed by I.A. Ershov

Information about the cost of a copy — free price

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Главный редактор

Шелыгин Ю.А., д.м.н., профессор, академик РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ачкасов С.И., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Papis Y., профессор, Université Paris VII (Париж, Франция)

Ответственный секретарь

Рыбаков Е.Г., д.м.н., профессор РАН, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Благодарный Л.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Головенко О.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Григорьев Е.Г., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)

Грошилин В.С., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Имянитов Е.Н., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.И. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Карачун А.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Карпунин О.Ю., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Морозов Д.А., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

Муравьев А.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, Россия)

Омельяновский В.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубный И.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Половинкин В.В., д.м.н., профессор, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Поляков А.В., д.б.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)

Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Тимебулатов В.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)

Фролов С.А., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Цуканов А.С., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Чиссов В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

Dziki A., профессор, Medical University of Lodz (Лодзь, Польша)

Haboubi N., профессор, University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust (Манчестер, Великобритания)

Mroczkowski P., профессор, руководитель клиники общей, висцеральной и онкологической хирургии, DRK-Kliniken Nordhessen Gemeinnützige GmbH, Standort Wehlheiden (Кассель, Германия)

Romano G., профессор, National Cancer Institute G. Pascale (Неаполь, Италия)

Santoro G., профессор, University of Padua (Тревизо, Италия)

Szczepkowski M., профессор, Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw (Варшава, Польша)

Tamelis A., профессор, Lithuanian University of Health Sciences (Каунас, Литва)

Zbar A., профессор, University of Melbourne (Мельбурн, Австралия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Алиев Ф.Ш., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Веселов В.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Денисенко В.Л., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии УО «Витебский государственный медицинский университет» (Витебск, Беларусь)

Зароднюк И.В., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Каторкин С.Е., д.м.н., ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Кашников В.Н., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Костенко Н.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Кузьминов А.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Майновская О.А., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Москалев А.И., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Стойко Ю.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Титов А.Ю., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Трубаева Ю.Л., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Федянин М.Ю., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хитарьян А.Г., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Хубезов Д.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Рязань, Россия)

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)

Черкасов М.Ф., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Шапина М.В., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Яицкий Н.А., д.м.н., профессор, академик РАН, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Skříčka T., профессор, Medical Faculty, Masaryk University Brno (Брно, Чехия)

EDITORIAL BOARD OF "KOLOPROKTOLOGIA" JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Yuri A. Shelygin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

CO-EDITORS

Sergei I. Achkasov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., corresponding member of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Yves Panis, MD, Prof., Université Paris VII (Paris, France)

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny G. Rybakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof. of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Elena A. Belousova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia)

Leonid A. Blagodarny, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Oleg V. Golovenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Eugeny G. Grigoryev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., corresponding member of RAS, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)

Vitalii S. Groshilin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Evgeny N. Imyanitov, Dr. of Sci., Prof., corresponding member of RAS (Saint-Petersburg, Russia)

Aleksey M. Karachun, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia)

Oleg Yu. Karpukhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan National Medical University (Kazan, Russia)

Dmitry A. Morozov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Alexander V. Muraviev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Vitaly V. Omelyanovskiy, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Center of Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Igor V. Poddubny, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Vadim V. Polovinkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Regional Clinical Hospital No 1 named after S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia)

Alexander V. Polyakov, Dr. of Sci. (Bio), Prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)

Alexander Yu. Razumovsky, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Research Medical University (Moscow, Russia)

Vil M. Timerbulatov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., corresponding member of RAS, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Sergey A. Frolov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Alexey S. Tsukanov, Dr. of Sci. (Med), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Valery I. Chissov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Adam Dziki, MD, Prof., Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

Najib Haboubi, MD, Prof., University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust (Manchester, Great Britain)

Paweł Mroczkowski, MD, Prof., Chief of the general, visceral and oncology surgery clinic, DRK-Kliniken Nordhessen Gemeinnützige GmbH, Standort Wehlheiden (Kassel, Germany)

Giovanni Romano, MD, Prof., National Cancer Institute G. Pascale (Naples, Italy)

Giulio Santoro, MD, Prof., University of Padua (Treviso, Italy)

Marek Szczepkowski, MD, Prof., Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw (Warsaw, Poland)

Algimantas Tamelis, MD, Prof., Lithuanian University of Health Sciences (Kaunas, Lithuania)

Andrew Zbar, MD, Prof., University of Melbourne (Melbourne, Australia)

ADVISORY BOARD OF "KOLOPROKTOLOGIA" JOURNAL

Fuad Sh. Aliev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Viktor V. Veselov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Valery L. Denisenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Educational Establishment Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Vitebsk, Belarus)

Irina V. Zarodnuk, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Sergey E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia)

Vladimir N. Kashnikov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Nikolay V. Kostenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

Alexander M. Kuzminov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Olga A. Mainovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Alexey I. Moskalev, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Yuri M. Stoiko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Alexander Yu. Titov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Yulia L. Trubacheva, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. of Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Alexander G. Khitryan, Dr. of Sci. (Med), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Dmitry A. Khubezov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

Dmitry V. Cherdantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Mikhail F. Cherkasov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Marina V. Shapina, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Nicolay A. Yaitski, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)

Tomáš Škrčka, MD, Prof., Medical Faculty, Masaryk University Brno (Brno, Czech Republic)

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целью журнала «Колопроктология» является освещение современных тенденций и научно-практических достижений в колоректальной хирургии.

Заболевания толстой кишки, заднего прохода, тазового дна и промежности являются одними из наиболее распространённых, а колопроктология — наиболее динамично развивающейся хирургической специальностью.

Колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологических заболеваний, наблюдается неуклонный рост воспалительных заболеваний кишечника, дивертикулярной болезни. Постоянно изменяются диагностические и лечебные подходы при лечении геморроидальной болезни, свищей заднего прохода, анальной трещины, анальной инконтиненции.

Колопроктологи в России, как и во всем остальном мире, интенсивно взаимодействуют с онкологами, гастроэнтерологами, общими хирургами, эндоскопистами, патофизиологами и специалистами других научно-практических направлений врачебной деятельности.

Целевой аудиторией журнала являются колопроктологи, а также врачи других специальностей, интерес которых сконцентрирован на заболеваниях толстой кишки, заднего прохода, тазового дна и промежности.

Журнал «Колопроктология» объединяет колопроктологов России в тесном сотрудничестве с профессиональными объединениями мира и ведущими международными экспертами в области колоректальной хирургии.

В журнале публикуются оригинальные статьи, результаты фундаментальных исследований, направленные на изучение общепатологических процессов с целью улучшения лечения больных, описание клинических наблюдений, мета-анализы и обзоры литературы по широкому спектру вопросов колопроктологии, а также результаты клинических и экспериментальных исследований.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шелыгин Юрий Анатольевич (Москва, Россия) — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», Почетный член Европейского общества колопроктологов (ESCP), главный внештатный специалист-колопроктолог Министерства здравоохранения РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Председатель диссертационного совета 208.021.01

SPIN-код: 7989-8228

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Author ID: 480259

SCOPUS: ID 57213760286

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Ачкасов Сергей Иванович (Москва, Россия) — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Европейского общества колопроктологов (ESCP), член правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники

SPIN-код: 5467-1062

ORCID: 0000-0001-9294-5447

Author ID: 265142

SCOPUS: ID 6603349645

Yves Panis (Париж, Франция) — профессор, Université Paris VII, Professor of Digestive Surgery, Заведующий отделением колоректальной хирургии Beaujon hospital, член Европейской Ассоциации колопроктологов

ORCID: 0000-0001-9553-9727

SCOPUS: ID 35275860400

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Рыбаков Евгений Геннадьевич (Москва, Россия) — доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела онкопроктологии, Ответственный секретарь журнала «Колопроктология», член правления Ассоциации колопроктологов России, почетительского совета European Society of Coloproctology (ESCP), Лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники

SPIN-код: 9599-3390

SCOPUS: ID 6602247157

Author ID: 676063

AIM AND SCOPE

The purpose of the journal *Koloproktologia* (Russian Journal of Coloproctology) is to highlight current trends and scientific achievements in colorectal surgery.

Diseases of the colon, anus, pelvic floor, and perineum are among the most common; and coloproctology is the most dynamically developing surgical specialty.

Colorectal cancer occupies one of the leading positions in the structure of oncological diseases. There is a steady increase in inflammatory bowel diseases, diverticular disease, stoma patients.

Diagnostic and treatment options for hemorrhoid disease, anal fistula, anal fissure, and anal incontinence are constantly changing.

Coloproctologists in Russia, as in the rest of the world, intensively interact with oncologists, gastroenterologists, general surgeons, endoscopists, pathophysiologists, and specialists in other scientific and practical areas of medical activity.

The target audience of the journal is coloproctologists, as well as doctors of other specialties, whose interest is focused on diseases of the colon, rectum, anus, pelvic floor and perineum.

The journal *Koloproktologia* (Russian Journal of Coloproctology) unites coloproctologists of Russia in close cooperation with professional associations of the world and leading international experts in the field of colorectal surgery.

The journal publishes original articles, the results of basic research aimed at studying general pathological processes in order to improve the treatment of patients, clinical cases, meta-analyses, and literature reviews on a wide range of coloproctology issues, as well as the results of clinical and experimental studies.

CHIEF EDITOR

Yuri A. Shelygin (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), Professor, academician of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Honorary member of ESCP, President of the Russian Association of Coloproctology

SPIN-код: 7989-8228

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Author ID: 480259

SCOPUS: ID 57213760286

CO-EDITORS

Sergei I. Achkasov (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), Professor, corresponding member of RAS, director of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, member of ESCP.

SPIN-код: 5467-1062

ORCID: 0000-0001-9294-5447

Author ID: 265142

SCOPUS: ID 6603349645

Yves Panis (Paris, France) — MD, PhD, Université Paris VII, Professor of Surgery, Head of the Department of Colorectal Surgery, Beaujon Hospital.

ORCID: 0000-0001-9553-9727

SCOPUS: ID 35275860400

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny G. Rybakov (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), professor of RAS, Head of oncoproctology department at the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

SPIN-код: 9599-3390

SCOPUS: ID 6602247157

Author ID: 676063

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК, для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научным специальностям (по состоянию на 07.12.2022)

с 28.12.2018:

14.01.13 — Лучевая диагностики, лучевая терапия (медицинские науки)

14.01.12 — Онкология (медицинские науки)

14.01.17 — Хирургия (медицинские науки)

14.01.19 — Детская хирургия (медицинские науки)

14.03.02 — Патологическая анатомия (медицинские науки)

с 15.10.2019:

14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки)

с 01.02.2022:

3.1.6 — Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.9 — Хирургия (медицинские науки)

3.1.11 — Детская хирургия (медицинские науки)

3.3.2 — Патологическая анатомия (медицинские науки)

с 14.04.2022:

1.5.7 — Генетика (биологические науки)

1.5.7 — Генетика (медицинские науки)

3.1.25 — Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30 — Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Болезнь Крона (K50), взрослые. 10

СТАТЬЯ НОМЕРА

Голоктионов Н.А., Титов А.Ю., Пономаренко А.А., Сагидова К.И., Лебедева Е.Ю., Мудров А.А.,
Жарков Е.Е.

Непосредственные результаты лечения хронической анальной трещины мето-
дом боковой подкожной сфинктеротомии без ее иссечения (NCT05117697) 50

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Гордеев С.С., Беленькая Я.В., Магаррамова З.Н., Комаров И.Г., Малихов А.Г., Мамедли З.З.,
Стилиди И.С.

Эффективность неоадьювантной химиолучевой терапии при перстневиднокле-
точном раке прямой кишки: ретроспективное исследование с псевдорандо-
мизацией 62

Денисенко Э.В., Денисенко В.Л., Гаин Ю.М., Цыпलाков К.Г., Коробов Г.Д.

Сравнительный анализ эффективности лечения транссфинктерных свищей зад-
него прохода различными методами. 70

➤ КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ

Денисенко Э.В., Денисенко В.Л., Гаин Ю.М., Цыпलाков К.Г., Коробов Г.Д.

Сравнительный анализ эффективности лечения транссфинктерных сви-
щей заднего прохода различными методами 75

Куловская Д.П., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Ачкасов С.И.

Валидация опросника по оценке степени риска обнаружения колоректального рака. . . 76

Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Данилов М.А., Надина И.В., Шишин К.В.

Эндоскопические инъекции аутоплазмы, богатой тромбоцитами, в лечении
постлучевых язв прямой кишки. 85

Сухина М.А., Ставцев М.Г., Ачкасов С.И., Юдин С.М.

Особенности кишечной микробиоты у пациентов с колоректальным раком. 94

Хабибуллина Л.Р., Разумовский А.Ю., Щербакова О.В.

Хирургическое лечение аденоматозного полипозного синдрома у детей 104

➤ КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ

Хабибуллина Л.Р., Разумовский А.Ю., Щербакова О.В.

Хирургическое лечение аденоматозного полипозного синдрома у детей . . 110

СОДЕРЖАНИЕ

Хомяков Е.А., Пикунов Д.Ю., Мамедли З.З., Карачун А.М., Костенко Н.В., Жилин И.В., Игнатов И.С.,
Медведников А.А., Москалев А.И., Хакамов Т.Ш., Скопинцев В.Б., Лукмонов С.Н., Самсонов Д.В.,
Разувайлова А.Г., Ли Ю.Б., Радостев С.И., Аюпов Р.Т., Мальгина Н.В., Ачкасов С.И., Рыбаков Е.Г.

Валидация и культурная адаптация опросника по оценке влияния колостомы
на качество жизни. 112

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Беликова М.Я., Горшенин Т.Л., Боровик И.К., Сизов Ю.А.

Пенетрирующий вариант болезни Крона. Сложности диагностики и предопера-
ционного планирования (клинический случай) 121

➤ КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ

Беликова М.Я., Горшенин Т.Л., Боровик И.К., Сизов Ю.А.

Пенетрирующий вариант болезни Крона. Сложности диагностики
и предоперационного планирования (клинический случай) 128

Половинкин В.В., Волков А.В.

Развитие метгемоглобинемии в послеоперационном периоде на фоне приема
Алмагеля (клинические наблюдения) 129

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ

Бабазада Р.И., Ваганов А.А., Корольков А.Ю., Морозов В.П.

Сравнительная характеристика шкал оценки качества жизни стомированных
пациентов (обзор литературы) 134

Валиев А.А., Хасанов Р.Ш., Галимова Л.Л., Гатауллин И.Г.

Современные методы оценки жизнеспособности стенки кишки (обзор литературы) . . 140

Голоктионов Н.А., Пономаренко А.А., Сагидова К.И., Лебедева Е.Ю., Мудров А.А., Жарков Е.Е.

Открытая или закрытая методика сфинктеротомии при лечении хронической
анальной трещины? (систематический обзор литературы и метаанализ) 149

Новиков Р.В., Новиков С.Н.

Брахитерапия рака прямой кишки: сравнительная характеристика методик
(обзор литературы) 158

Чернышов С.В., Шелыгин Ю.А., Нагудов М.А., Майновская О.А., Киргизов Ф.И., Чупина П.И.,
Рыбаков Е.Г.

Сравнение трансанальной эндомикрхирургии и тотальной мезоректумэкто-
мии в лечении раннего рака прямой кишки (систематический обзор литературы
и метаанализ) 176

НОВОСТИ

Юбилей. Пак В.Е. 70 лет 184

CONTENTS

CLINICAL GUIDELINES

Crohn's disease (K50), adults	10
-------------------------------------	----

LEADING ARTICLE

Nikolai A. Goloktionov, Aleksandr Yu. Titov, Aleksey A. Ponomarenko, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva, Andrey A. Mudrov, Evgeny E. Zharkov

Early outcomes of chronic anal fissure treatment using the lateral internal sphincterotomy method without excision (randomized trial NCT05117697)	50
---	----

ORIGINAL ARTICLES

Sergey S. Gordeev, Yana V. Belenkaya, Zara N. Magarramova, Igor G. Komarov, Arkadiy G. Malikhov, Zaman Z. Mamedli, Ivan S. Stilidi

The efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in signet ring cell carcinoma of the rectum: a retrospective propensity-score matched study	62
---	----

Eduard V. Denisenko, Valery L. Denisenko, Yury M. Gain, Konstantin G. Tsyplakov, Gennady D. Korobov

Comparative analysis of the effectiveness of the treatment of transsphincter anal fistulas by various methods.	70
---	----

➤ COMMENT

Eduard V. Denisenko, Valery L. Denisenko, Yury M. Gain, Konstantin G. Tsyplakov, Gennady D. Korobov

Comparative analysis of the effectiveness of the treatment of transsphincter anal fistulas by various methods	75
---	----

Darya P. Kulovskaya, Yuri A. Shelygin, Sergey A. Frolov, Sergey I. Achkasov

Validation of the risk questionnaire for colorectal cancer detection	76
--	----

Alexander V. Leontev, Elena A. Grishina, Mikhail A. Danilov, Irina V. Nadina, Kirill V. Shishin

Endoscopic injections of autoplasmal rich in platelets in the treatment of post-radiation ulcers of the rectum	85
--	----

Marina A. Sukhina, Matvey H. Stavtsev, Sergey I. Achkasov, Sergey M. Yudin

Characteristics of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer	94
---	----

Linara R. Khabibullina, Alexander Yu. Razumovsky, Olga V. Shcherbakova

Surgical treatment of familial adenomatous polyposis in children: cross-sectional study.	104
---	-----

➤ COMMENT

Linara R. Khabibullina, Alexander Yu. Razumovsky, Olga V. Shcherbakova

Surgical treatment of familial adenomatous polyposis in children: cross-sectional study.	110
---	-----

CONTENTS

Evgeniy A. Khomyakov, Dmitry Yu. Pikunov, Zaman. Z. Mamedli, Aleksey M. Karachun, Nicolay V. Kostenko, Ivan V. Zhilin, Ivan S. Ignatov, Andrey A. Medvednikov, Aleksey I. Moskalev, Tagir Sh. Khakamov, Viktor B. Skopintsev, Seidrahkhim N. Lukmonov, Denis V. Samsonov, Angela G. Razuvaeva, Yulia B. Lee, Sergey I. Radostev, Rustem T. Ayupov, Natalia V. Malgina, Sergey I. Achkasov, Evgeny G. Rybakov

Validation and adaptation of the Russian version colostomy impact score (CIS) 112

CASE REPORT

Mariya Ya. Belikova, Timofey L. Gorshenin, Irina K. Borovik, Yuriy A. Sizov

Crohn's disease penetrating form. Difficulties of diagnostics and preoperative planning (clinical case) 121

➤ COMMENT

Mariya Ya. Belikova, Timofey L. Gorshenin, Irina K. Borovik, Yuriy A. Sizov

Crohn's disease penetrating form. Difficulties of diagnostics and preoperative planning (clinical case) 128

Vadim V. Polovinkin, Artem V. Volkov

Methemoglobinemia in the postoperative period against the background of taking Almagel (clinical case) 129

REVIEW

Rza Ilgar oglu Babazada, Alexey A. Vaganov, Andrey Yu. Korolkov, Viktor P. Morozov

Comparative characteristics of scales for assessing the quality of life of stoma patients (review) 134

Amir A. Valiev, Rustem Sh. Hasanov, Liana L. Galimova, Ilgiz G. Gataullin

Modern methods of assessing the viability of the intestinal wall (review) 140

Nikolai A. Goloktionov, Aleksey A. Ponomarenko, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva, Andrey A. Mudrov, Evgeny E. Zharkov

Open or closed sphincterotomy for treatment of the chronic anal fissure? (systematic review and meta-analysis) 149

Roman V. Novikov, Sergey N. Novikov

Brachytherapy of rectal cancer: comparative characteristics of techniques (review) . . . 158

Stanislav V. Chernyshov, Yuri A. Shelygin, Marat A. Nagudov, Olga A. Maynovskaya, Philip I. Kirgizov, Polina I. Chupina, Evgeny G. Rybakov

Comparison of transanal endorectal microdissection and total mesorectal excision in treatment of early rectal cancer (a systematic literature review and meta-analysis) 176

NEWS

Vladislav E. Pak. 70 years 184

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>



CLINICAL GUIDELINES

Crohn's disease (K50), adults

Yuri A. Shelygin^{1,10}, Vladimir T. Ivashkin², Sergey I. Achkasov^{1,10},
Igor V. Reshetov², Igor V. Maev³, Elena A. Belousova⁴, Armen V. Vardanyan¹,
Bella A. Nanaeva¹, Leila V. Adamyan^{3,5}, Oksana M. Drapkina^{3,23},
Leila S. Namazova-Baranova⁶, Aleksandr Yu. Razumovsky⁷,
Amiran Sh. Revishvili^{8,10}, Igor E. Khatkov⁹, Aleksey V. Shabunin¹⁰,
Maria A. Livzan¹¹, Aleksandr V. Sazhin⁷, Vil M. Timerbulatov¹²,
Olga V. Khlynova¹³, Diana I. Abdulganieva¹⁴, Rustem A. Abdulkhakov¹⁴,
Timofey L. Aleksandrov¹, Olga P. Alekseeva¹⁵, Sergey A. Alekseenko¹⁶,
Ivan S. Anosov¹, Igor G. Bakulin¹⁷, Olga Yu. Barysheva¹⁸, Kirill V. Bolikhov⁷,
Viktor V. Veselov^{1,10}, Oleg V. Golovenko¹⁰, Irina V. Gubonina¹⁹,
Anastasia I. Dolgushina²⁰, Tatiana N. Zhigalova²¹, Anna V. Kagramanova⁹,
Vladimir N. Kashnikov¹, Oleg V. Knyazev⁹, Nikolay V. Kostenko²²,
Aleksey A. Likutov¹, Ekaterina Y. Lomakina⁴, Irina D. Loranskaya¹⁰,
Airat F. Mingazov¹, Aleksey I. Moskalev¹, Ilya V. Nazarov¹, Natalia V. Nikitina⁴,
Alfia H. Odintsova²⁴, Vitaly V. Omelyanovsky¹⁰, Marina F. Osipenko²⁵,
Andrey V. Oshchepkov²⁶, Vladimir V. Pavlenko²⁷, Elena A. Poluektova²,
Grigory V. Rodoman⁷, Anastasia M. Segal²¹, Stanislav I. Sitkin¹⁷,
Maria I. Skalinskaya¹⁷, Andrey N. Surkov⁶, Oleg I. Sushkov¹,
Larisa V. Tarasova²⁸, Yulia B. Uspenskaya²⁹, Sergey A. Frolov¹,
Elena Yu. Chashkova³⁰, Oleg S. Shifrin², Olga V. Shcherbakova⁷,
Oksana B. Shchukina³¹, Tatiana V. Shkurko¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Bolshaya Pirogovskaya st., 8, bld. 2, Moscow, 119991, Russia)

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Delegatskaya st., 20, bld. 1, Moscow, 127473, Russia)

⁴Moscow Regional Research and Clinical Institute, (Prospect Mira, 61/2, Moscow, 129090, Russia)

⁵National Medical Research Center of Obstetrics and Gynecology named after V.I. Kulakov (Akademika Oparina st., 4, Moscow, 117997, Russia)

⁶Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences (Lomonosovsky Ave., 2, p.1, Moscow, 119991, Russia)

⁷Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117321, Russia)

⁸A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Bolshaya Serpukhovskaya st., 27, Moscow, 115093, Russia)

⁹Moscow Clinical/research Center named after A.S. Loginov" of the Moscow Department of Health (Highway Enthusiasts, 86, Moscow, 111123, Russia)

¹⁰Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barricadnaya st., 2/1, Moscow, 123995, Russia)

¹¹Omsk State Medical University (Lenin st., 12, Omsk, 644099, Russia)

¹²Bashkir State Medical University (Lenin st., 3, Ufa, 450008, Russia)

- ¹³Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of Russia (Petrovavlovsk st., 26, Perm, 614990, Russia)
- ¹⁴Kazan State Medical University (Butlerova st., 49, Kazan, 420012, Russia)
- ¹⁵Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko (Rodionova st., 190, Nizhny Novgorod, 603126, Russia)
- ¹⁶Far Eastern State Medical University (Muravyov-Amursky st., 35, Khabarovsk, 680000, Russia)
- ¹⁷I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kirochnaya st., 41, St. Petersburg, 191015, Russia)
- ¹⁸Petrozavodsk State University of the Ministry of Education and Science of Russia (Lenin Ave., 33, Petrozavodsk, 185910, Russia)
- ¹⁹Clinic Scandinavia (Liteyny Ave., 55A, St. Petersburg, 191014, Russia)
- ²⁰South Ural State Medical University (Vorovsky st., 64, Chelyabinsk, 454048, Russia)
- ²¹City Clinical Hospital No. 31 (Dynamo Ave., 3, St. Petersburg, 197110, Russia)
- ²²Astrakhan State Medical University (Bakinskaya st., 121, Astrakhan, 414000, Russia)
- ²³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Petroverigsky per., 10, bld. 3, Moscow, 101000, Russia)
- ²⁴Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (ul. Orenburg tract, 138, Kazan, 420064, Russia)
- ²⁵Novosibirsk State Medical University (Krasny Ave., 52, Novosibirsk, 630091, Russia)
- ²⁶Regional Clinical Hospital (Volgogradskaya st., 185, Yekaterinburg, 620102, Russia)
- ²⁷Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Mira st., 310, Stavropol, 355017, Russia)
- ²⁸I.N. Ulyanov Chuvash State University (Moskovsky Prospekt, 15, Cheboksary, 428015, Russia)
- ²⁹Clinical Center "Clinic Dawn" (Stolyarny Lane, 3, bld. 2, Moscow, 123022, Russia)
- ³⁰Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii st., 1, Irkutsk, 664003, Russia)
- ³¹First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (Lvotolstogo st., 6-8, St. Petersburg, 197022, Russia)

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Shelygin Y.A., et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>

LIST OF ABBREVIATIONS

ALT — alanine aminotransferase	MT — methotrexate
AST — aspartate aminotransferase	MRI — magnetic resonance imaging
5-ASA — 5-aminosalicylic acid	NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs
AZA — azathioprine	LMWH — low molecular weight heparin
CD — Crohn's disease	UFH — unfractionated heparin
BFB — biofeedback	PCR — polymerase chain reaction
IBD — inflammatory bowel diseases	RCT — randomized controlled trial
VTEC — venous thromboembolic complications	ESR — erythrocyte sedimentation rate
Gamma-GT — gamma-glutamyltranspeptidase	CRP — C-reactive protein
GEBD — genetically engineered biological drug	TIS — targeted immunosuppressors
GCS — glucocorticosteroids	CMV — cytomegalovirus
CI — coincidence interval	FC — fecal calprotectin
GIT — gastrointestinal tract	TNF-alpha — Tumor necrosis factor-alpha
CDAI — Crohn's disease activity index	Ultrasound — ultrasound examination
IARA — ileoanal reservoir anastomosis	TRUS — transrectal ultrasound examination
BMI — body mass index	EndoUS — endosonography
CT — computed tomography	UC — ulcerative colitis
LDH — lactate dehydrogenase	SES-CD — Simple Endoscopic Score for Crohn's disease
MP — mercaptopurin	

TERMS AND DEFINITIONS

Crohn's disease (CD) is a chronic, recurrent disease of the gastrointestinal tract (GIT) of unclear etiology, characterized by transmural, segmental, granulomatous inflammation with risk of local and systemic complications [1].

CD recurrence is the resumption of typical manifestations of the disease in a patient with an established diagnosis of CD, in the stage of clinical remission, spontaneous or medically supported, or after surgical treatment confirmed by objective instrumental and laboratory tests [2].

Early recurrence of CD is the resumption of typical symptoms of the disease less than 3 months after achieving clinical remission on previous therapy.

The clinical response of CD is a decrease in the Harvey-Bradshaw index of 4 or less points, or the activity of CD (CDAI) by more than 100 points.

Clinical remission of CD - absence of symptoms of CD (corresponds to the value of the Harvey-Bradshaw index ≤ 4 or the CD activity index (CDAI) < 150).

The endoscopic response of CD is a decrease in the endoscopic activity of the disease on the SES-CD scale by more than 50% from the initial one.

Endoscopic mucosal healing does not imply complete endoscopic remission, but the absence of mucosal ulcers by SES-CD in the affected area with the possible preservation of aphthae, hyperemia and other signs of inflammation.

Endoscopic remission of CD is a condition in which the inflammatory activity during endoscopy on the SES-CD scale is less than 4 points.

Transmural healing of CD — normalization (≤ 3 mm) of the thickness of the intestinal wall (with radiation methods of investigation) [3].

Genetically engineered biological drugs (GEBD) are a group of drugs of biological origin, including monoclonal antibodies (chimeric, humanized, completely human) and recombinant proteins (usually include the Fc fragment of human IgG) obtained using genetic engineering methods that specifically suppress the immune-inflammatory process and slow down the progression of the disease [4].

Targeted immunosuppressors (TIS) are a group of synthetic anti inflammatory drugs of chemical origin, by the mechanism of action specifically

blocking the functioning of intracellular signaling pathways of 'pro-inflammatory' and immunoregulatory cytokines [4].

A bio-naïve patient is a patient who has not previously received genetically engineered biological drugs (GEBD) or targeted immunosuppressors (TIS).

Biosimilars are biological medicinal products containing a version of the active substance already approved by the original biological medicinal product (reference drug).

Steroid resistance

- In case of severe exacerbation of CD, there is no positive changes on the part of clinical and laboratory indicators, despite the use of systemic GCS at a dose of prednisone** equivalent to 2 mg/kg of body weight per day for more than 7 days
- In case of moderate exacerbation of CD — preservation of the activity of the disease with oral administration of GCS at a dose of prednisone ** equivalent to 1 mg/kg of body weight per day for 2 weeks

Steroid addiction

- Increased activity of the disease that occurred with a decrease in the dose of GCS after achieving initial improvement within 3 months from the start of treatment
- The occurrence of a recurrence of the disease within 3 months after the end of treatment with GCS [2]

1. BRIEF INFORMATION ON THE DISEASE OR CONDITION (GROUP OF DISEASES OR CONDITIONS)

1.1 Etiology and pathogenesis of a disease or condition (group of diseases or conditions)

The etiology of inflammatory bowel diseases (IBD), including CD, has not been established. The disease develops as a result of a combination of several factors, including genetic predisposition, defects of innate and acquired immunity, intestinal microflora disorders and the influence of environmental factors. About 100 genetic polymorphisms associated with CD have been described. Genetic determinism leads to changes in the innate immune response, autophagy, violation of the mechanisms of recognition of microorganisms, violation of the epithelial barrier and, as a result,

perversion of adaptive immunity. The key defect predisposing to the development of IBD is a violation of the mechanisms of recognition of bacterial molecular markers by dendritic cells, which leads to hyperactivation of signaling proinflammatory pathways. There is also a decrease in the diversity of intestinal microflora in IBD due to a decrease in the proportion of anaerobic bacteria, mainly *Bacteroidetes* and *Firmicutes* [5,6]. In the presence of these microbiological, immunological and genetic changes, IBD develops under the influence of triggering factors, which include smoking, nervous stress, vitamin D deficiency, a diet with a reduced content of dietary fiber and an increased content of animal protein, intestinal infections, especially *Clostridioides difficile* infection and cytomegalovirus infection.

The result of the mutual influence of genetic and predisposing factors is the activation of various subpopulations of T-lymphocytes: T-helper types 1, 2, 17 and regulatory T-lymphocytes at different stages of inflammation, which leads to over expression of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor-alpha (TNF α), interleukins 1, 12, 23, 17 (IL1, IL12, IL23, IL17) and other cell adhesion molecules.

A cascade of humoral and cellular reactions in CD leads to transmural inflammation of the intestinal wall with the formation of sarcoid granulomas, consisting of epithelioid histiocytes without foci of necrosis and giant cells. With CD, any parts of the gastrointestinal tract can be affected — from the oral cavity to the anus. Nevertheless, in the vast majority of cases, CD affects the ileocecal department. CD, unlike UC, cannot be cured by either therapeutic or surgical methods [2].

1.2 Epidemiology of a disease or condition (groups of diseases or conditions)

The maximum prevalence of CD in the world is currently 322/100000 of the population (in Europe), and the incidence in different regions ranges from 0.3 to 20.2 per 100000 population [7–10]. Data on the prevalence and incidence of CD in the Russian Federation are extremely limited, presented by partial data from regional registers and differ significantly from each other [11–14]. The prevalence of CD is higher in northern latitudes and in the West, it is constantly increasing and currently

reaches up to 1 per 200 people [9]. The incidence and prevalence of CD in Asia is lower, but is constantly increasing. Caucasians suffer from the disease more often than representatives of the Negroid and Mongoloid races. The peak of morbidity is observed between 20 and 30 years of life, and the second peak of morbidity in some countries is described at the age of 60–70 years. The incidence is approximately the same in men and women.

1.3 Features of coding a disease or condition (group of diseases or conditions) according to the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems

K50.0 — Crohn's disease of the small intestine

K50.1 — Crohn's disease of the large intestine

K50.8 — Other types of Crohn's disease

K50.9 — Crohn's disease, unspecified

1.4 Classification of a disease or condition (groups of diseases or conditions)

To classify CD, the Montreal classification is used, according to which CD is determined by several key categories: site of the inflammatory process, the nature of the course (phenotype of the disease) and the age of onset of the disease (Table 1). The need to isolate CD by age is due to the difference in clinical manifestations and different prognosis of the disease in different age groups [15].

According to the prevalence of the lesion, [10] are distinguished:

1. Localized CD:

- Lesion with a length of less than 30 cm. It is more common with an isolated lesion of the ileocecal zone;
- Isolated lesion of a small area of the large intestine is possible.

2. Extent CD:

- Lesion with a length of more than 100 cm (the sum of all affected areas).

According to the nature of the course, there are [16]:

1. Acute course (less than 6 months from the onset of the disease);
2. Chronic course (more than 6 months from the onset of the disease).

Assessment of the severity of CD

For the correct formulation of the diagnosis and determination of treatment approach, the

Table 1. *Montreal Classification of Crohn's disease [15]*

Classification category	Designation according to the Montreal Classification	Characteristic
Site of inflammation	L1	The focus of inflammation is limited to the terminal part of the ileum or the ileocecal region (with or without involvement in the process of the caecum)
	L2	Any site of an inflammatory focus in the large intestine between the caecum and the anal sphincter, without involving the small intestine or upper gastrointestinal tract
	L3	Terminal ileitis (with or without involvement of the cecum) in combination with one or more foci of inflammation between the cecum and the anal sphincter
	L4	Isolated lesion of the upper gastrointestinal tract (proximal to the terminal ileum (excluding the oral cavity)). L4 can be combined with L1–L3 site
The phenotype of the disease (the nature of the course)	B1	Non-stricturing, non-penetrating (synonyms in Russian — lumen, inflammatory, uncomplicated, English — luminal) — the inflammatory nature of the course of the disease, which has never been complicated (at any time during the course of the disease)
	B2	Stricturing (stenosing) — narrowing of the intestinal lumen at any level (according to radiation and/or endoscopic methods or according to the results of surgery)
	B3	Penetrating (synonyms in Russian — fistula, English — fistulizing) — the formation of intraabdominal fistulas, and/or inflammatory abdominal mass with abscess at any time during the disease, excluding postoperative intraabdominal complications
	P	Perianal: the presence of perianal lesions (fistulas, anal fissures, perianal abscesses), which can be combined with any of these phenotypes or be an independent manifestation of perianal CD
Age of diagnosis	A1	Less than 16 years old
	A2	From 17 to 40 years old
	A3	More than 40 years old

severity of the current exacerbation (recurrence) should be assessed active CD with the release of mild, moderate and severe exacerbation. Various indices are used for this purpose, including the Harvey-Bradshaw index, the CD activity index (CAI, synonym — the Best index) [17]. It should be noted at once that the CDAI (Table 2), as a rule, is used in clinical trials and is inconvenient for practical use due to the complexity of the calculation, and for clinical practice it is easier and more convenient to use the Harvey-Bradshaw index (Table 3) [18]. You can also use simple criteria developed by the Russian Society for the Study of IBD and the Russian Association of Coloproctology (Table 4) [19]. The use of a particular severity assessment system is determined by the routine practice of a particular medical institution.

However, it is necessary to assess not only the severity of the exacerbation, but also to take into account the severity of the disease as a whole,

which is necessary to assess the prognosis of the disease and determine the social status of the patient, including disability, preferential medication, free treatment and other social benefits. The severity of the disease as a whole is determined not only by the severity of the current exacerbation, but also by the site and extent of inflammation, the presence of extra-intestinal manifestations and complications (abscesses, strictures, fistulas, etc.), refractory to treatment, in particular, the development of steroid addiction and resistance.

The classification of CD depending on the response to hormone therapy corresponds to that in UC. Highlight (see the section 'Terms and definitions'):

1. Steroid resistance:
2. Steroid addiction:

When formulating the diagnosis, it should reflect:

- a) the site of the lesion with the enumeration of the affected segments of the gastrointestinal tract;

Table 2. *Harvey-Bradshaw Index [18]*

Assessment criteria	Severity of the symptom	Score in points
General health status the day before	Very good	0
	A little worse than usual	1
	Bad	
	Very bad	3
	Awful	4
Abdominal pain the day before	No	0
	Mild	1
	Moderate	2
	Severe	2
Frequency of liquid/soft stools/day (for example, the day before)		1 point for each defecation
Palpable formation in the abdominal cavity	No	0
	Doubtful	1
	Clearly defined	2
	Clearly defined, painful on palpation	3
Complications (specify all that is applicable)	Arthralgia, uveitis, erythema nodosum, aphthous stomatitis, gangrenous pyoderma, anal fissure, fistula, abscess, other	1 point for each complication
Sum of points ≤ 4 — remission, 5–7 points — mild exacerbation, 8–16 points — moderate exacerbation, ≥ 16 points — severe exacerbation		

<https://www.thecalculator.co/health/Harvey-Bradshaw-Index-For-Crohn%E2%80%99s-Disease-Calculator-1036.html> (link to the Harvey-Bradshaw Index calculator)

Table 3. *Crohn's Disease Activity Index [17]*

Criteria. Score in points	Coefficient
1. The number of defecations with liquid or soft feces during the week (total for 7 days)	X 2
2. The intensity of abdominal pain (from 0 to 3 points) during the week (total for 7 days)	X 5
3. Health status during the week (from 0 to 4 points, total for 7 days)	X 7
4. The number of complications listed: arthralgia or arthritis; uveitis; erythema nodosum or gangrenous pyoderma or aphthous stomatitis; anal fissure, fistulas or abscesses; interstitial fistulas; fever during the last week	X 20
5. Taking opiates (0 points — no, 1 point — yes)	X 30
6. Abdominal inflammatory mass (0 points — absent, 2 points — doubtful, 5 points — determined)	X 6
7. Hematocrit less than 47% — for men or less than 42% for women (the difference between the normal and the actual value)	X 6
8. (1 — actual body weight) x 100 body mass index	X 1
	Total
The number of points below 150 indicates remission of the disease, 150–300 — for a mild form, 300–450 — for a moderate form, over 450 — for a severe form.	

- b) phenotypic variant;
- c) the severity of the current exacerbation or the presence of remission of the disease;
- d) the nature of the course of the disease;
- f) the presence of steroid addiction or resistance;
- g) the presence of extra-intestinal and/or intestinal and perianal complications.

If a patient has fistulas and strictures at the same time or at different periods of the disease, the diagnosis of CD, according to the Montreal Classification, is formulated as 'penetrating',

since this is a more severe complication, but stricture must also appear in the diagnosis as a complication.

1.5 Clinical picture of the disease or condition (group of diseases or conditions)

The clinical picture of CD includes four clinical syndromes:

Intestinal syndrome. Typical intestinal symptoms include diarrhea (more than 6 weeks), in most cases without admixture of blood, abdominal pain.

Table 4. Criteria for assessing the severity (clinical activity) of exacerbation of CD (Russian Society for the Study of IBD and the Russian Association of Coloproctology [19])

Criteria	Mild CD	Moderate CD	Severe CD
Average stool frequency/day for the last 3 days	Less than 4	4–6	7 and more
Abdomen pain	Absent or insignificant	Moderate	Severe
Fever	Absent	< 38° C	> 38 °C
Tachycardia	Absent	< 90 в1'	> 90 в1'
Weightloss	Absent	Up to 5%	5% and more
Hemoglobin	> 100 g/l	90–100 g/l	< 90 g/l
ESR	Norm	< 30mm/hour	< 30 mm/hour
CRP	Norm	Up to 2 norms	> 2 norms
Hypoproteinemia (hypoalbuminemia)	Absent	Insignificant	Expressed
Extra-intestinal manifestations (any)	Absent	Present	Present
Intestinal complications (any)	Absent	Present	Present

Table 5. The main extra-intestinal (systemic) manifestations of CD [14,20,21,22,23]

Autoimmune, associated with the activity of the disease	Autoimmune, non-activity-related diseases	Caused by prolonged inflammation and metabolic disorders
Arthropathies (arthralgia, arthritis) Skin lesion (erythema nodosum, gangrenous pyoderma) Mucosal lesion (aphthous stomatitis) Eye lesion (uveitis, iritis, iridocyclitis, episcleritis) Liver lesion (autoimmune hepatitis)	Primary sclerosing cholangitis Ankylosing spondylitis (sacroiliitis) Osteoporosis, osteomalacia Psoriasis, psoriatic arthritis	Cholelithiasis Liver steatosis, steatohepatitis Peripheral vein thrombosis, pulmonary embolism Amyloidosis

Endotoxemia — signs of systemic inflammation due to the high activity of the inflammatory process in the intestine. Endotoxemia accompanies moderate and severe forms of CD to varying degrees. The main symptoms are general intoxication, fever, tachycardia, anemia, increased ESR, leukocytosis, thrombocytosis, increased levels of acute phase proteins: CRP, fibrinogen.

Metabolic disorders are a consequence of toxemia, excessive loss of protein with feces due to exudation and impaired absorption of water and electrolytes. Clinical symptoms are typical: weight loss (sometimes to the point of exhaustion), hypoproteinemia, hypoalbuminemia with the development of edematous syndrome, hypokalemia and other electrolyte disorders, hypovitaminosis.

Extra-intestinal systemic manifestations (Table 5).

Autoimmune manifestations associated with the activity of the inflammatory process appear together with the main intestinal symptoms of exacerbation and disappear with them during treatment. Autoimmune manifestations that are not associated with the activity of the process (in the English literature they are often called 'concomitant autoimmune diseases') tend to

progress regardless of the phase of the underlying disease (exacerbation or remission) and often determine a negative prognosis of the disease. The clinical picture of CD in the early stages does not always have clearly defined symptoms, which makes timely diagnosis difficult. In this regard, in a significant part of patients at the time of diagnosis, the disease already has a complicated course. In some cases, CD manifests complications, for example, a violation of intestinal patency, which appeared, as if, against the background of complete health. In this regard, when making a diagnosis, a significant part of patients shows symptoms associated with complications of CD.

Complications of CD:

1. Fistulas of various site:
 - external (intestinal-skin)
 - internal (inter-intestinal, intestinal-vesicular, rectovaginal)
2. Abdominal mass
3. Interstitial or intraabdominal abscesses
4. Gastrointestinal strictures (with and without intestinal obstruction)
5. Anal fissures, perineal abscess (with anorectal lesion)
6. Intestinal bleeding (rarely).

Table 6. Simple endoscopic CD assessment scale (SES-CD) [27]

	SES-CD (estimated in points for each of the 5 iliac-colonic segments)			
	0	1	2	3
The presence and size of ulcers	Absent	Aphthae (d 0.1–0.5 cm)	Large ulcers (d 0.5–2 cm)	Very large ulcers (d > 2 cm)
Ulcerated surface	Absent	< 10%	10–30%	> 30%
Affected surface	Intact segment	< 50%	50–75%	> 75%
The presence of stenoses*	Absent	Single, passable	Multiple, passable	Impassable
The sum of points of all SES-CD criteria for 5 intestinal segments varies from 0 to 56				
*The sum of points for the presence of narrowing (stenosis) varies from 0 to 11, because 3 means stenosis that is not passable for a colonoscope, i.e. it can be observed only once				

Table 7. The scale of endoscopic assessment of the activity of postoperative recurrence of CD (Rutgeerts) [49].

Endoscopic assessment	Definitions
i 0	no signs of inflammation
i 1	≤ 5 aphthae
i 2	> 5 aphthae with normal mucosal layer between them or extended areas of healthy mucosal layer between more pronounced ulceration or lesions limited by ileocolic anastomosis
i 3	diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosal layer
i 4	diffuse inflammation with large ulcers, 'cobblestone pavement' and/or narrowing of the lumen

2. DIAGNOSIS OF A DISEASE OR CONDITION (GROUP OF DISEASES OR CONDITIONS), MEDICAL INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS TO THE USE OF DIAGNOSTIC METHODS

There are no unambiguous diagnostic criteria for CD. The diagnosis is established based on a combination of history, clinical picture and typical endoscopic and histological changes [2,24,25].

The criteria for a reliable diagnosis of CD according to Lennard-Jones are generally accepted, including the definition of seven key signs of the disease [26]:

1. Location in any place of the gastrointestinal tract from the oral cavity to the anal canal; chronic granulomatous lesion of the mucosal layer of the lips or cheeks; pyloroduodenal lesion, small intestine lesion, chronic perianal lesion.
2. Intermittent nature of the lesion.
3. Transmural nature of the lesion: ulcers-fissures, abscesses, fistulas.
4. Fibrosis: strictures.
5. Lymphoid infiltration (histology): aphthoid ulcers or transmural focal lymphoid clusters.
6. Mucus (histology): normal mucus content (preservation of secretion) in the area of active inflammation of the large intestine mucosa.
7. The presence of epithelioid granuloma.

The diagnosis of CD is considered reliable in the presence of any 3 signs or when granuloma is detected in combination with any other sign.

The diagnosis must be confirmed by:

- endoscopic and morphological method and/or endoscopic and radiation diagnostic method.

Endoscopic criteria of CD:

- Regional (intermittent) mucosal lesion;
- Symptom of 'cobblestone pavement' (combination of deep longitudinally and transversely oriented ulcers with bulging hyperplastic mucosa between them);
- Linear ulcers (ulcers-fissures);
- Aphthae;
- In some cases, strictures and mouths of fistulas.

Endoscopic indices are used to objectify and quantify the endoscopic picture. The most convenient and easy to use SES-CD (Table 6) [27]. According to this scale, the endoscopic picture is necessarily evaluated in 5 intestinal segments: ileum, ascending colon, transverse colon, descending colon, sigmoid and rectum. In each segment, the presence and size of ulcers, the presence of aphthae, the surface area of ulceration, the surface area of lesions, the presence and severity of stenoses are determined. Each criterion is evaluated in points.

SES-CD allows not only to interpret the new objectives formulated in the STRIDE 2 concept [76], but also to monitor the changes of inflammation

activity and, accordingly, the effectiveness of treatment.

New objectives (see the terms section) include concepts such as:

- Endoscopic response — a decrease in the endoscopic activity of the disease on the SES-CD scale by more than 50% of the initial
- Mucosal healing — implies not a complete endoscopic remission, but the absence of mucosal ulcers in the affected area
- Endoscopic remission — interpreted as inflammatory activity ≤ 4 points

To assess the activity of postoperative recurrence of CD, the Rutgeerts scale is used (Table 7) [49].

Radiological manifestations of CD:

- Regional lesion;
- Intermittent lesion;
- Strictures;
- 'Cobblestone pavement';
- Internal fistulas or intra-abdominal abscesses.

Morphological signs of CD:

- Deep slit-like ulcers penetrating into the submucosal base or muscle layer;
- Epithelioid granulomas (clusters of epithelioid histiocytes without foci of necrosis and giant cells), which are usually found in the wall of the resected area and only in 15–36% of cases — with a biopsy of the mucosal layer);
- Focal (discrete) lymphoplasmocytic infiltration of the own plate of the mucosal layer;
- Transmural inflammatory infiltration with lymphoid hyperplasia in all layers of the intestinal wall;
- Ileum lesion with structural changes of villi, mucoid or pseudopyloric crypt metaplasia and chronic active inflammation [28];
- Intermittent lesion — alternation of affected and healthy parts of the intestine (when examining the resected part of the intestine).

Unlike UC, crypt abscesses in CD are rarely formed, and mucus secretion remains normal.

2.1 Complaints and anamnesis

When interviewing a patient, it is worth paying attention to the frequency and nature of the stool, the duration of these symptoms, the presence of blood admixture, the nature of abdominal pain, the presence of episodes of fever, anemia of unclear genesis, symptoms of intestinal obstruction, perianal complications (chronic anal fissures,

recurrent after surgical treatment, paraproctitis, rectal fistulas), extra-intestinal manifestations of the disease [14,20,21,22,23].

When collecting history of the disease, it is necessary to clarify the presence of autoimmune manifestations associated and unrelated to the activity of the inflammatory process, as well as symptoms associated with complications of CD. In addition, it is necessary to clarify the nature of the onset of the disease, information about trips to southern countries, food intolerance, taking medications (including antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), smoking and family history.

2.2 Physical examination

- It is **recommended** to perform physical examination of all patients with suspected CD except for general methods (examination, auscultation, percussion and palpation of the abdomen) for the purpose of primary diagnosis:
- examination of the perianal area — digital rectal examination in order to identify perianal manifestations of CD [29].

Category of recommendations — C (Level of evidence — 5)

Comment: physical examination may reveal various manifestations of CD, including fever, nutritional deficiency, the presence of infiltrate of the abdominal cavity, external intestinal fistulas, perianal manifestations (fissures, fistulas), as well as extra-intestinal manifestations.

2.3 Laboratory diagnostic tests

- It is **recommended** for all patients to determine the degree of anemia, signs of systemic inflammation and metabolic disorders to determine the level of total hemoglobin, iron, transferrin and ferritin, hematocrit, the number of red blood cells, leukocytes, blood platelets and the rate of erythrocyte sedimentation (ESR) [24,29,30].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- It is **recommended** to determine the level of C-reactive protein, total protein, albumins, glucose, ALT, AST, cholesterol, K⁺, Na⁺, Cl⁻, alkaline phosphatase, blood fibrinogen [24,31].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comment: *laboratory manifestations of CD are nonspecific in nature. During a clinical blood test, anemia (iron deficiency, anemia of chronic disease, B-12- or folate-deficient), leukocytosis (against the background of chronic inflammation, in the presence of an abscess or against the background of steroid therapy) can be diagnosed. Biochemical examination allows to identify electrolyte disorders, hypoproteinemia (in particular, hypoalbuminemia). If a differential diagnosis of anemia is necessary, it is advisable to examine the level of folic acid, vitamin B-12, serum iron, the total iron-binding capacity of serum, ferritin.*

- It is **recommended** for patients with CD, if necessary, to evaluate or monitor the activity of inflammation in the intestine, by fecal calprotectin (FC) rate [32–35].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 2)

- It is **recommended** for patients with CD, with a recent course of antibiotic therapy or hospital stay to perform a coprology to exclude acute intestinal infection, to perform faecal examination for toxins A and B *Cl.difficile* to exclude clostridial infection [36–39].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

- It is **recommended** to perform a laboratory examination of feces for the identification of toxigenic *Cl.difficile* by enzyme immunoassay with the determination of toxins A and B and/or immunochemiluminescence analysis with the determination of toxins A and B and/or polymerase chain reaction (PCR).

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: *at least 4 stool samples are required to detect infection in 90% of cases [38–40].*

Biopsies and/or PCR in the biopsy material of the large intestine mucosa (from lesions) for the presence of cytomegalovirus infection (CMV) is important in severe CD attack [41].

- For patients with suspected CD, it is **recommended** to perform a microscopy of feces for helminths using enrichment methods to exclude parasitic infection during the initial diagnosis [29,42].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- It is **recommended** for patients with CD, before prescribing therapy, to check the level of bilirubin, creatinine, urea, glucose, K⁺, Na⁺, total calcium in the blood, determine the activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, amylase in the blood and a general (clinical) urinalysis to assess the function of the liver, pancreas glands and kidneys [29].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- It is **recommended** for patients with moderate or severe CD, with the presence of metabolic disorders to perform a general (clinical) and biochemical analysis of blood every 3–5 days [29].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

2.4 Instrumental diagnostics

- In patients with suspected CD it is **recommended** to perform a proctoscopy [29].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- It is **recommended** that patients with symptoms of intestinal obstruction undergo abdominal X-ray [43, 44].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- In order to determine the site, extent, and degree of activity of the inflammatory process, colonoscopy with examination of the terminal ileum and biopsy is **recommended** for patients with CD [45–48].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

- Esophagogastroduodenoscopy is **recommended** for patients with primary diagnosis of CD, suspected progression of the disease, signs of recurrence, as well as annual monitoring to exclude/confirm lesions of the upper gastrointestinal tract [50–52].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

- Magnetic resonance imaging (MRI) and/or computed tomography (CT) with intestinal contrast is **recommended** for patients with CD, if necessary, to determine the site, extent, degree of activity of the inflammatory process, as well as to detect abdominal masses, internal fistulas, perforations, strictures [53,54].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

- For patients with perianal manifestations of CD in the form of rectal fistulas or if they are suspected, it is **recommended** to make an MRI of the pelvis with intravenous contrast to confirm the diagnosis, determine the site, extent of the fistula and the presence/absence of complications [53,55,56].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Comment: the purpose of checking for perianal manifestations of CD is, first of all, the exclusion of an acute purulent process in the pararectal region that requires urgent surgical treatment. MRI is the main method of diagnosing the configuration of fistula tracts and cavities in the pelvic cavity.

- For patients with perianal manifestations of CD or suspected of them, in the absence of cicatricial-inflammatory strictures of the anal canal and the low rectum it is **recommended** to perform a transrectal ultrasound (TRUS) both in B-mode and with three-dimensional image reconstruction [57].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 2)

Comment: TRUS (with a frequency of 5–16 MHz) allows to visualize in detail the fistula course and its location relative to muscle structures in 86–95% of cases, to identify internal fistula openings in 62–94% of cases. In the presence of external fistula openings, the injection of hydrogen peroxide into them significantly improves the visualization of the fistula tract. In the presence of an acute purulent-inflammatory process and with severe pain, it is advisable to use anesthesia. As an additional method, if it is impossible to insert the sensor into the lumen of the intestine, it is possible to use transperineal ultrasound, but its accuracy in diagnosing deeply located abscesses is quite low (47.1%) due to the limited field of vision [58, 59].

- If CT or MRI are impossible for patients, after excluding intestinal obstruction disorders, it is **recommended** to make a contrast X-ray of the small intestine (with barium) to confirm the site and extent of the inflammatory process, internal fistulas and strictures [43].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- Patients with acute CD attack are **recommended** to have a biopsy of the intestinal mucosa in the affected area to clarify the diagnosis [45,60,61].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

- All patients with CD are **recommended** to undergo abdominal ultrasound, retroperitoneal space, pelvis to exclude complications and comorbidities, as well as to assess the thickness of the intestinal wall, the presence of lesion in the affected area, to determine the degree of vascularization and other signs of inflammation.

During ultrasound, it is advisable to perform elastometry of the intestinal wall, especially in the narrowing zone to determine its nature by color mapping (fibrosis or inflammatory edema) [62–66].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)

- For patients with suspected jejunum lesion (in the absence of areas of narrowing of the lumen of the gastrointestinal tract) and the lack of sufficient information about the presence of a focus of inflammation during MRI, CT and ultrasound or the impossibility of their implementation, it is **recommended** to make a videocapsular endoscopy to confirm the diagnosis, determine the site, the degree of activity of the inflammatory process [67].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 1)

Comment: it should be noted that capsule retention in the intestine occurred in 13% of patients [67].

- For patients with CD, video capsule endoscopy is **recommended** in the absence of narrowing according to MRI or CT with intestinal contrast [68,69].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

- For patients with CD, with suspected small intestine lesion and the impossibility of reliable confirmation of the diagnosis according to colonoscopy (with examination of the terminal ileum), CT and MRI with intestinal contrast, the impossibility of carrying out a video capsule, two-balloon intestinoscopy is **recommended** to confirm the diagnosis, determine the site and degree of activity of the inflammatory process and biopsy [70].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

2.5 Other diagnostic tests

Additional instrumental and laboratory tests are performed mainly for the purpose of differential diagnosis with a number of diseases [71–73].

Differential diagnosis of CD is carried out with:

- ulcerative colitis
- acute bacterial infection colitis (dysentery, salmonellosis, campylobacteriosis, yersiniosis, amoebiasis)
- viral colitis (primarily cytomegalovirus)
- parasitosis
- helminthiasis
- intestinal lesions associated with *Cl.difficile*, including those caused by antibiotics
- tuberculosis of the intestine
- systemic vasculitis
- ischemic bowel disease (ischemic colitis, enteritis)
- colorectal cancer
- diverticulitis
- microscopic colitis (collagen lymphocytic)
- radiation colitis (usually proctitis)
- primary immunodeficiency conditions that mimic CD (general variable immunodeficiency, primary IgA deficiency)
- drug-induced intestinal lesions (NSAIDs).

3. TREATMENT, INCLUDING DRUG AND NON-DRUG THERAPY, DIET THERAPY, ANESTHESIA, MEDICAL INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS TO THE USE OF TREATMENT METHODS

3.1 Conservative treatment

Therapeutic measures for CD include drugs, surgical treatment, psychosocial support and dietary recommendations [74].

Globally, the objectives of CD treatment are currently defined by the 'treat-to-target (T2T)' strategy, which means 'treatment until the goal is achieved'. This concept is aimed at achieving a long-term effect of treatment, prevention of complications, reducing the hospitalization rate, reducing the risk of surgery, improving the quality of life and reducing the disability rate in patients with chronic diseases [75,76].

From the point of view of routine clinical practice, the objectives of CD therapy are to achieve and

maintain long-term clinical and endoscopic remission [2,24,77].

With the progression of the process and/or life-threatening complications, the specific objective is time of surgical treatment.

Within the framework of the 'T2T' strategy, continuous monitoring of the effectiveness of treatment is provided through regular check-up of biological markers (CRP, FC) and endoscopic and radiological tests [76,78].

Treatment options for patients with CD are determined based on the severity of the attack, the extent and site of inflammation in the gastrointestinal tract, the presence of extra-intestinal manifestations and intestinal complications (stricture, abscess, infiltration), the duration of the disease, the effectiveness and safety of previous therapy, as well as the risk of complications and the presence of risk factors for a negative prognosis of the CD.

Factors of negative prognosis and the risk of complications [79,80]:

- Age of the patient < 40 years at diagnosis (early onset of the disease, debut in childhood)
- Extent (> 100 cm in the sum of the affected segments) intestinal lesion
- The need for the administration of systemic GCS in the debut
- Presence of perianal lesions
- Deep ulcers of the mucosal layer by endoscopy
- Complicated phenotype of the disease. Stricture or penetrating CD
- Involvement of the upper gastrointestinal tract
- Smoking (more aggressive course)
- The presence of concomitant autoimmune diseases or EIM
- Presence of granulomas.

Since surgical treatment does not lead to a complete cure of patients with CD even with radical removal of all affected segments of the intestine, it is necessary to use anti-recurrence therapy, which should be started no later than 2 weeks after surgery [81].

Medications prescribed to patients with CD are conditionally divided into:

1. Means for induction of remission: systemic GCS (prednisone** and methylprednisolone**) and topical (budesonide), in combination with thiopurines (azathioprine** (AZA), #mercaptopurine**

(MP)), #methotrexate**, GEBD: tumor necrosis factor inhibitors (infliximab**, adalimumab** and certolizumab pegol**), interleukin inhibitors 12/23 (ustekinumab**) and selective intestinal inhibitors of integrin $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab**), TIS (upadacitinib**), as well as antibiotics.

2. Means to maintain remission (anti-recurrence drugs): thiopurines (AZA**, #MP**), #methotrexate**, GEBD (infliximab**, adalimumab**, certolizumab pegol**, ustekinumab** and vedolizumab**) and TIS (upadacitinib**).

3. Auxiliary symptomatic agents: drugs for correction anemia, drugs for the correction of protein and electrolyte disorders, means for the prevention of osteoporosis (calcium and vitamin D preparations), etc.

Below are recommendations on the choice of drugs for induction and maintenance of remission, depending on the extent of the lesion and the severity of the attack.

3.1.1 Mild CD of ileocecal site

- Budesonide** (intestinal-soluble capsules with prolonged release, intestinal-soluble granules in sachets) is **recommended** for this group of patients as first-line therapy [74,82,83].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 1)

Comment: *when taking budesonide capsules, the daily dose is 9 mg/day, once or 3 mg 3 times a day for 8 weeks, followed by a decrease of 3 mg per week until complete effect.*

*When taking granules, the daily dose is 9 mg/day once for 8 weeks, followed by a decrease of 9 mg every other day for two weeks. The therapeutic effect of budesonide** should be evaluated after 2–4 weeks. In the absence of a therapeutic response to budesonide **, treatment is carried out as with a moderate attack of CD. Budesonide is not intended for maintenance therapy, but if necessary, the maximal duration of taking the drug can be 16 weeks [24].*

Oral administration of mesalazine has not shown efficacy in comparison with placebo for induction of remission and is **not recommended** for use with active CD [24,61,84,85].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)

- Early administration of thiopurines (AZA** 2–2.5 mg/kg per day or #MP** 1.5 mg/kg per

day) is **recommended** for this group of patients as anti-recurrence therapy (simultaneously with budesonide**), and if they are intolerant or ineffective — #MT** (25 mg/week s/c or i/m).

The duration of anti-recurrence therapy with thiopurines (AZA **/ #MP**) is at least 2–4 years in therapeutic doses [24,61,86,87,88].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Comment: *since AZA** begins to take effect after 12 weeks, an early administration is necessary in order for the beginning of its action to be realized by the time the GCS is canceled.*

- For this group of patients after the withdrawal of budesonide** it is **recommended** to carry out anti-recurrence therapy with thiopurines (AZA**/#MP**) for at least 2–4 years in therapeutic doses [88].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

3.1.2 CD of ileocecal site of moderate severity

- Topical GCS for oral administration (budesonide** capsules, intestinal-soluble with prolonged release, granules, intestinal-soluble in sachets), dosage regimen, and the timing of efficacy evaluation are **recommended** for this group of patients to induce remission. See section 3.1.1 'Mild CD of ileocecal site' [74,82,83].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

- For induction of CD remission in this group of patients, in the absence of budesonide effect, in the presence of infiltration, inflammatory narrowing and signs of systemic inflammation, GCS for systemic use (prednisone** or equivalent doses of other GCSs) are **recommended** [89] (Table 8).

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Comment: *the dose of prednisolone with this site and severity is 1 mg/kg of body weight per day until a clinical response is achieved, followed by a decrease of 5 mg in 5–7 days until complete withdrawal, for no more than 12 weeks. The effectiveness of GCS is evaluated after 2–4 weeks.*

- In this group of patients with signs of systemic inflammation and/or abdominal mass, it is **recommended** to combine systemic GCS in combination with antibiotics [24,90].

Table 8. Duration of action and equivalent doses of glucocorticosteroids

Drug	Duration of action (t _{1/2})	Equivalent dose (mg)
Hydrocortisone**	8–12 hs	20
Prednisone**	12–36 hs	5
Methylprednisolone**	12–36 hs	4

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

• Early administration of thiopurines (AZA** 2–2.5 mg/kg or #MP** 1.5 mg/kg) is **recommended** for this group of patients as anti-recurrence therapy, and if they are intolerant or ineffective, # MT** (25 mg/week s/c or i/m). The duration of anti-recurrence therapy with thiopurines (AZA **/ #MP**) is at least 2–4 years in therapeutic doses [24,61,86,87].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

• In this group of patients, when clinical remission is achieved, it is **recommended** to reduce the GCS by 5 mg in 5–7 days until complete withdrawal against the background of continued immunosuppressive therapy [91].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

Comment: the total duration of GCS therapy should not exceed 12 weeks.

For this group of patients after the withdrawal of GCS it is **recommended** to carry out maintenance therapy with immunosuppressants for a long time [24,61,85,92].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

• A group of patients with active CD with steroid resistance, steroid addiction, intolerance to GCS or with ineffectiveness/ intolerance of immunosuppressors is **recommended** to undergo therapy with GEBD (infliximab**, adalimumab**, certolizumab pegol**, ustekinumab**, vedolizumab**) or TIS (upadacitinib**) in the form of an induction (initiating) course followed by long-term supportive treatment [93,94,95,96].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Regimens and doses of drugs for GEBD and TIS in the framework of the induction (initiating) course and maintenance therapy:

• for infliximab, the induction (initiating) course provides for three-fold administration at 0, 2nd and 6th weeks intravenously at a dose of 5 mg/

kg of body weight, then the same dose for maintenance therapy once every 8 weeks;

• for adalimumab, the induction (initiating) course consists of the first subcutaneous injection at a dose of 160 mg, followed by a second subcutaneous injection after 2 weeks at a dose of 80 mg, followed by maintenance therapy at a dose of 40 mg every 2 weeks;

• for certolizumab pegol, the induction (initiating) course consists of the first subcutaneous injection of 400 mg, the second subcutaneous injection at a dose of 400 mg at week 2, the third subcutaneous injection of the drug at the same dosage at week 4 of treatment, then maintenance therapy is carried out at the same dosage, subcutaneously every 4 weeks;

• for vedolizumab, the induction (initiating) course provides for three-time administration at 0, 2nd and 6th weeks intravenously at a dose of 300 mg, then maintenance treatment of 300 mg intravenously every 8 weeks;

• for ustekinumab, an induction (initiating) dose is administered intravenously on the first day with the calculation of the dose according to the patient's body weight at the time of administration, then after 8 weeks — the first supportive subcutaneous injection at a dose of 90 mg and then — therapy at a dose of 90 mg subcutaneously every 8 or 12 weeks (depending on the nature of the course of the disease);

• for upadacitinib, a 12-week induction (initiating) course at a dose of 45 mg in tablets 1 time per day and then 30 mg or 15 mg (depending on the nature of the course of the disease) in tablets 1 time per day as maintenance therapy.

Comment: all GEBD and TIS are approximately the same in effectiveness. Therefore, in bio-naïve patients, any of these drugs can be used as the first line of therapy.

However, the optimal sequence of administration of GEBD and TIS has not yet been established. To a large extent, the choice of the first drug depends on the individual characteristics of the patient and the presence of risk factors for a negative prognosis

of the disease. However, it should be borne in mind that all GEBDs are more effective in the first line in bio-naïve patients. Each additional GEBD statistically significantly reduces the likelihood of achieving clinical, endoscopic and steroidal remission [97]. Some of GEBD and TIS remain effective in the 2nd and subsequent lines of therapy (ustekinumab, upadacitinib) [98–100].

In addition, when choosing different classes of drugs, it should be taken into account that ustekinumab and adalimumab demonstrated comparable efficacy in the 1st line therapy, but in the adalimumab group, the frequency of discontinuation of treatment due to adverse events was almost twice as high as in the ustekinumab group [101].

The absence of a primary response to therapy is determined after the induction course (depending on the drug). In the presence of negative changes, the effectiveness of the drug is evaluated earlier.

Patients who have achieved remission during treatment with any of the GEBD or TIS are **recommended** to undergo maintenance therapy with the same drug (with or without immunosuppressants) [24,61,85,102].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Patients with active CD are **recommended** to combine the administration of infliximab** with thiopurines to increase the effectiveness of treatment [85,88,103].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Comment: for other GEBDs, the expediency of such a combination has not been proven. The administration of combination therapy remains at the discretion of the attending physician.

- Patients with active CD with steroid addiction, thiopurine intolerance are **recommended** to use infliximab** in combination with #methotrexate** (#MT** 25 mg/week s/c or i/m) [61,85,104].

- Patients with primary ineffectiveness of any of the anti-TNF drugs are **recommended** to change therapy to vedolizumab**, ustekinumab**, upadacitinib** to achieve remission.

Comment: any of these drugs can be prescribed as the 2nd and subsequent lines of therapy with or without GCS. When choosing vedolizumab after anti-TNF,

it should be borne in mind that its effectiveness as a 2nd-line drug is lower than in the 1st line [105,106].

- For patients with loss of response to anti-TNF drugs in the 1st line of therapy (recurrence of CD against the background of previously achieved remission) it is **recommended** to optimize therapy in the form of increasing the dose of the drug (10 mg/kg of infliximab** every 8 weeks, 80 mg of adalimumab every 2 weeks) or reducing the intervals between injections (infliximab** up to 4–6 weeks, adalimumab** 40 mg every week) or prescribing drugs of a different mechanism of action: vedolizumab**, ustekinumab** upadacitinib** to achieve a therapeutic effect [107,108,109].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 2)

Comment: switching to another anti-TNF drug is acceptable, but its effectiveness is lower than when switching to drugs of other classes (vedolizumab**, ustekinumab**, upadacitinib**) [107, 111]. To increase the effectiveness of treatment when switching to another anti-TNF, a combination with immunosuppressants is possible [108, 109]. When choosing vedolizumab, it should be borne in mind that its effectiveness as a first-line drug is higher than in the second and subsequent lines [110].

- For patients with loss of response to vedolizumab** at a standard dose of 300 mg every 8 weeks it is **recommended** to optimize therapy by reducing the intervals between injections to 4 weeks or changing to a biological drug of another class (anti-TNF, ustekinumab**, upadacitinib**) [105,110].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: the effectiveness of anti-TNF in the 2nd line therapy after loss of response to vedolizumab does not decrease in comparison with their effectiveness in the 1st line, i.e. the use of vedolizumab does not affect the subsequent effectiveness of anti-TNF [110].

- For patients with loss of response to ustekinumab** in the standard mode of administration every 12 weeks, it is **recommended** to optimize therapy in the form of reducing the intervals between injections to 8 weeks or changing to a drug of another class (anti-TNF, vedolizumab**, upadacitinib**) [85].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

• In case of primary inefficiency or loss of response to upadacitinib** it is **recommended** to optimize treatment with an increase in the maintenance dose from 15 mg to 30 mg or change to another class of drug.

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

• Surgical treatment is **recommended** for patients with active CD with ineffectiveness of conservative therapy [61].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

3.1.3 CD of the large intestine of mild and moderate severity

For this group of patients, therapy with systemic GCS (prednisone** or equivalent doses of other GCSs) is **recommended** [89, 91].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Comment: *the dose of prednisolone ** with this site and severity is 0.75–1 mg/kg of body weight per day until a clinical response is achieved, followed by a decrease of 5 mg every 5–7 days until complete withdrawal, for 12 weeks. The effectiveness of GCS is evaluated after 2–4 weeks.*

• Thiopurines (AZA** 2–2.5 mg/kg or MP*** 1.5 mg/kg) are **recommended** to be prescribed to this group of patients simultaneously with systemic GCS, and if they are intolerant or ineffective, MT # ** (25 mg/week s/c or i/m 1 time a week) [86,87,102].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

• In this group of patients, if there are signs of active systemic inflammation and/or infiltration, it is **recommended** to add antibiotics to the treatment regimen [61,85,90].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Therapy with immunosuppressants, GEBD and TIS, see section 3.1.2 'CD of ileocecal site'.

• Surgical treatment is **recommended** for patients with active CD with ineffectiveness of conservative therapy [61].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

3.1.4 CD of the small intestine (except terminal ileitis)

• Oral administration of mesalazine has not shown efficacy compared to placebo for induction of remission and is **not recommended** for use with active CD [24,61,79,84,85].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)

• Systemic GCS (prednisone** or equivalent doses of other GCSs) are **recommended** for this group of patients [24,85,89,91].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Comment: *the dose of prednisolone ** with this site and severity is 1 mg/kg of body weight per day until a clinical response is achieved, followed by a decrease of 5 mg every 5–7 days until complete withdrawal, for no more than 12 weeks. The effectiveness of GCS is evaluated after 2–4 weeks.*

• For this group of patients, it is **recommended** to prescribe thiopurines simultaneously with systemic GCS (AZA** 2–2.5 mg/kg or MP *** 1.5 mg/kg), and if they are intolerant or ineffective, MT #** (25 mg /week s/c or i/m 1 time a week).

The duration of anti-recurrence therapy with thiopurines (AZA **/ MP #**) is at least 2–4 years in therapeutic doses [24,61,86,87].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

• In this group of patients, in the presence of signs of systemic inflammation and/or the presence of infiltration, antibacterial therapy is **recommended:** metronidazole 1g/day + fluoroquinolones 1 g/day parenterally for 10–14 days [24, 61, 90].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Therapy with immunosuppressors, GEBD and TIS, see section 3.1.2 'CD of ileocecal site'

• Surgical treatment is **recommended** for patients with active CD with ineffectiveness of conservative therapy [61].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

3.1.5 Severe course of active CD of any site

The severe course of CD is assessed by the Harvey-Bradshaw index (Table 2) (see Section 1.5 'Classification of a disease or condition (groups of diseases or conditions)') more than 16 points.

Patients with severe CD are **recommended** to start treatment with systemic corticosteroids

(prednisone ** or equivalent doses of other corticosteroids) intravenously or orally. The equivalence of doses and duration of action of GCS is given in Table 8 (see Section 3.1.2 'CD of ileocecal site of moderate severity') [89,91].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

Comment: the dose of prednisolone ** with this site and severity is 1.5–2 mg/kg of body weight per day until a clinical response is achieved, followed by a decrease of 5 mg every 5–7 days until complete withdrawal, for no more than 12 weeks.

The effectiveness of GCS is evaluated after 2–4 weeks.

- For this group of patients, it is **recommended** to prescribe thiopurines simultaneously with systemic GCS (AZA** 2–2.5 mg/kg or MP #** 1.5 mg/kg), and if they are intolerant or ineffective, MT #** (25 mg /week s/c or i/m 1 time a week).

The duration of anti-recurrence therapy with thiopurines (AZA **/ MP #**) is at least 2–4 years in therapeutic doses [24,61,86,87].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

- In this group of patients, in the presence of signs of systemic inflammation and/or the presence of infiltration, antibacterial therapy is **recommended**: metronidazole 1g/day + fluoroquinolones 1 g/day parenterally for 10–14 days [24,61,90,112].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 1)

- In this group of patients with an early recurrence of the disease less than 3 months after achieving clinical remission, it is **recommended** to start immediately with GEBD or TIS without re-prescribing systemic GCS [24,74].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comment: repeated courses of GCS are highly undesirable. GCS is permissible to use only if it is impossible to use GEBD or TIS.

Therapy with immunosuppressors, GEBD and TIS, see section 3.1.2 'CD of ileocecal site'

- Surgical treatment is **recommended** for patients with active CD with ineffectiveness of conservative therapy [61].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

3.1.6 CD with perianal lesions

Perianal lesions in CD often require surgical treatment, which is discussed in Section 3.2.6 'Surgical treatment of perianal CD'.

- In all patients with perianal CD lesion, in the absence of indications for surgical treatment or after it, the administration of immunosuppressants (AZA**, #MP **, #MT **) and/or GEBD (infliximab**, adalimumab**, certolizumab pegol**, ustekinumab**, vedolizumab**) or TIS (upadacitinib **) in the form of an induction (initiating) course followed by long-term supportive treatment [58, 113, 114, 115] is **recommended**.

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- Metronidazole** 0.75 g /day and/or ciprofloxacin** 1 g/day are **recommended** for patients with perianal CD lesions for the treatment of purulent-inflammatory process [24, 116].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)

Comment: antibiotics are prescribed for a long time (up to 6 months. or before the appearance of side effects). Combination therapy of anti-TNF (infliximab, adalimumab) with antibacterial drugs increases their effectiveness [116–120].

- In patients with perianal manifestations of CD, addition to metronidazole therapy** in the form of suppository and ointments is **recommended** [116, 117].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)

- In patients with perianal manifestations of CD, in the presence of anal canal fissures, surgery is **not recommended**, but preference is given to the above-described local conservative treatment [24, 58, 116].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)

3.1.7 Monitoring the effectiveness and side effects of drug therapy

During the period of GCS therapy, patients need to monitor their blood glucose levels.

During immunosuppressant therapy, control general blood tests and biochemical blood tests are required, taking into account the level of leukocytes and liver enzymes (at the beginning of treatment once every two weeks, then once a month during the first 6 months of therapy, then once every three months).

In addition, before carrying out GEBT and TIS and further every 6 months, according to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 124n of 21.03.2017 'On approval of the procedures and timing of preventive medical examinations of citizens in order to detect tuberculosis'), consultation of a phthisiatrician and screening for tuberculosis (quantiferon test, and if it is impossible to conduct an intradermal test with tuberculosis allergen: Mantoux test, diaskin test).

- For patients before the administration of treatment with immunosuppressors, GEBD and TIS against the background of treatment, it is **recommended** to determine the antigen (HBsAg) of Hepatitis B virus in the blood, determination of Hepatitis C virus antibodies in the blood; determination of antibodies to *Treponema pallidum* in non-treponema tests (RPR, RMP) (qualitative and semi-quantitative study) in blood serum; determination of antibodies of classes M, G (IgM, IgG) to Human immunodeficiency virus HIV-1 in blood; determination of antibodies of classes M, G (IgM, IgG) to Human immunodeficiency virus HIV-2 in blood [121].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- Strict adherence to the doses and schedule of administration of GEBD and TIS is **recommended**. Irregular administration of GEBD and TIS increases the risk of allergic reactions and ineffectiveness of treatment [24,61,122].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)

- It is **recommended** for patients with hemoglobin levels below 80 g/l correction of anemia in the form of hemotransfusion (erythromass), with hemoglobin levels from 80 to 100 g/l — therapy with parenteral iron preparations (iron (III) hydroxide sucrose complex**, iron (III) dextran hydroxide, iron (III) hydroxide oligoisomaltosate, iron carboxymaltosate**) [30].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

3.1.8 Biosimilars

Biosimilars are biological medicinal products containing a version of the active substance already approved by the original biological medicinal product (reference drug) [123]. Currently, the biosimilar use is constantly expanding. In relation

to IBD, this still applies to biosimilars based on monoclonal antibodies to TNF-alpha. In Europe alone, 21 biosimilars have been registered in the last decade, 14 of them based on adalimumab and 4 based on infliximab [124]. Infliximab and adalimumab biosimilars are also registered in the Russian Federation. The use of biosimilars reduces the economic burden on the healthcare system and, thereby, significantly expands the possibilities of using and accessibility of GEBD. Now there is a sufficient evidence base on the effectiveness and safety of biosimilars, but among clinicians there remains a prejudice against them as drugs with lower efficacy [125]. In 2017, the European Organization for the Study of IBD (ECCO) declared a position on the use of biosimilars in IBD, which emphasizes that after registration, a biosimilar is considered to be as effective a drug as the original product, and large observational studies are required to assess its long-term effectiveness and safety [126]. It is from these positions that a systematic review of 90 studies in various immuno-inflammatory diseases in 2018 showed that in the vast majority of studies there were no differences in safety, efficacy or immunogenicity between biosimilars and the corresponding original drugs, which indicates the preservation of a good benefit–risk profile when switching from the original drug to a biosimilar [127]. Real clinical practice in European countries and the USA demonstrates similar efficacy, safety and immunogenicity when switching IBD patients from the original infliximab to its biosimilars [128–132]. Only in one study, in 9.9% of cases, the need for reverse switching from a biosimilar to a reference drug was recorded due to undesirable manifestations from the skin, gastrointestinal tract or due to loss of response to the drug. In the vast majority of patients, the response to treatment after the reverse switch was restored [130]. Comparison of adalimumab and its two analogues in patients with IBD in Italy showed no significant difference in efficacy, safety and immunogenicity between the drugs after the induction course and after 6 months of maintenance treatment [133]. The results of long-term post-marketing monitoring of the efficacy and safety of biosimilars based on monoclonal antibodies for 7 years did not reveal any side effects specific to biosimilars [134]. The

ECCO consensus emphasizes that the decision to switch from an original drug to a biosimilar for non-medical reasons should be carried out in accordance with national clinical guidelines and all information should be brought to the attention of the patient and explained to him [126].

Despite the rather clearly formulated statements regarding biosimilars, there are certain contradictions in this matter, according to which the adopted provisions are based on studies with different methodological approaches and an insufficient number of observations, which limits their reliability [232].

Russian publications indicate that the frequency of secondary loss of response and adverse events in IBD patients when transferring from the original infliximab to its biosimilar is about 30%, which is significantly higher than in those who constantly receive the original drug. In addition, the frequency of adverse events is significantly higher in patients receiving the drug under the international nonproprietary name (INN), which leads to unjustified and unregulated alternation of the original drug and biosimilars compared with patients receiving drugs under the trade name [233]. The provision on biosimilars is being introduced for the first time in the Russian clinical guidelines for BC.

Since Russian biosimilars are not represented on the foreign market, international data on successful switching experience will have limited applicability for Russia. Therefore, it is necessary to extrapolate these data with caution to domestic clinical practice.

The provision on biosimilars is being introduced for the first time in the Russian clinical guidelines for CD.

- It is **recommended** to use both the original drug and its biosimilars as equivalent agents if there are indications for the administration of GEBD of TNF-alpha inhibitors (infliximab and adalimumab) [125,126].

Comment: *this provision applies equally to the primary administration of anti-TNF drugs in bio-naïve patients, and when switching from the original drug to a biosimilar and back for non-medical indications. However, it should be borne in mind that uncontrolled switching from the original to a biosimilar or different biosimilars and back according to INN*

can lead to a worsening of the course of the disease, rapid loss of response and undesirable phenomena. Switching from one anti-TNF drug to another within the same class with a loss of response to the first drug is not recommended either for original drugs or for biosimilars. There is no sufficient evidence base for the use of biosimilars of drugs of other classes for the treatment of CD yet.

3.2 Surgical treatment of CD

Most patients with CD undergo at least one surgery on the gastrointestinal tract during their lifetime.

The inability to radically cure patients with CD often leads to repeated resections, increasing the risk of short bowel syndrome. Modern tactics of surgical treatment of CD are aimed at performing limited resections, and, if possible, organ-preserving surgeries (stricturoplasty, dilation of strictures) [135].

Preoperative administration of steroids at a dose of more than 20 mg per day is associated with an increase in postoperative septic complications [136]. In patients with CD who underwent surgical treatment, the use of biological therapy (anti-TNF drugs, vedolizumab or ustekinumab) in the history is not associated with an increase in postoperative septic complications [137–142].

Discontinuation of these medications before surgery is not mandatory.

Taking immunomodulators before surgery is not associated with an increase in postoperative septic complications [143,144].

3.2.1 Indications for surgical treatment of CD

Indications for surgery in CD are acute and chronic complications, as well as ineffectiveness of conservative therapy and delayed physical development [135].

Acute complications of CD

Acute complications of CD include intestinal bleeding, intestinal perforation and toxic dilation of the colon.

- In case of intestinal bleeding, emergency surgery is **recommended** if it is impossible to stabilize the hemodynamics, despite transfusion of blood and intensive hemostatic therapy [145,146].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: *intestinal bleeding is detected with a loss of more than 100 ml of blood per day according to objective laboratory tests (scintigraphy,*

examination of feces for latent blood, rapid test of feces for latent blood by immunochromatographic method) or with a volume of feces with a visually detectable blood admixture of more than 800 ml/day. In such cases, resection of the affected part of the intestine is performed (with or without anastomosis, as well as with the possible stoma) with mandatory intraoperative enteroscopy or colonoscopy [147].

- In patients with a complicated form of CD, in case of perforation of the small or large intestine into the free abdominal cavity with peritonitis, emergency surgery with resection of the affected part of the intestine and, preferably, with intestinal stoma is **recommended** [148,149].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: the formation of an intestinal stoma, as an alternative to primary anastomosis, with complicated CD and contamination of the abdominal cavity, due to perforation into the free abdominal cavity, reduces the risks of septic complications and recurrence of CD. In patients with CD site in the small intestine, its perforation into the free abdominal cavity is a fairly rare complication and usually occurs either distal or proximal to the intestinal area with the presence of stricture. In case of an emergency surgery, it is recommended to avoid the formation of a primary anastomosis without protection using a loop ileostomy [150].

- In patients with CD site in the large intestine, with the development of toxic dilation, subtotal colectomy with end ileostomy is **recommended** as the method of choice [150].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: toxic dilation of the colon is a rare complication in CD and is an expansion of the colon up to 6.0 cm or more unrelated to obstruction with intoxication phenomena. Risk factors for toxic dilation include hypokalemia, hypomagnesemia, preparation of the intestine for colonoscopy using osmotic laxatives and taking antidiarrheal medications. The toxic dilatation is indicated by a sudden decrease in the frequency of stool against the background of existing diarrhea, bloating, as well as a sudden decrease or disappearance of pain syndrome and an increase in symptoms of intoxication (an increase in tachycardia, a decrease in blood pressure). With the perforation of the large intestine in patients with a

complicated course of CD, in a serious condition and with metabolic disorders, exteriorization of the affected area is better.

Chronic complications of CD

Chronic complications include strictures, abdominal masses, internal or external intestinal fistulas and the presence of neoplasia [151].

Also, chronic complications should include a delay in physical development, due to inadequate drug therapy, which most often occurs when the upper gastrointestinal tract is affected.

3.2.2 Surgical treatment of terminal ileitis or ileocolitis

- For a patient with a clinical picture of acute appendicitis, upon revision of the abdominal cavity and detection of a macroscopically unchanged appendix and terminal ileitis, it is **recommended** to refrain from appendectomy, as well as intestinal resection or ileocecal resection of the intestine [149,152].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: sometimes the onset of Crohn's disease in the form of terminal ileitis can occur under the guise of acute appendicitis, which leads to hospitalization of the patient in a general surgical hospital and often to appendectomy and unjustified resection of the affected ileum [153,154]. In the clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons in 2020, this situation is described as 'secondary appendicitis'. In this case, it is strongly recommended to refrain from appendectomy in the absence of macroscopic signs of secondary inflammation in the appendix. There are no prospective studies on this issue. In 2021, a systematic review by Quaresma A.B. was published, based on the data from 6 retrospective studies, most of which are descriptions of clinical cases. As a result of the review, the authors do not recommend appendectomy and primary resection of the ileum in uncomplicated CD [155]. It is important to note that this recommendation is consistent with the consensus position of the panel of experts of the European Organization for the Study of UC and CD (ECCO) and the European Association of Coloproctologists (ESCP) [152,156].

- In patients with a penetrating form of CD with abdominal abscess, it is **recommended** to drain it under the control of ultrasound or CT with subsequent conservative treatment (antibacterial,

steroid therapy and GEBT) as an alternative to surgical treatment by resection [149,152,157].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

Comment: drainage of the abdominal abscess and subsequent conservative treatment serve as a bridge to resection methods of treatment, allowing to reduce the surgery extent due to the reduction in the size of inflammatory changes.

It is also important to note that the conservative approach after drainage reduces the likelihood of anastomosis leakage, the formation of external intestinal fistulas and the need for intestinal stoma after elective intestinal resection [158,159,160]. In particular, in the meta-analysis by He X., et al. a significant decrease in the probability of postoperative complications was revealed (OR = 0.44; 95% CI 0.23–0.83; p = 0.03) [161].

In the case of primary resection of the intestine in conditions of abdominal mass and abscess in CD, the surgery volume increases, which can subsequently lead to short bowel syndrome [162]. It is important to emphasize that according to a systematic review by Clancy, S., et al., abscess drainage in combination with conservative therapy allowed to avoid surgical treatment by resection in more than 30% of patients [157].

- In patients of this group, when ileocecal stricture or ileocecal valve is formed, ileocecal resection with ileo-ascendostomy or stoma is **recommended** as the method of choice [163,166].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: approximately $\frac{1}{3}$ of all patients with CD have a similar site, which is often complicated by stricture of the ileum or ileocecal valve. At the same time, the decisive factor for refusing to perform primary anastomosis is intestinal obstruction.

- In patients of this group, if stricture is detected after the first course of conservative treatment (i.e., the use of corticosteroids), resection of the affected area of the intestine is **recommended** as the first stage of treatment, rather than a repeated course of conservative (steroid) therapy [165].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- In patients with active CD with abdominal abscess, antibiotics are **recommended**, as well as

abscess drainage or resection of the affected area [157,161].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

Comment: drainage can be performed surgically or, in specialized centers and with sufficient qualifications, by percutaneous drainage. The latter option can be used only in the absence of stricture of the affected part of the intestine, which determines the need for resection of the affected part.

In patients with a complicated form of CD, in the presence of loose strictures of the jejunum or ileum, including anastomosis strictures after previous resection, dissection of cicatricial strictures of the small intestine (stricturoplasty) is **recommended** as an alternative to resection, which avoids extensive resections of the small intestine [149,166].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

Comment: this surgery is possible with a stricture length of no more than 10 cm. Contraindications to stricturoplasty are the presence of infiltrate, abscess, malignant formations in the intestinal wall or active bleeding and pronounced inflammation of the affected area.

- In the presence of short stricture (less than 4 cm) of the jejunum or ileum, including anastomotic strictures after previous resection without infiltration, purulent cavities, internal fistulas without acute intestinal obstruction, balloon dilation of the narrowing zone can be an alternative to resection and stricturoplasty when located in an area accessible to an endoscope [167].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 2)

Comment: performing endoscopic balloon dilation avoids surgery by resection method. Balloon dilation is more effective and safe in the diagnosis of no more than 4 strictures located in close proximity to each other than in cases of multiple strictures. Balloon dilation is **not recommended** in the presence of an extended stricture (more than 4 cm), interstitial fistulas, purulent cavities, deep ulceration in the stricture area, as well as prestenotic expansion.

- In patients of this group, in the absence of abdominal mass and abscess, surgery on the small

intestine and ileocecal zone by laparoscopic method is **recommended** [168–171].

Category of recommendation — A (Level of evidence — 2)

Comment: simultaneous formation of more than one anastomosis does not lead to an increase in the rate of postoperative complications and the frequency of disease recurrence [172]. The preferred method for anastomosis on the small intestine is the imposition of a stapled anastomosis of the 'side-to-side' type, which reduces the likelihood of its failure [173] and the subsequent stricture.

3.2.3 Surgical treatment of the large intestine CD

- In patients of this group, with limited lesion in the large intestine, resection of the affected segment with the formation of intestinal anastomosis within healthy tissues is **recommended** [174,175].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

Comment: patients with a limited large intestine lesion (less than a third of the large intestine), with the development of CD complications, do not need to undergo a colectomy. In the presence of a lesion in the ascending colon, due to anatomical features, a right-sided hemicolectomy is indicated (with the preservation of the terminal ileum). If the splenic flexure and/or descending colon are/is affected, a left-sided hemicolectomy is performed with the formation of a transversosigmoid anastomosis or stoma. When CD is located in the sigmoid colon, resection of the affected area is performed.

- In patients with advanced large intestine CD with severe clinical manifestations, subtotal colectomy with single-stem ileostomy is **recommended** as the surgery of choice [74,176].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

Comment: it is possible not to resect the distal part of the large intestine, provided there is no pronounced inflammation in it, and to bring it to the anterior abdominal wall as end sigmoidostoma, or to make the stump of the rectum close to stoma.

- In patients with lesions of the entire large intestine, as well as the presence of pronounced rectal inflammation and severe perianal lesions, proctocolectomy resection of the rectum and the end ileostomy is **recommended** as an alternative [74,149].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comment: this approach is recommended only in patients with pronounced activity of the inflammatory process in the rectum or severe perianal manifestations, since it makes it impossible to restore anal defecation in future.

- Abdominal-perineal excision (APE) is **not recommended** in patients with severe perianal lesions [149].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: APE is impractical due to extremely low wound healing, which invalidates patients and limits their social activity.

- In the surgical treatment of large intestine CD with purulent-septic process in the perianal region and perineum, rectal resection is **recommended** to be performed as total mesorectumectomy [149,177].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 3)

Comment: in CD the mesentery of the intestine plays a key role in the pathogenesis of the inflammatory process in the intestinal wall. Thus, according to de Groof et al., mesorectum contains an increased activated CD14+ macrophages producing anti — TNF- α , as well as a reduced concentration of the wound healing marker CD206 compared to similar tissue in UC.

These fundamental data are also of practical importance, since the performance of total mesorectumectomy, in comparison with the resection of the rectum along the wall with the retention of fat in the pelvic cavity, is accompanied by a lower rate of postoperative complications in the perineum, including recurrence of CD: 17.6% and 59.5%, $p = 0.007$ [177]. It is important to note that we mean CD with pronounced perianal manifestations, purulent-septic process in the perineum. The decision on the need to perform mesorectumectomy in other situations remains at the choice of the operating surgeon.

- In patients with total large intestine lesion, in the absence of severe clinical manifestations and minimal activity of inflammatory changes in the rectum, adequate anal continence and absence of perianal lesions, colectomy with ileo-rectal anastomosis is **recommended** as the method of choice [149].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comment: the possibility of pouch (ileoanal pouch anastomosis (IAPA)) with CD of the large intestine, it is controversial due to the high rate of complications and the frequent indications for the removal of the pouch. At the same time, the average life expectancy of patients after IAPA without permanent ileostomy reaches 10 years, which is important for young patients [172,164]. The main problems threatening a patient with IAPA on the background of CD are the development of perianal lesions and the development of CD in the small intestine pouch.

- In patients with CD site in the large intestine, the ileostomy (diverting loop stoma) in order to stop the transit of intestinal contents through the large intestine is **recommended** only in extremely weak patients and pregnant women [168].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

Comment: this type of surgical treatment is temporary. Considering that in CD, diverting the passage through the large intestine is not always effective, in the future it is necessary to re-discuss this issue. All of these surgical procedures can be safely performed using laparoscopic technologies [170,171,174,180].

- In patients with CD site in the large intestine, balloon dilation of large intestine stenoses (endoscopically) is **recommended** when detecting a not extended stricture [167,182,183].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

Comment: this manipulation is associated with a higher risk of recurrence of the disease compared to resection of the affected area of the intestine.

- In patients with CD site in the large intestine, dissection of cicatricial strictures (stricturoplasty) is **not recommended** [166,184,185].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)**3.2.4 Surgical treatment of CD with lesions of the upper gastrointestinal tract**

- In patients of this group, in the presence of single or multiple short strictures, various options for dissection of cicatricial strictures of the small intestine (stricturoplasty) are **recommended** as the surgeries of choice [64,149,184,185,186].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)

Comment: involvement of the intestinal tract proximal to the terminal part of the ileum in the inflammatory process often leads to multiple strictures and internal fistulas, which causes an unfavorable prognosis of CD and requires surgical treatment. In patients of this group, it is recommended to resort to the formation of a bypass anastomosis only in exceptional cases, since the risk of a syndrome of excessive bacterial growth in the disconnected part of the small intestine is high, and cancer may also develop. At the same time, extensive resections cause the development of short bowel syndrome [149].

- In patients of this group, when identifying the stricture of the gastroduodenal zone (usually the duodenum), endoscopic balloon dilation or dissection of the cicatricial stricture (stricturoplasty) is **recommended** [186].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)**3.2.5 Treatment of CD with perianal manifestations (perianal CD)**

The approach to surgery on the perianal area should be individual for each patient [187,188].

- In patients with perianal manifestations of CD, in the presence of simple external perianal fistulas, it is **recommended** to treat the fistula by excision (fistulotomy) [189] or its adequate drainage in the presence of abscesses by use of setons in combination with drug treatment [191,192].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: simple fistulas, clinically insufficient, do not require surgery.

Follow-up against the background of the above-described conservative therapy is recommended. Indications for seton in most cases are trans- and extrasphincteric fistulas. In the absence of an inflammatory process in the rectal mucosal layer, it is possible to use rectal advancement flap for closure of internal fistula opening [190,193].

- In patients with perianal manifestations of CD, in the treatment of complex fistulas, their drainage (latex drainage setons) in combination with biological therapy is **recommended** [58,191,192].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 2)

Comment: the draining latex seton is used as an adjunct to the drug treatment of CD as a means of ensuring adequate drainage of the fistula to prevent the re-formation of abscesses and eliminate the local inflammatory reaction in the surrounding tissues. Often, the installation of a drainage ligature is a preliminary stage for radical surgery to eliminate the fistula.

The advantages of this method are: low cost, the possibility of preventing the new fistula tracts and cavities, reducing the need for temporary or permanent intestinal stoma, as well as a low rate of re-operations (from 10% to 20%). Given the high efficiency of biological therapy with proper drainage of complex anal fistulas, its early administration is justified (infliximab**, adalimumab**, certolizumab pegol**, ustekinumab**, vedolizumab). Nevertheless, complex fistulas with pronounced purulent inflammation are often an indication for diverting stoma [190].

- In patients with perianal manifestations of CD, with rectovaginal fistula, its excision with vagine repair rectal advancement flap is **recommended** [58].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comment: rectovaginal fistulas in most cases require surgery.

At the same time, surgical treatment is indicated under protective ileostomy. Only in some situations, in the presence of a low fistula between the rectum and the vestibule of the vagina, only conservative treatment is recommended. In the presence of an active lesion of the rectum, adequate anti-inflammatory therapy before surgery increases the effectiveness of the surgery [58].

- For patients with perianal manifestations of CD, accompanied by evacuatory disorders and anal incontinence, leading to a significant decrease in the quality of life, it is **recommended** to perform proctectomy [58,149].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: the most unfavorable factor that increases the likelihood of permanent ileostomy or colostomy is the presence of stricture of the low rectum or anal canal stenosis.

In some situations, in the absence of active inflammation in the other parts of the intestine, it is possible to dilate stricture [58].

- Multistage surgical treatment is **recommended** for patients with complex fistulas. As the first stage, it is recommended to open and drain abscesses.

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comment: adequate opening of the purulent cavity allows to start immunosuppressive therapy for CD without the risk of abscess in the perianal region or generalization of infection.

Drainage is also possible with the use of a draining latex seton, if the internal fistula opening is clearly visualized.

- It is recommended for patients with complex fistulas as a second stage to make fistulectomy with closure of internal opening by rectal advancement flap if there is no additional abscesses, no proctitis and severe scars in anal canal or low rectum [193].

Category of recommendation — C (level of evidence — 2).

Comment: the advancement flap can be mucosal-submucosal or mucosal-muscular. The procedure is safe for anal sphincters. Wound healing is above 60% with 10% risk of incontinence. It is possible to use VAAFT or LIFT as well in selected patients if there is no additional abscesses, no proctitis and severe scars in anal canal or low rectum [194,195].

3.2.6 Anti-recurrence therapy after surgical treatment of CD

Even with the complete removal of all macroscopically altered parts of the intestine, surgery does not lead to complete recovery: within 5 years, a clinically significant recurrence is observed in 28–45% of patients, and within 10 years — in 36–61%, which dictates the need to prescribe or continue anti-recurrence therapy after surgeries for CD [196,197].

Factors that significantly increase the risk of postoperative recurrence include: smoking, two or more intestinal resections in the history, extended resections of the small intestine in the anamnesis (> 50 cm), perianal lesions, penetrating phenotype [198]. Depending on the combination of risk factors, as well as on the effectiveness of previously performed anti-recurrence treatment, patients after surgery should be stratified into groups with different risks of postoperative recurrence.

A high risk of postoperative recurrence includes the presence of 2 or more risk factors:

- smoking;
- perianal lesions;
- penetrating CD;
- extended resection (more than 50 cm) of the intestine;
- previous surgery;
- early onset of the disease.

• Thiopurine therapy is **recommended** for patients from the low-risk group in order to prevent recurrence (AZA** 2.0–2.5 mg/kg/day or #MP** 1.5 mg/kg/day) [199].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 1)

• For patients with a high risk of exacerbation of CD before a control endoscopy to prevent recurrence, therapy with GEBD (infliximab**, adalimumab**, certolizumab pegol**, ustekinumab**, vedolizumab**) or TIS (upadacitinib**) is **recommended** [61, 85, 200, 201, 202, 203].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 3)

Comment: data on the use of ustekinumab**, vedolizumab** and upadacitinib are currently insufficient to reliably assess their effectiveness as postoperative anti-recurrence therapy.

• Patients with CD are **recommended** to start anti-recurrence therapy within 4 weeks after surgery in the absence of postoperative complications [204].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

• 6–12 months after surgery, patients with CD are **recommended** to undergo a control endoscopy, and if necessary, MRI and/or CT with intestinal contrast [200,205,206,207].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 3)

• For operated patients with CD, if it is impossible to visualize the anastomosis zone, it is **recommended** to state the presence or absence of a recurrence, based on a combination of CT and/or MRI with intestinal contrast and biomarkers of inflammation — CRP, FC, etc. [200,206,207,208].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 3)

Comment: when resecting the terminal ileum or ileocecal segment, it is advisable to use the Rutgeerts scale of endoscopic activity of postoperative

recurrence of CD (see Section 2.4 'Instrumental diagnostics', Table 7) [49, 209].

• In patients with CD, in the absence of signs of inflammation or the detection of minimal (i1 on the Rutgeerts scale) inflammatory changes, it is **recommended** to continue therapy [209].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

• In the presence of more pronounced inflammatory changes (i2–i4), it is **recommended** to strengthen therapy: the inclusion of immunosuppressants in patients who have not previously received them, or the implementation of GEBD or TIS, who are on maintenance therapy with thiopurines (AZA**/MP#**) or if it is impossible to prescribe them [210,211].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comment: the presence of more pronounced inflammatory changes (i2–i4) indicates the ineffectiveness of the therapy.

• In the future, in patients with CD, regardless of the nature of the course of the disease and the clinical manifestation of CD, it is **recommended** to perform a control endoscopy at least once every 1–3 years [212].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

3.2.7 Ileostomy dysfunction after surgical treatment of CD

Ileostomy dysfunction refers to an increase in the volume of intestinal discharge through the ileostoma of more than 1,000 ml per day. The management of patients with this condition is described in the clinical guidelines 'Ulcerative colitis' [213].

4. MEDICAL REHABILITATION, MEDICAL INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS TO THE USE OF REHABILITATION METHODS

Medical rehabilitation measures are aimed at preventing complications of conservative therapy and undesirable consequences of surgical treatment. Mild and moderate degree of dysfunction requires treatment on an outpatient basis. A severe degree of dysfunction, or its absolute impossibility, requires hospitalization in a round-the-clock hospital.

In patients who required surgical treatment of CD complications, rehabilitation is possible in three stages.

The 1st stage is early rehabilitation, carried out immediately after surgical treatment from the 2nd to the 14th day. The main task of the 1st stage of rehabilitation is to restore the normal functioning of the gastrointestinal tract after surgery. It is at this stage that urination disorders are most often detected and should be corrected. An important role is also assigned to the control of homeostasis, measures aimed at healing postoperative wounds, relief of postoperative pain syndrome, activation of the patient. During this period, a general blood test, a biochemical blood test, a blood coagulogram, and a general urine test are monitored. The 2nd stage of rehabilitation begins after 15 days and continues as necessary in the future. It is aimed at the final healing of postoperative wounds with control over the activity of the gastrointestinal tract and other body systems. This stage can be carried out both on an outpatient basis and in a day- or round-the-clock hospital.

The 3rd stage of rehabilitation is carried out in the late rehabilitation period in patients with both permanent ileostomy and before reconstructive surgery. The main task at this stage is to compensate for the function of the gastrointestinal tract, measures aimed at identifying and correcting violations of the function of the occlusion apparatus of the rectum.

Anal sphincter incontinence (ASI) — rehabilitation is possible at stages 2 and 3. In patients after surgery for CD with the formation of a stoma, there is a decrease in the retension function.

- For patients with anal sphincter incontinence before reconstructive treatment it is **recommended** to study the function of the rectal sphincter (occlusion) apparatus of the rectum with the further consultations with a physiotherapist [214].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- Patients with the 2–3-degree anal sphincter incontinence are **recommended** to undergo rehabilitation treatment, including a 10-day cycle of BFB therapy and tibial neuromodulation in a day or round-the-clock hospital [214].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 4)

Comment: *in the rehabilitation of patients with anal sphincter incontinence, according to the literature, the method of biofeedback therapy is widely used, aimed at improving the contractility of the muscles of the external sphincter and pelvic floor by increasing both the strength and duration of arbitrary compression [214,215]. This non-invasive method involves the body's own resources in the rehabilitation process with the development of the right skills at the level of creating new conditioned reflex connections. The method of tibial neuromodulation is also effective. Neuromodulation is a process in which an electric current through one nerve pathway modulates pre-existing activity in other nerve pathways or centers. Percutaneous electrical stimulation of the posterior tibial nerve (n.tibialis) is used for functional diseases of the pelvic organs, since fibers from the II and III sacral segments of the spinal cord pass through the posterior tibial nerve, which play a significant role in the innervation of the rectum, bladder and their sphincters. It has been proved that the muscle structures of the disabled occlusion apparatus can respond to BFB therapy and the conduct of tibial neuromodulation, increasing both the tone and the strength of volitional contractions [214,215]. Stimulation of the tibial nerve is carried out using a cutaneous stimulating electrode, which allows the patient to continue the course of treatment independently at home after a course of preliminary training. In this case, the course of treatment with daily stimulation sessions can be extended up to 1–3 months. The effectiveness of BFB therapy is monitored before and at the end of each course of procedures by a comprehensive physiological study of the function of the rectal occlusion apparatus. With the improvement of the tone and contractility of the anal sphincters, it is possible to raise the question of performing reconstructive surgery aimed at resuming the natural passage through the gastrointestinal tract.*

5. PREVENTION AND DISPENSARY SUPERVISION, MEDICAL INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS TO THE USE OF PREVENTION METHODS

CD is characterized by progressive intestinal lesion. At the time of diagnosis, complications (strictures, fistulas) are found in 10–20% of patients,

while within 10 years such complications develop in more than 90% of cases. Within 10 years, surgeries due to complications and/or ineffectiveness of conservative therapy are performed in half of patients with CD, and 35–60% develop a recurrence of the disease within 10 years after surgery. Hormonal addiction in CD for 10 years is detected at least once in 30% of cases [216].

Due to the progressive nature of the disease, patients suffering from CD should receive constant (lifelong therapy) and undergo regular (lifelong) monitoring of disease activity. Monitoring the activity of the disease allows not only instrumental research methods, but also the determination of markers of inflammation, primarily the level of FC, the concentration of which in the stool correlates with the degree of ulcerative lesions of the gastrointestinal tract.

The frequency and volume of dispensary follow-up is determined individually, but in most patients, it is advisable to adhere to the following: — On average, every 6 months — a consultation with a gastroenterologist, every 12 months an examination by a coloproctologist with a mandatory transrectal digital examination to exclude perianal manifestations of CD, external intestinal fistulas, fistulas with hollow organs, interstitial fistulas, intestinal stricture.

Every 6 months:

- a general (clinical) detailed blood test, a study of the level of CRP, determination of the level of FC;
- routine (annual) endoscopic examination in the absence of clinical indications (doubts about the diagnosis, the need to exclude concomitant conditions, an increase in clinical manifestations, suspected complications, the need for monitoring after surgical treatment) is not carried out in most cases;
- if the condition worsens, the level of inflammatory markers (C-reactive protein, fecal calprotectin) increases, a colonoscopy should be performed to assess the activity of the disease, then an examination by a gastroenterologist and/or a coloproctologist with a complete objective examination.

If it is necessary to determine the site, extent, degree of activity of the inflammatory process, to exclude complications of the underlying disease in

the form of infiltrates of the abdominal cavity, interstitial, inter-organ fistulas, perforations, strictures (in the absence of medical contraindications to the introduction of contrast agents), magnetic resonance imaging and/or computed tomography of the abdominal cavity and pelvic organs should be performed with intravenous contrast.

- The frequency and volume of dispensary follow-up is determined individually, but in most patients, it is **recommended** to perform a study of the level of C-reactive protein in blood serum, as well as a study of the level of calprotectin in feces every 3 months [74].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- In patients receiving immunosuppressants it is **recommended** to perform a monthly study of the level of erythrocytes, leukocytes, blood platelets, free and bound bilirubin, creatinine, urea, determination of the activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, amylase in the blood to assess liver function [74].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- Patients are **recommended** to undergo an annual X-ray or MR examination of the intestine to exclude the formation of strictures and the development of other complications [74].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Patients are **recommended** to annually undergo a local examination of the perianal area and a digital examination of the rectum to exclude perianal complications, as well as, if necessary, EUS [29, 59].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

- Patients with a dynamic increase in the level of inflammatory markers (CRP, FC) are **recommended** to undergo (ileo) colonoscopy to assess the activity of the disease [208].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 3)

Comment: routine (annual) endoscopic examination in the absence of clinical indications (doubts about the diagnosis, the need to exclude concomitant conditions, an increase in clinical manifestations, suspected complications) is not required in

most cases. In the absence of indications related to CD, the frequency of ileocolonoscopy is determined by clinical recommendations for the early detection of malignant neoplasms of the large intestine.

6. SPECIAL SITUATIONS

6.1 Prevention of venous thrombosis

In patients with CD during hospitalization, as well as at the outpatient stage during exacerbation, in the presence of other known risk factors for venous thrombosis, prevention of venous thromboembolic complications (VTEC) is **recommended** [217].

Category of recommendation — B (Level of evidence — 2)

Comment. *CD patients have a two- or more-fold increased risk of venous thrombosis [218]. The risk of venous thrombosis increases during the period of disease activity and during hospitalization for any reason. Thromboprophylaxis after discharge from the hospital should be considered only in patients with high risk factors for VTEC [217]. To assess the likelihood of their development in hospitalized non-surgical patients, it is recommended to use the Padua [219] and IMPROVEVTE scales, in surgical patients — the Caprini scale [220]. For thromboprevention in patients with CD, it is recommended to use unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH), in preventive doses. In the presence of contraindications to the use of UFH, LMWH and a high risk of hemorrhagic complications according to the HAS-BLED, RIETE scales, the use of mechanical methods of prevention is recommended.*

6.2 Vaccination

Timely diagnosis of infections and their specific prevention, primarily in the form of vaccination, are recognized as strategies for leveling the risks of attachment and/or reactivation of various infections for a patient with CD [221,222,223].

For all patients with CD it is recommended to perform an assessment of the vaccination status at the stage of diagnosis, followed by regular monitoring during further counseling. Documented vaccination replaces serological screening of the intensity of the immune response, which is carried out in the absence of documents confirming the immunization [222]. Vaccines (inactivated) are

used in patients with CD regardless of the treatment used [223]. Planning of immunization with live vaccines should be carried out before the administration of immunosuppressive therapy, if the start of treatment can be safely delayed, or vaccines should be administered during the minimum dose of a drug with an immunosuppressive effect [222]. With a high risk of infection with a vaccine-preventable infection and the development of a severe course, both potential threats to the life and health of the patient should be weighed and the possibility of vaccination (including live vaccines) should be provided against the background of ongoing CD therapy [224]. In addition, relatives and friends who are in close contact with CD patients should be vaccinated, which is an important strategy for protecting patients with IBD from severe vaccine-preventable infections. This approach is called 'cocoon vaccination' [222].

Patients with CD have the highest risk of severe infections caused by pneumococcus, influenza viruses, hepatitis B, measles, rubella, mumps, chickenpox, which requires priority vaccination against these pathogens.

It is **recommended** in patients with CD, when diagnosing the disease, to evaluate the vaccination status, the risk of infection and the consequences of the infection in order to determine the need and type of vaccination [221].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comments: *it should also be clarified whether the patient had previously vaccine-preventable infections (for example, measles, rubella, chickenpox, mumps, etc.). In the future, during observation and treatment, the vaccination status of the patient should be regularly monitored (at least once a year).*

- It is **recommended** that patients with CD be vaccinated in accordance with the national calendar of preventive vaccinations in order to prevent/reduce the likelihood of severe (complicated) course of infections, taking into account the period of the disease and the therapy received [221,222,223,225].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comment: *patients who are not receiving immunosuppressive therapy can use any vaccines in accordance with the instructions (inactivated and live).*

Inactivated vaccines are prescribed to patients receiving immunosuppressive therapy without restrictions, live vaccines are prescribed with restrictions. Currently, there is no unambiguous data on the optimal interval between the possible use of live vaccines after the completion of immunosuppressive therapy. The dose of GCS that causes immunosuppression is 2 mg/kg/day for prednisone, taken for 14 days or more; the introduction of live vaccines to these patients is allowed 1 month or more after the end of therapy [Guidelines MU 3.3.1.1095—02. 'Medical contraindications to preventive vaccinations with preparations of the national vaccination calendar']. The use of such a dose for less than 2 weeks or smaller doses for a longer period does not lead to the development of pronounced immunosuppression. At the same time, other guidelines recommend longer intervals between the administration of live vaccines after the completion of immunosuppressive therapy — no earlier than 1–3 months, and in the case of high doses of glucocorticoids, the interval after the end of treatment can be up to 6 months and depends on how it is fixed in the instructions for use of the drug [221, 222].

*The necessary immunization with the use of vaccines (including live ones) should, if possible, be carried out before the start of immunosuppressive therapy. Otherwise, immunization can be continued with the establishment of control over the disease, if necessary, its maintenance — against the background of the administration of basic therapy, strict adherence to dietary and other recommendations of a gastroenterologist. At the same time, immunosuppressive treatment can be initiated no earlier than 3–4 weeks after the introduction of live vaccines, without an interval — after the introduction of inanimate vaccines [221,222]. In a number of patients with CD, the risk of insufficient immune response remains after the standard vaccination regimen, and therefore it is possible to consider conducting selective control of immunity intensity no earlier than 1 month after the completed vaccination (for example, after the vaccine for the prevention of viral hepatitis B ** — Determination of antibodies to surface antigen (anti-HBs) Hepatitis B virus in the blood, quantitative study), followed by the introduction of a booster dose of the vaccine in the absence of protective antibody titers [221,226].*

6.2.1 Vaccination against priority infections

• Vaccination **against pneumococcal infection** in patients with CD for prevention purposes is recommended to be carried out sequentially, starting with a single dose of a conjugated vaccine for the prevention of pneumococcal infections** (PCV13 or another vaccine of the widest valence), followed by the introduction of a polysaccharide vaccine for the prevention of pneumococcal infections** (for example, PPV23) with a minimum interval of 8 weeks. Repeated vaccination is also provided with the use of pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) after 5 years [222].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

• It is recommended for patients with CD to carry out **annual vaccination against influenza** in preparation for the flu season with the use of quadrivalent vaccines (inactivated) for preventive purposes [221,222,227].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

• It is **recommended** for patients with CD to carry out appropriate vaccination before the administration of immunosuppressive therapy in the absence of confirmation of the infection or vaccination **against hepatitis B, chickenpox, measles, rubella and mumps** [221, 222].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comments: vaccination is carried out in accordance with the instructions.

For patients with IBD for the prevention of a new coronavirus infection COVID-19** vaccination with a combined vector vaccine is recommended with caution in order to prevent/reduce the likelihood of a severe (complicated) course of infection, taking into account the activity and type of therapy of the underlying disease [228].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

Comment: the frequency of vaccination is determined by the regulatory documents of the Ministry of Health of Russia.

There is no data on the deterioration of the course of the underlying disease against the background of vaccination [229,230,231].

It should be noted that the issues of vaccination against SARS-CoV-2 currently need to be addressed individually and with caution, taking into

account the benefit/risk indicator. This is due to a change in the nature of the course of infection, rapid mutation of the virus and the absence of modified vaccines, since the existing vaccines in the Russian Federation were developed for the original strains of the virus. It is recommended to **vaccinate patients with CD in preparation for pregnancy, as well as during pregnancy** in accordance with the national calendar of preventive vaccinations in order to prevent/reduce the likelihood of severe (complicated) course of any infections, taking into account the period of the disease and the therapy received [221, 222, 223, 225].

Category of recommendation — C (Level of evidence — 5)

7. ORGANIZATION OF MEDICAL CARE

Medical care, with the exception of medical care within the framework of clinical testing, is organized and provided according to:

- Federal Law No. 323-FL of 21.11.2011 (as amended on 13.06.2023) 'On the Basics of Public Health Care in the Russian Federation';
- Resolution of the Government of the Russian Federation of 17.11.2021 No. 1968 'On Approval of the Rules for the Gradual Transition of Medical Organizations to Medical Care based on Clinical Recommendations Developed and Approved in accordance with Parts 3, 4, 6–9 and 11 of Article 37 of the Federal Law 'On the Basics of Public Health Care in the Russian Federation';
- Decree of the Government of the Russian Federation No. 2497 dated 29.12.2022 'On the Program of State guarantees of free medical care for citizens for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025';
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 206n dated 02.04.2010 (ed. dated 21.02.2020) 'On approval of the procedure for providing medical care to the population with coloproctological diseases of the large intestine, anal canal and perineum';
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 906n dated 12.11.2012 'On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the 'Gastroenterology' profile';

- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 76n dated 14.02.2022 'On approval of the standard of medical care for adults with Crohn's disease (diagnosis and treatment)';
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 168n dated 15.03.2022 'On approval of the procedure for dispensary supervision of adults';
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1363n dated 23.12.2020 'On Approval of the Procedure for Sending Insured Persons to Medical Organizations, the Functions and Powers of the Founders in Respect of which are carried out by the Government of the Russian Federation or Federal Executive Authorities, to provide medical care in accordance with the Uniform requirements of the basic program of compulsory medical insurance';
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 203n dated 10.05.2017 'On approval of criteria for assessing the quality of medical care':

- 1) In accordance with the regulations on the organization of medical care by type of medical care, which is approved by the authorized federal executive authority;
- 2) In accordance with the procedures for providing assistance in the profiles 'gastroenterology', 'coloproctology', mandatory for execution on the territory of the Russian Federation by all medical organizations;
- 3) Based on the present clinical recommendations;
- 4) Taking into account the standards of medical care approved by the authorized federal executive authority.

Primary specialized medical and sanitary care is provided by a gastroenterologist, a coloproctologist and other specialist doctors in medical organizations licensed to provide appropriate types of medical activities.

In case of suspicion or detection of CD in a patient, internists, district internists, general practitioners (family doctors), specialist doctors, secondary medical workers, in accordance with the established procedure, refer the patient for consultation to a medical organization that has an office of a gastroenterologist, a coloproctologist, an outpatient gastroenterological center (unit), outpatient coloproctology center (unit), the center

for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases (if available in the individual, it is possible to organize on a functional basis) to provide him/her with primary specialized medical care. Consultation in the specified structural divisions of the medical organization must be carried out no later than 14 working days from the date of issuance of the referral for consultation, and in cases of severe forms of CD no later than 3 working days from the date of issuance of the referral for consultation.

A gastroenterologist, a coloproctologist of a medical organization that includes an office of a gastroenterologist, a coloproctologist, an outpatient gastroenterology center (unit), an outpatient coloproctology center (unit), a center for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases organize the performance of diagnostic studies necessary to establish a diagnosis, including determining the severity of the inflammatory process, the extent of the lesion, the presence of intestinal and extra-intestinal manifestations, including the taking of biopsy material.

If it is impossible to perform diagnostic tests necessary to establish a diagnosis, including determining the severity of the inflammatory process, the extent of the lesion, the presence of intestinal and extra-intestinal manifestations, including taking biopsy material, as well as if there are indications for medical care in hospital, the patient is referred by the attending physician to the gastroenterology unit, coloproctology unit, center for diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases or other medical organization, providing medical care in inpatient conditions to patients in the profile of 'gastroenterology', 'coloproctology'. In case of suspicion and (or) detection of CD in a patient during the provision of emergency medical care, such patients are transferred or referred to medical organizations providing medical care in the profile of 'gastroenterology', 'coloproctology' to determine the tactics of management and the need to additionally use other methods of specialized treatment, including targeted biological therapy.

A gastroenterologist, a coloproctologist of a medical organization that includes an office of a gastroenterologist, a coloproctologist, an outpatient gastroenterology center (unit), an outpatient

coloproctology center (unit), a center for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases directs the patient to medical organizations that have inpatient medical care in their structure as part of the gastroenterology unit and/or coloproctology unit, and/or a center for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases to clarify the diagnosis (in case it is impossible to establish a diagnosis in the provision of primary specialized medical care) and the provision of specialized, including high-tech, medical care.

The deadline for the start of specialized, with the exception of high-tech, medical care is determined by the decision of the commission for the selection of patients for hospitalization, depending on the severity of CD, the nature of the course, the prevalence of the inflammatory process.

The period should not exceed 30 calendar days from the date of issuance of the referral for hospitalization. Specialized, including high-tech, medical care for CD is provided by gastroenterologists, coloproctologists in medical organizations that have a gastroenterology unit and/or a coloproctology unit, and/or a center for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases, licensed, the necessary material and technical base, certified specialists, in inpatient conditions and conditions of a day hospital and includes prevention, diagnosis, treatment of CD, requiring the use of special methods and complex unique medical technologies, as well as medical rehabilitation.

If it is necessary to use treatment methods that are not performed in medical organizations operating in the field of compulsory medical insurance within the framework of the territorial compulsory medical insurance program, the need for additional examination in diagnostically difficult cases and (or) in cases of complex preoperative preparation in patients with complicated forms of the disease and (or) comorbid diseases for subsequent treatment, as well as the need for re-hospitalization on the recommendation of a federal medical organization, the patient is sent to a federal medical organization providing medical care in inpatient conditions to patients in the profile of 'gastroenterology', 'coloproctology' to provide high-tech medical care in accordance with the procedure for organizing the provision of high-tech medical

care using a unified state information system in the field of healthcare.

Indications for hospitalization in a round-the-clock or day hospital of a medical organization providing specialized, including high-tech medical care for CD are determined by a consultation of gastroenterologists and coloproctologists, with the involvement of other specialist doctors, if necessary.

The indication for hospitalization of a patient to a medical organization in an emergency or urgent form is:

- 1) The presence of complications of CD that require specialized medical care in an emergency and urgent form;
- 2) The presence of complications of CD treatment (surgery, biological therapy, hormonal and cytostatic therapy, etc.).

The indication for hospitalization in a medical organization in a planned form is:

- 1) The need to perform complex interventional diagnostic medical interventions that require follow-up in a 24-hour or day hospital;
- 2) The presence of indications for specialized treatment of CD (surgery, hormonal and cytostatic therapy, biological and targeted therapy), requiring observation in a round-the-clock or day hospital.

The indication for the patient's discharge from the medical organization is:

- 1) Completion of a course of treatment, or one of the stages of providing specialized, including high-tech medical care, in a round-the-clock or day hospital, provided there are no complications of treatment requiring medical correction and/or medical interventions in a hospital setting;
- 2) Refusal of the patient or his legal representative from specialized, including high-tech medical care in a round-the-clock or day hospital, established by the consultation of the medical organization providing CD treatment, provided there are no complications of the underlying disease and/or from treatment requiring medical correction and/or medical interventions in inpatient conditions;
- 3) The need to transfer the patient to another medical organization according to the appropriate profile of medical care. The conclusion

on the expediency of transferring the patient to a specialized medical organization is carried out after a preliminary consultation on the provided medical documents and/or a preliminary examination of the patient by doctor-specialists of the medical organization to which the transfer is planned.

8. ADDITIONAL INFORMATION (INCLUDING FACTORS AFFECTING THE OUTCOME OF THE DISEASE OR CONDITION)

Prognostically unfavorable factors in CD are smoking, the onset of the disease in childhood, perianal lesions, a penetrating phenotype of the disease and a widespread lesion of the small intestine. A conversation about the need to stop smoking must be conducted with a smoker patient.

Pregnancy planning should be carried out during the period of IBD remission, which allows improving pregnancy outcomes. The use of most drugs for the treatment of IBD by pregnant women is associated with a low risk of adverse effects on the fetus, with the exception of #MT** and mesalazine** in tablets with a shell containing dibutyl phthalate. The cancellation of anti-TNF is possible only in a limited number of patients with a low risk of CD reactivation. Treatment with GEBD, not contraindicated during pregnancy (see instructions for the use of the drug), can be continued if the benefits to the mother exceed the potential risks to the fetus.

Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease (K 50, adults) were discussed on March 31, 2023 at a joint meeting of the Commissions on Surgical and Therapeutic Sciences of the Scientific Council of the Medical Academy of Sciences of the Russian Academy of Sciences, as well as at open meetings of the Board of the All-Russian Public Organization 'Association of Coloproctologists of Russia', a meeting of the profile commission on the specialty 'Coloproctology', and also on the Portal of public discussion of draft clinical recommendations.

CRITERIA FOR ASSESSING THE QUALITY OF MEDICAL CARE

Criteria for assessing the quality of primary health care for adults with Crohn's disease

№	Quality assessment criteria	Performance assessment
1	An appointment (examination, consultation) by a gastroenterologist and/or a coloproctologist was performed with a mandatory transrectal digital examination (in the presence of fistulas and/or perianal manifestations of Crohn's disease, external intestinal fistulas, fistulas with hollow organs, interstitial fistulas, intestinal stricture)	Yes/No
2	Colonoscopy was performed with examination of the terminal part of the ileum (at diagnosis)	Yes/No
3	A biopsy of the intestinal mucosal layer was performed (upon diagnosis)	Yes/No
4	Magnetic resonance imaging and/or computed tomography of the abdominal and pelvic organs with intravenous contrast was performed (if necessary, to determine the site, extent, degree of activity of the inflammatory process, to exclude complications of the underlying disease in the form of infiltrates of the abdominal cavity, interstitial, inter-organ fistulas, perforations, strictures in the absence of medical contraindications to the introduction of contrast agents)	Yes/No
5	The administration of systemic antibacterial drugs was performed (in case of detection of inflammatory infiltration of the abdominal cavity or extra-intestinal manifestations of the disease)	Yes/No

Criteria for assessing the quality of specialized medical care for adults with Crohn's disease

№	Quality assessment criteria	Performance assessment
1	An appointment (examination, consultation) by a coloproctologist and/or a gastroenterologist with mandatory transrectal digital examination (in the presence of fistulas and/or perianal manifestations of Crohn's disease, external intestinal fistulas, fistulas with hollow organs, interstitial fistulas, intestinal stricture) was performed	Yes/No
2	Colonoscopy was performed with examination of the terminal part of the ileum (if not performed within 6 months prior to hospitalization)	Yes/No
3	A biopsy of the intestinal mucosal layer was performed (at diagnosis, if it was not performed on an outpatient basis)	Yes/No
4	An overview X-ray of the abdominal cavity organs was performed within 2 hours from the moment of hospitalization or computed tomography of the abdominal cavity and retroperitoneal space (in the presence of clinical signs of intestinal obstruction)	Yes/No
5	Magnetic resonance imaging and/or computed tomography of the abdominal and pelvic organs with intravenous contrast was performed (if necessary, to determine the site, extent, degree of activity of the inflammatory process, to exclude complications of the underlying disease in the form of infiltrates of the abdominal cavity, interstitial, inter-organ fistulas, perforations, strictures, in the absence of medical contraindications to the introduction of contrast agents)	Yes/No
6	Therapy with systemic corticosteroids or tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) inhibitors or ustekinumab or vedolizumab or upadacitinib or azathioprine or mercaptopurine was performed	Yes/No
7	Therapy with systemic antibacterial drugs was carried out (in case of detection of inflammatory infiltration of the abdominal cavity or extra-intestinal manifestations of the disease)	Yes/No
8	Anti-recurrence therapy has been prescribed: azathioprine or mercaptopurine or infliximab or adalimumab or certolizumab pegol or ustekinumab or vedolizumab or upadacitinib (after surgery or after achieving drug remission)	Yes/No
9	Examination/consultation by a coloproctologist or a surgeon is recommended (for external intestinal fistulas, fistulas with hollow organs, interstitial fistulas, intestinal strictures, perianal manifestations, bleeding)	Yes/No

REFERENCES

- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:512–30.
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25.
- Peyrin-Biroulet L. Transmural healing as a therapeutic goal in Crohn's disease: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):659–667.
- Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Rheumatoid arthritis". Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2. (in Russ.).
- de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27.
- Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, et al. A microbial signature for

- Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):813–822.
7. Mak WY, Zhao M, Ng SC, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35:380–389.
8. Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. on behalf of ECCO — Epi Com. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *JCC*. 2013;7:322–337.
9. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390:2769–78.
10. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588–97.
11. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeeva N.A., et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel diseases. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;3(139):4–12. (in Russ.).
12. Plotnikova E.Yu., Chashkova E.Yu. Some aspects of the treatment of inflammatory bowel diseases. *The attending physician*. 2019;8:14–20 (in Russ.).
13. Chashkova E.Yu., Korotaeva N. S., Pak V.E. et al. Clinical and epidemiological aspects of ulcerative colitis in the Irkutsk region. *Koloproktologia*. 2023;22(1):108–116. (in Russ.).
14. Belousova E.A., Shelygin Y.A., Achkasov S.I., et al. Clinical and demographic characteristics and therapeutic approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation. The first results of the analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-822023](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-822023)
15. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5–36.
16. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:244–50.
17. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
18. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;315 (8167):514.
19. Belousova E.A. Recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Pharmateca*. 2009;13:38–44. (in Russ.).
20. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–254.
21. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21 (8):1982–1992.
22. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):487–92.
23. Belousova E.A., Khalif I.L., Abduganieva D.I., et al. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(6):445–463. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-6](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-6)
24. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: [10.1038/ajg.2018.27](https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27)
25. Chashkova E.Yu., Vladimirova A.A., Neustroev V.G., et al. Inflammatory diseases of the colon — aspects of diagnosis. Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS. 2011;4-2:209–221. (in Russ.).
26. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2–6.
27. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505–12. doi: [10.1016/s0016-5107\(04\)01878-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)01878-4)
28. Tertychny A.S., Andreev A.I., Geoes K. Modern approaches to the morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases based on endoscopic biopsies. *Pathology archive*. 2011;1(73):40–47. (in Russ.).
29. Shelygin Y.A., Grateful L.A. Handbook of coloproctology. "Litterra", 2012;608 p. (in Russ.).
30. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9:211–22.
31. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661–665.
32. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:429–37.
33. Jensen MD, Kjeldsen J, Nathan T. Fecal calprotectin is equally sensitive in Crohn's disease affecting the small bowel and colon. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:694–700. doi: [10.3109/00365521.2011.560680](https://doi.org/10.3109/00365521.2011.560680)
34. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:444–454.
35. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16–50 years. *J Crohns Colitis*. 2015;9:41–49.
36. Issa M, Vikayapal A, Gracham MB, et al. Impact of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:345–351.
37. Rodeman JF, Dubberke ER, Reske KA, et al. Incidence of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:339–344.
38. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1432–42.
39. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1443–50.
40. Sukhina M.A., Yudin S.M., Zagainova A.V., et al. Practical recommendations for laboratory diagnostics of anaerobic infection. M.: "Triada". 2022;84 p. (in Russ.).
41. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, et al. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010 Apr;55(4):1059–65. doi: [10.1007/s10620-010-1126-4](https://doi.org/10.1007/s10620-010-1126-4)
42. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:775–8.
43. Nolan DJ. Radiology of inflammatory bowel disease. *Br J Hosp Med*. 1986;36(2):128–32.
44. Long B, Robertson J, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation and Management of Small Bowel Obstruction: Evidence-

- Based Recommendations. *J Emerg Med.* 2019;56(2):166–176. doi: [10.1016/j.jemermed.2018.10.024](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.10.024)
45. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 1984;30:167–72.
 46. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53 Suppl 5:V1–16.
 47. Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, et al. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileocolonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1321–9.
 48. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):827–51. doi: [10.1016/j.crohns.2013.06.001](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001)
 49. Khanna R, Zou G, Stitt L, et al. Responsiveness of Endoscopic Indices of Disease Activity for Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(10):1584–1592. doi: [10.1038/ajg.2016.580](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.580)
 50. Cameron DJ. Upper and lower gastrointestinal endoscopy in children and adolescents with Crohn's disease: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6(4):355–8.
 51. Thakkar K, Lucia CJ, Ferry GD, et al. Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):722–7. doi: [10.1038/ajg.2008.111](https://doi.org/10.1038/ajg.2008.111)
 52. Church PC, Kuint RC, Ledder O, et al. Magnetic Resonance Enterography Cannot Replace Upper Endoscopy in Pediatric Crohn Disease: An Imagekids Sub-study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(1):53–58. doi: [10.1097/MPG.0000000000001869](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001869)
 53. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology.* 2008;247(1):64–79.
 54. Bettenworth D, Bokemeyer A, Baker M, et al. Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a systematic review. *Gut.* 2019;68(6):1115–1126. doi: [10.1136/gutjnl-2018-318081](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318081)
 55. Chidi VN, Schwartz DA. Imaging of perianal fistulizing Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(6):797–806. doi: [10.1586/17474124.2015.1031110](https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1031110)
 56. Sheedy SP, Bruining DH, Dozois EJ, et al. MR Imaging of Perianal Crohn Disease. *Radiology.* 2017;282(3):628–645. doi: [10.1148/radiol.2016151491](https://doi.org/10.1148/radiol.2016151491)
 57. Zawadzki A, Starck M, Bohe M, et al. A unique 3D endoanal ultrasound feature of perianal Crohn's fistula: the 'Crohn ultrasound fistula sign'. *Colorectal Dis.* 2012;14(9):608–11. doi: [10.1111/j.1463-1318.2012.03047](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03047)
 58. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014;63:1381–1392. doi: [10.1136/gutjnl-2013-306709](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306709)
 59. Alabiso ME, Iasiello F, Pellino G, et al. 3D-EAUS and MRI in the Activity of Anal Fistulas in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1895694. doi: [10.1155/2016/1895694](https://doi.org/10.1155/2016/1895694)
 60. Tandon P, James P, Cordeiro E, et al. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):551–560. doi: [10.1097/MIB.0000000000001073](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001073)
 61. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):1–106. doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
 62. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology.* 2005;236:95–101.
 63. Martinez MJ, Ripolles T, Paredes JM, et al. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging.* 2009;34:141–8.
 64. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:125–45.
 65. Vorobiev G.I., Orlova L.P., Samsonova T.V., et al. Possibilities of ultrasound examination in the diagnosis of Crohn's disease. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2010;1:29–36. (in Russ.).
 66. Samsonova T.V., Orlova L.P. Ultrasound semiotics of Crohn's disease of the small intestine. *Koloproktologia.* 2014;1(47):60–68. (in Russ.).
 67. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1240–8. doi: [10.1038/ajg.2009.713](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.713)
 68. Spada C, Riccioni ME, Costamagna G. Patients with known small bowel stricture or with symptoms of small bowel obstruction secondary to Crohn's disease should not perform video capsule endoscopy without previously tested for small bowel patency. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1542–3.
 69. Spada C, Shah SK, Riccioni ME, et al. Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving patency capsule. *J Clin Gastroenterol.* 2007;42:576–82.
 70. Schulz C, Mönkemüller K, Salheiser M, et al. Double-balloon enteroscopy in the diagnosis of suspected isolated Crohn's disease of the small bowel. *Dig Endosc.* 2014;26(2):236–42. doi: [10.1111/den.12142](https://doi.org/10.1111/den.12142)
 71. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):21–46.
 72. IBD Mimics: Most Common Conditions Misdiagnosed as IBD. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/ClinicalPears2020>.
 73. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(9):644–653. doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30159-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30159-6)
 74. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28–62.
 75. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324–1338. doi: [10.1038/ajg.2015.233](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233)
 76. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570–1583. doi: [10.1053/j.gastro.2020.12.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031)
 77. Khalif I.L. Therapeutic tactics for ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2006;3(16):58–62. (in Russ.).
 78. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;390(10114):2779–2789. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32641-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32641-7)
 79. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjw168](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168)
 80. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., et al.

Early administration of genetically engineered biological drugs in immuno-inflammatory diseases: opportunities and prospects. The position of experts. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):422–36. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2020-48-050](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050)

81. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, et al. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery*. 2003;34:565–72.

82. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):461–472. doi: [10.1097/MIB.0000000000001023](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001023)

83. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD000296. doi: [10.1002/14651858.CD000296.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000296.pub4)

84. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:617–29.

85. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4–22.

86. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000545. doi: [10.1002/14651858.CD000545](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545)

87. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, et al. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:224–33.

88. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD000067.

89. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD006792.

90. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661–73.

91. Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:319–30.

92. Pearson DC, May GR, Fick GR, et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000067.

93. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(2):344–54.

94. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;44(4):394–409.

95. Cholanpranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1291–1302.

96. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2123–2138. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.047](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.047)

97. Johnson AM, Barsky M, Ahmed W, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in the Treatment

of Crohn's Disease: Results From the SUCCESS Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(2):317–328. doi: [10.14309/ajg.0000000000002047](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002047)

98. Alric H, Amiot A, Kirchgessner J, et al. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(10):948–957. doi: [10.1111/apt.15706](https://doi.org/10.1111/apt.15706)

99. Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):123–134. doi: [10.1111/apt.15745](https://doi.org/10.1111/apt.15745)

100. Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *Clinical Trial N Engl J Med*. 2023;388(21):1966–1980. doi: [10.1056/NEJMoa2212728](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212728)

101. Sands BE, Irving PM, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022;399(10342):2200–2211. PMID: 35691323. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00688-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00688-2)

102. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD000545.

103. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383–95. doi: [10.1056/NEJMoa0904492](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904492)

104. Chröder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A, et al. Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(3):295–301.

105. Bressler B, Yarur A, Silverberg M, et al. Vedolizumab and Anti-Tumour Necrosis Factor α Real-World Outcomes in Biologic-Naïve Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(10):1694–1706. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab058](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058)

106. Huang Z, Ba Y, Kamble P, et al. P267 Sequencing of anti-TNF agents and gut-selective anti-lymphocyte trafficking (GSALT) therapy in the treatment of Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis*. 2021;15:302–303. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab076.392](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab076.392)

107. Zhuleku E, Antolin-Fontes B, Borsi A, et al. Real-world outcomes associated with switching to anti-TNFs versus other biologics in Crohn's Disease patients: A retrospective analysis using German claims data. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221130554. doi: [10.1177/17562848221130554](https://doi.org/10.1177/17562848221130554)

108. Reinisch W, Gecse K, Halfvarson J, et al. Clinical Practice of Adalimumab and Infliximab Biosimilar Treatment in Adult Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):106–122. doi: [10.1093/ibd/izaa078](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa078)

109. Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69(7):1206–1212. doi: [10.1136/gutjnl-2019-319758](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319758)

110. Casanova MJ, Chaparro M, Mínguez M, et al. Effectiveness and Safety of the Sequential Use of a Second and Third Anti-TNF Agent in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Eneida Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(4):606–616. doi: [10.1093/ibd/izz192](https://doi.org/10.1093/ibd/izz192)

111. Cordon JP, Arranz EM, Ramirez L, et al. What is the best strategy after failure to anti-TNF? Ustekinumab or other anti-TNF? *J Crohns Colitis*. 2020;14 (Supplement_1):554–554.

112. Ledder O, Turner D. Antibiotics in IBD: Still a Role in the Biological Era? *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1676–1688.

113. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European

Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations on behalf of ECCO. *J Crohns Colitis*. 2017;11:135–149.

114. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, et al. Meta-analysis/systematic review tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2013;9:765–779.

115. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease the Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1662–1669.

116. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:328–32.

117. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, et al. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):1–13. doi: [10.1093/ibd/izy247](https://doi.org/10.1093/ibd/izy247)

118. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut*. 2014;63(2):292–9. doi: [10.1136/gutjnl-2013-304488](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304488)

119. Tandon P, Rhee GG, Schwartz D, et al. Strategies to Optimize Anti-tumor Necrosis Factor Therapy for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2019;64(11):3066–3077. doi: [10.1007/s10620-019-05635-1](https://doi.org/10.1007/s10620-019-05635-1)

120. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2496–2508. doi: [10.1053/j.gastro.2021.04.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.022)

121. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443–68. doi: [10.1016/j.crohns.2013.12.013](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013)

122. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402–13.

123. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf. Last accessed: September 2022.

124. IQVIA. The impact of biosimilar competition in Europe. 2021. Available at: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2021.pdf>. Last accessed: 17 October 2022.

125. Humphry N. The Rise of Anti-TNF Biosimilars: Guidelines, Real-World Evidence, and Challenges to Acceptance. *EMJ Gastroenterol*. 2022;11:2–10. doi: [10.33590/emjgastroenterol/10106137](https://doi.org/10.33590/emjgastroenterol/10106137)

126. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):26–34. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjw198](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw198)

127. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463–478. doi: [10.1007/s40265-018-0881-y](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y)

128. Massimi D, Barberio B, Bertani L, et al. Switching from infliximab originator to SB2 biosimilar in inflammatory bowel diseases: a multicentric prospective real-life study. *Ther Adv*

Gastroenterol. 2021;14:1–11.

129. Trystram N, Abitbol V, Tannoury J, et al. Outcomes after double switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 and biosimilar SB2 inpatients with inflammatory bowel disease: a 12-month prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:887–99.

130. Mahmmod S, Schultheiss JPD, van Bodegraven AA, et al. Outcome of reverse switching from CT-P13 to originator infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:1954–62.

131. Kaniewska M, Rosolowski M, Moniuzsko A, et al. Biosimilar infliximab versus originator in Crohn's disease anti-TNF- α naïve and non-naïve patients. *Prz Gastroenterol*. 2021;16:207–12.

132. Morris GA, McNikol M, Boyle B, et al. Increasing biosimilar utilization at a pediatric inflammatory bowel disease center and associated cost savings: show me the money. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:531–8.

133. Barberio B, Cingolani L, Canova C, et al. A propensity score-weighted comparison between adalimumab originator and its biosimilars, ABP501 and SB5, in inflammatory bowel disease: a multicenter Italian study. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14:175–82.

134. Kurki P, Barry S, Bourges I, et al. Safety, immunogenicity and interchangeability of biosimilar monoclonal antibodies and fusion proteins: a regulatory perspective. *Drugs*. 2021;81:1881–96.

135. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED, et al. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2013;7(11):853–67. doi: [10.1016/j.crohns.2013.01.014](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.014)

136. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: post-operative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125:320–327.

137. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, et al. Postoperative outcomes in vedolizumab-treated Crohn's disease patients undergoing major abdominal operations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:573–580.

138. Kotze PG, Ghosh S, Bemelman WA, Panaccione R. Preoperative use of anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn's disease: promises and pitfalls. *Intest Res*. 2017;15:160–165.

139. Kotze PG, Saab MP, Saab B, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitors did not influence postoperative morbidity after elective surgical resections in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62:456–464.

140. Law CCY, Narula A, Lightner AL, et al. Systematic review and meta-analysis: preoperative vedolizumab treatment and postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:538–545.

141. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, et al. Postoperative outcomes in ustekinumab-treated patients undergoing abdominal operations for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:402–407.

142. Novello M, Stocchi L, Holubar S, et al. Surgical outcomes of patients treated with ustekinumab vs. vedolizumab in inflammatory bowel disease: a matched case analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34:451–457.

143. Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, et al. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:663–674.

144. McKenna NP, Habermann EB, Glasgow AE, et al. Intra-abdominal sepsis after ileocolic resection in Crohn's disease: the role of combination immunosuppression. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:1393–1402.

145. Podugu A, Tandon K, Castro FJ. Crohn's disease presenting as acute gastrointestinal hemorrhage. *World J Gastroenterol*.

2016;22:4073–4078.

146. Raphaeli T, Menon R. Current treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25:219–227.

147. Korzenik JR. Massive Lower Gastrointestinal Hemorrhage in Crohn's Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2000;3(3):211–216. doi: [10.1007/s11938-000-0024-9](https://doi.org/10.1007/s11938-000-0024-9)

148. Liu RQ, Guo D, Qiao SH, et al. Comparison of primary anastomosis and staged surgery in emergency treatment of complicated Crohn's disease. *J Dig Dis.* 2020;21:724–734.

149. Shelygin Y.A., Achkasov S.I., Reshetov I.V., et al. Consensus on controversial issues of surgical treatment of Crohn's disease using the Delphic method. *Koloproktologia.* 2023;22 (2):172–183. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-2-172-183](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-172-183) / 150. Werbin N, Haddad R, Greenberg R, et al. Free perforation in Crohn's disease. *Isr Med Assoc J.* 2003;5(3):175–7.

151. Papi C, Festa V, Fagnani C, et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis.* 2005;37(4):247–53. doi: [10.1016/j.dld.2004.10.012](https://doi.org/10.1016/j.dld.2004.10.012)

152. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):1–16. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx061](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx061)

153. Agha FP, Ghahremani GG, Panella JS, et al. Appendicitis as the initial manifestation of Crohn's disease: radiologic features and prognosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(3):515–8. doi: [10.2214/ajr.149.3.515](https://doi.org/10.2214/ajr.149.3.515)

154. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2925–31. doi: [10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x)

155. Quaresma AB, Miranda EF, Kotze PG. Management of ileocecal Crohn's disease during surgical treatment for acute appendicitis: a systematic review. *Arquivos De Gastroenterologia.* 2021;4(58):560–565.

156. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(2):155–168. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz187](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187)

157. Clancy C, Boland T, Deasy J, et al. A Meta-analysis of Percutaneous Drainage Versus Surgery as the Initial Treatment of Crohn's Disease-related Intra-abdominal Abscess. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):202–8. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv198](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv198)

158. Ibáñez-Samaniego L, Díaz-Fontenla F, Miranda-Bautista José, et al. Safety and Efficacy of Anti-TNFα Treatment in Crohn's Disease Patients with Abdominal Abscesses. *Hepatogastroenterology.* 2015;62(139):647–52.

159. Mascolino A, Scerrino G, Gullo R, et al. Large retroperitoneal abscess extended to the inferior right limb secondary to a perforated ileal Crohn's disease: the importance of the multidisciplinary approach. *G Chir.* 2016;37(1):37–41. doi: [10.11138/gchir/2016.37.1.037](https://doi.org/10.11138/gchir/2016.37.1.037)

160. Vardanyan A.V., Shapina M.V., Poletova A.V., et al. Risk factors for complications in patients operated on for a complicated form of Crohn's disease. *Surgeon.* 2021;3(4):44–52. (in Russ.).

161. He X, Lin X, Lian L, et al. Preoperative percutaneous drainage of spontaneous intra-abdominal abscess in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2015;9(49):82–90.

162. Jawhari A, Kamm MA, Ong C, et al. Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: results of noninvasive and surgical management. *Br J Surg.* 1998;85(3):367–71. doi: [10.1046/j.1365-2168.1998.00575.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00575.x)

163. Poggioli G, Stocchi L, Laureti S, et al. Conservative surgical management of terminal ileitis: side-to-side enterocolic anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(2):234–7. doi: [10.1007/BF02054994](https://doi.org/10.1007/BF02054994)

164. Melton GB, Fazio VW, Kiran RP, et al. Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. *Ann Surg.* 2008;248(4):608–16. doi: [10.1097/SLA.0b013e318187ed64](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318187ed64)

165. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013;7(7):556–85. doi: [10.1016/j.crohns.2013.02.020](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.020)

166. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut.* 2013;62:1072–1084.

167. Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, et al. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc.* 2016;30:5434–5443.

168. Vardanyan A.V., Kashnikov V.N., Bolikhov K.V., et al. Laparoscopic ileostomy for Crohn's disease. *Koloproktologia.* 2011;3(37):20–23. (in Russ.).

169. Vorobiev G.I., Bolikhov K.V., Vardanyan A.V. The place of laparoscopic ileostomy in the treatment of Crohn's disease of the colon (literature review). *Koloproktologia.* 2009;3(29):52–58. (in Russ.).

170. Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery.* 2008;144:622–627.

171. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg.* 2006;243:143–150.

172. Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(8):893–8. doi: [10.1007/BF02053988](https://doi.org/10.1007/BF02053988)

173. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1674–87. doi: [10.1007/s10350-007-9011-8](https://doi.org/10.1007/s10350-007-9011-8)

174. Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery.* 2008;144(4):622–7. doi: [10.1016/j.surg.2008.06.016](https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.06.016)

175. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006;8(2):82–90. doi: [10.1111/j.1463-1318.2005.00903.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2005.00903.x)

176. Teeuwen PH, Stommel MW, Bremers AJ, et al. Colectomy in patients with acute colitis: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:676–686.

177. de Groof EJ, van der Meer JHM, Tanis PJ, et al. Persistent Mesorectal Inflammatory Activity is Associated With Complications After Proctectomy in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(3):285–293. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy131](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy131)

178. Mege D., Panis Y. Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease. *Колпроктология.* 2018;2(64):14–24. / Mege D., Panis Y. Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease. *Koloproktologia.* 2018;2(64):14–24. (in Russ.).

179. Singh S, Ding NS, Mathis KL, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):783–92.

180. Shchukina O.B., Sobko V.Yu., Gorbacheva D.Sh., et al. Prediction of surgical treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia.* 2015;4(54):33–40 (in Russ.).

181. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, et al. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:911–9.

182. Shivashankar R, Edakkanambeth Varayil J, Scott Harmsen W, et al. Outcomes of endoscopic therapy for luminal strictures in

- Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:1575–1581.
183. Wibmer AG, Kroesen AJ, Gröne J, et al. Comparison of strictureplasty and endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease—review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:1149–1157.
 184. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, et al. Strictureplasty vs. resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis.* 2007;9:686–94.
 185. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1968–86.
 186. Dietz DW, Laureti S, Strong SA, et al. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J Am Coll Surg.* 2001;192(3):330–7. doi: [10.1016/s1072-7515\(01\)00775-x](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(01)00775-x)
 187. Shelygin Y.A., Khalif I.L., Kashnikov V.N., et al. Ileostomy in the treatment of Crohn's disease of the colon with perianal lesions. *Koloproktologia.* 2011;3(37):33. (in Russ.).
 188. Shapina M.V., Khalif I.L., Nanaeva B.A. The use of certolizumab pegol in Crohn's disease (literature review). *Koloproktologia.* 2016;3(57):102–108. (in Russ.).
 189. van Dongen LM, Lubbers EJC. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch Surg.* 1986;121:1187–90.
 190. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg.* 2000;24:1258–62.
 191. El-Gazzaz G, Hull T, Church JM. Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Colorectal Dis.* 2012;14(10):1217–23. doi: [10.1111/j.1463-1318.2012.02944.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.02944.x)
 192. Thornton M, Solomon MJ. Long-term indwelling seton for complex anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(3):459–63.
 193. Stellingwerf ME, van Praag EM, Tozer PJ, et al. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open.* 2019;3:231–241. doi: [10.1002/bjs5.50129](https://doi.org/10.1002/bjs5.50129)
 194. Adegbola SO, Sahnun K, Tozer PJ, et al. Symptom Amelioration in Crohn's Perianal Fistulas Using Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT). *J Crohns Colitis.* 2018;12:1067–1072. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy071](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy071)
 195. Cao D, Li W, Ji Y, et al. Efficacy and safety of FiLaC™ for perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2022;26(10):775–781. doi: [10.1007/s10151-022-02682-1](https://doi.org/10.1007/s10151-022-02682-1)
 196. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956–63.
 197. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1504–17.
 198. Poletova A.V., Shapina M.V., Khalif I.L., et al. Shapina M.V., Khalif I.L., et al. Efficacy of postoperative anti-relapse therapy with Adalimumab and azathioprine in Crohn's disease. *Koloproktologia.* 2018;2(64):73–77. (in Russ.).
 199. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2089–96. doi: [10.1038/ajg.2009.301](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.301)
 200. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 2009;136:441–50.
 201. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984;86:249–66.
 202. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1731–42. doi: [10.1038/ajg.2013.287](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.287)
 203. Yamada A, Komaki Y, Patel N, et al. The Use of Vedolizumab in Preventing Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(3):502–509.
 204. Lu TX, Cohen RD. Maneuvering Clinical Pathways for Crohn's Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(5):20.
 205. Bhattacharya A, Shen B, Regueiro M. Endoscopy in Postoperative Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. Does It Translate to Better Outcomes? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(3):487–514. doi: [10.1016/j.giec.2019.02.013](https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.02.013)
 206. Chu KF, Moran CJ, Wu K, et al. Performance of Surveillance MR Enterography (MRE) in Asymptomatic Children and Adolescents With Crohn's Disease. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(6):1955–1963. doi: [10.1002/jmri.26811](https://doi.org/10.1002/jmri.26811)
 207. Deepak P, Axelrad JE, Ananthakrishnan AN. The Role of the Radiologist in Determining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(3):447–470. doi: [10.1016/j.giec.2019.02.006](https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.02.006)
 208. Brand EC, Elias SG, Minderhoud IM, et al. Systematic Review and External Validation of Prediction Models Based on Symptoms and Biomarkers for Identifying Endoscopic Activity in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1704–1718. doi: [10.1016/j.cgh.2019.12.014](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.014)
 209. Terdiman JP. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(6):616–20. doi: [10.1016/j.cgh.2007.08.020](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.08.020)
 210. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, et al. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis.* 2012;6(9):924–31. doi: [10.1016/j.crohns.2012.02.012](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.02.012)
 211. Khalif I.L., Vardanyan A.V., Shapina M.V., et al. Anti-relapse therapy of Crohn's disease in the postoperative period (literature review). *Koloproktologia.* 2017;3(61):63–70. (in Russ.).
 212. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:948–54.
 213. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Ulcerative colitis". Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1 (in Russ.).
 214. Fomenko O.Yu., Achkasov S.I., Titov A.Yu., et al. Modern possibilities of improving the functional state of the locking device in patients with the presence of preventive intestinal stomas. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;5:77–83. (in Russ.).
 215. Fomenko O.Yu., Achkasov S.I., Titov A.Yu., et al. The role of anorectal manometry, BOS therapy and tibial neuromodulation in the diagnosis and conservative treatment of anal incontinence in the elderly. *Clinical gerontology.* 2015;5-6:16–20. (in Russ.).
 216. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133:412–22.
 217. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology.* 2021;18:858–873.
 218. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Phlebology.* 2015;4(22). (in Russ.).
 219. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450–7. doi: [10.1111/j.1538-](https://doi.org/10.1111/j.1538-)

7836.2010.04044.x

220. Caprini J.A. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(5):448–52. doi: [10.1097/MCP.0b013e32833c3d3e](https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32833c3d3e)

221. Ishige T, Shimizu T, Watanabe K, et al. Expert consensus on vaccination in patients with inflammatory bowel disease in Japan. *J Gastroenterol*. 2023;58(2):135–157. doi: [10.1007/s00535-022-01953-w](https://doi.org/10.1007/s00535-022-01953-w)

222. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879–913. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab052](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab052)

223. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–18.

224. Vaccines and immunoprophylaxis in the modern world: guidelines for doctors / edited by L.S. Namazova-Baranova, N.I. Briko, I.V. Feldblum. M.: Pediatrician, 2021;646 p. (in Russ.).

225. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06.12.2021 No. 1122n “On approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications”, Methodological guidelines of MU 3.3.1.1095-02. Medical contraindications to preventive vaccinations with preparations of the national vaccination calendar. (in Russ.).

226. Sanitary rules and norms of SanPiN 3.3686-21 “Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases” Resolution of the Chief Sanitary Doctor of January 28, 2021 No. 4. (in Russ.).

227. The strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases for the period up to 2035, approved by Decree of the Government of the Russian Federation. September 18, 2020. №2390-p (in Russ.).

228. Temporary guidelines “Procedure for vaccination against new coronavirus infection (COVID-19)” Moscow 2022. Available: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach- /system/attachments/attach-000/060/087/original/Методические_рекомендации_02062022_%282%29.pdf?1655803717 (in Russ.).

229. Jena A, James D, Singh AK, et al. Effectiveness and Durability of COVID-19 Vaccination in 9447 Patients With IBD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(7):1456–1479.

230. Kubas A, Malecka-Wojcieszko E. COVID-19 Vaccination in Inflammatory Bowel Disease (IBD). *J Clin Med*. 2022;11(9):2676. doi: [10.3390/jcm11092676](https://doi.org/10.3390/jcm11092676)

231. Temporary guidelines: “Diseases of the digestive system in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 2. Consensus of experts of the Interregional public Organization “Society of Gastroenterologists and Hepatologists “North-West”, the Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases and the Profile Commission on Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia. *Preventive medicine*. 2021;5(24):4–41. (in Russ.).

232. Stavem K. Switching from one reference biological to another in stable patients for non-medical reasons: a literature search and brief review. *J Mark Access Health Policy*. 2021;9(1):1964792. Published online 2021 Aug 20. doi: [10.1080/20016689.2021.1964792](https://doi.org/10.1080/20016689.2021.1964792)

233. Knyazev O.V., Zvyaglova M.Yu., Kagramanova A.V., et al. Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn’s disease when switching from the original drug infliximab to its biosimilars. *Therapeutic Archive*. 2021;93 (2):150–157. (in Russ.). doi: [10.26442/00403660.2021.02.200624](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200624)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-50-61>



Early outcomes of chronic anal fissure treatment using the lateral internal sphincterotomy method without excision (randomized trial NCT05117697)

Nikolai A. Goloktionov¹, Aleksandr Yu. Titov¹, Aleksey A. Ponomarenko¹,
Karina I. Sagidova¹, Ekaterina Yu. Lebedeva¹, Andrey A. Mudrov^{1,2},
Evgeny E. Zharkov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

AIM: to estimate efficacy of internal sphincterotomy for chronic anal fissure (CAF).

PATIENTS AND METHODS: the study included 70 patients randomized by random number generation into 2 groups: 30 patients underwent lateral internal sphincterotomy only (main group, LIS), and 40 patients underwent LIS in combination with the excision of the fissure (EF) (control group, LIS + EF).

RESULTS: the pain intensity after stool and during the daytime in the main group (LIS) has been significantly lower than in the control group (LIS + EF) ($p < 0.05$). The median duration of the patients' temporary disability in the LIS group was 6 (4; 9) days, in the LIS + EF group — 17 (9; 23.5) days ($p = 0.04$). On day 15, the defect has epithelialized in 12/30 (40%) patients of the main group (LIS) and none (0/40) in the control group (LIS + EF) ($p < 0.0001$), on day 30 — in 22/30 (73.3%) and 2/40 (5%) ($p < 0.0001$), on day 45 — in 26/30 (87%) and 20/40 (50%) ($p = 0.002$), and on day 60 — in 28/30 (93.3%) and 38/40 (95%) ($p = 1.0$), respectively. On the day 30 after surgery, 3/30 (10%) patients of the main group and 15/40 (37.5%) of the control group had complaints regarding passing gas ($p = 0.01$), on day 60 — anal incontinence (AI) persisted in 1/30 (3%) patients in the LIS group and in 3/40 (7.5%) patients in the LIS + EF group ($p = 0.63$). Excision of the fissure in 5.4 (1.4–20.9) times increases the chance of developing AI on day 30 after surgery ($p = 0.015$) and 52 (10.2; 268.3) times increases the chance of non-healing of the defect during this period ($p < 0.0001$) and 6.5 (1.9; 22) times on the day 45 ($p = 0.003$), in comparison with the LIS only.

CONCLUSION: a refusal to excise the anal fissure and perform the lateral internal sphincterotomy only can reduce postoperative pain, postoperative morbidity and reduce the time of epithelialization of the anoderm defect.

KEYWORDS: chronic anal fissure, CAF, spasm of the internal sphincter, lateral internal sphincterotomy, LIS

CONFLICT OF INTEREST: authors declared no conflict of interest

FOR CITATION: Goloktionov N.A., Titov A.Yu., Ponomarenko A.A., Sagidova K.I., Lebedeva E.Yu., Mudrov A.A., Zharkov E.E. Early outcomes of chronic anal fissure treatment using the lateral internal sphincterotomy method without excision (randomized trial NCT05117697). *Koloproktologia*. 2023;22(3):50–61. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-50-61>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Goloktionov N.A., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (915) 483-54-33; e-mail: golok1121995@gmail.com

Received — 29.05.2023

Revised — 09.06.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

INTRODUCTION

Despite the fact that the main pathogenetic mechanism of anal fissure is spasm of the internal anal sphincter, in the country the traditional method of surgical treatment of this disease is excision of the fissure in combination with lateral subcutaneous sphincterotomy [1]. This technique was proposed by Ektov N.N. and Poletov V.N. in

the 1980s of the last century [2,3]. However, the authors do not justify the need for excision of the anal fissure. According to foreign clinical guidelines, the anal fissure is not excised, but is limited exclusively to the elimination of the main point of pathogenesis — spasm of the internal sphincter, while the main method of its elimination is lateral internal sphincterotomy (LIS) [4]. In this regard, a prospective randomized study to compare the results of lateral subcutaneous sphincterotomy with

and without excision of a chronic anal fissure was done.

AIM

To compare efficacy of lateral internal sphincterotomy with and without fissure excision.

PATIENTS AND METHODS

The equivalence hypothesis

The rate of healing of a chronic anal fissure is the same on the 60th day when performing both LIS only and LIS + EF.

Calculation of the sample size with an error of the first kind — 5%, the second kind — 80%, with “success” in the control and experimental groups — 95% and the equivalence limit — 15%.

So, it was required to recruit 37 people in each group.

In October 2021 — October 2022, a prospective randomized single-center study (NCT05117697) was done. Randomization was carried out by generating random numbers in a computer program. The main group included 30 patients who underwent lateral internal sphincterotomy (LIS) only; the control group included 40 patients in whom this technique was combined with fissure excision (LIS + EF) (Fig. 1). At the same time, 6 patients were excluded from the main group, 1 patient — from the control group, due to a violation of the study protocol (they did not appear on the appointed days for control).

The diagnosis of ‘chronic anal fissure’ was established in the presence of at least one of the following parameters: history of the disease for more than 2 months, scar margins of the fissure, fibrous polyp of the anal canal at the proximal margin of the lesion, sentinel pile on distal edge.

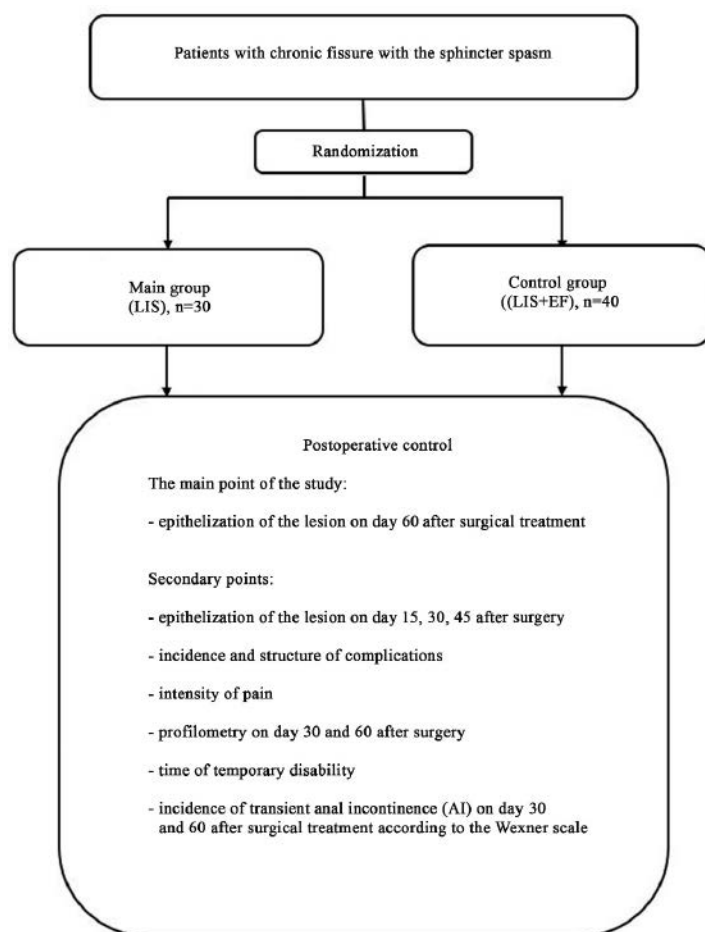


Figure 1. Study design

Table 1. *Clinical characteristics of patients with chronic anal fissure (CAF)*

Indicator	Treatment method		p
	Main group, n = 30	Controls, n = 40	
Median age (quartiles)	35.5 (33; 49)	39.5 (31; 50.5)	0.85
Median BMI, kg/m ² (quartiles)	23.6 (21.8; 27.7)	24.1 (21.1; 27.7)	0.97
Gender			
Male	16 (53.3%)	18 (45%)	0.63
Female	14 (46.7%)	22 (55%)	
History of the disease (months)	7.5 (6; 24)	7.5 (5; 24)	0.88
Anal fissure (N)			
1	25 (83.3%)	26 (65%)	0.1
2	5 (16.7%)	14 (35%)	
Median pain intensity during the daytime (quartiles)	3 (2; 4)	4 (2.5; 5)	0.14
Median pain intensity after stool (quartiles)	6 (4; 7)	6 (4; 7)	1
Fibrous polyp (N)			
1	7 (23%)	5 (12.5%)	0.26
2	0	2 (5%)	
Sentinel pile (N)			
1	17 (56.6%)	21 (52.5%)	0.8
2	2 (7%)	2 (5%)	
External hemorrhoids (N)			
1	1 (3%)	1 (3%)	0.5
2	0 (0%)	1 (3%)	
3	0 (0%)	2 (5%)	
Childbirth (N)	N = 13	N = 22	0.4
0	3 (23%)	6 (27%)	
1	4 (30.5%)	10 (45%)	
2	5 (38.5%)	3 (14%)	
3	1 (8%)	3 (14%)	
4	0	0	
Complicated childbirth in the history	4 (30.7%)	3 (13%)	0.23

Criteria for inclusion in the study

- CAF with verified spasm of the internal anal sphincter according to profilometry;
- age of patients over 18 years;
- informed consent of the patient to participate in the study.

Non-inclusion criteria

- Patients who have previously undergone surgery on the anal canal and rectum (with exception of minimally invasive techniques);
- the presence of anal incontinence of 1–3 degrees (Wexner score greater than 0 points);
- inflammatory bowel diseases;
- external and internal hemorrhoids of 3–4 stages;
- anal fistula;
- severe comorbidities with decompensation;
- fissure complicated by a fistula.

Exclusion criteria

- anal fistulas (detected during intraoperative revision);
- refusal of the patient to be involved the study at any stage;
- non-compliance with the study protocol.

All patients included in the study underwent profilometry before surgery, on days 30 and 60 after surgery on the Solar GI HRAM device (Netherlands). The presence of the internal anal sphincter spasm was proved by increase in at least one of the following profilometry indicators: average pressure in the anal canal at rest (APACR), (normal: 44.0–60.4 mmHg), maximal pressure in the anal canal at rest (MPACR), (normal: 89.4–112.2 mmHg) [5]. Before surgery and daily after it, patients assessed the pain syndrome on a visual analog scale (VAS), answered questions on the Wexner incontinence scale. On days 30 and 60 of

Table 2. Incidence and structure of postoperative complications

Complications	Method of relaxation of the internal anal sphincter		<i>p</i>
	Main Group (LIS) N = 30	Control Group (LIS + EF) N = 40	
Hematoma	14 (46.7%)	15 (37.5%)	0.47
Thrombosis of external hemorrhoids	1 (5%)	2 (5%)	1
Urinary retention	0	0	–
Bleeding in the early postoperative period	0	2 (5%)	0.5
Long-term non-healing wound	2 (6.7%)	2 (5%)	1
Transient AI on day 30 after surgery	3 (10%)	15 (37.5%)	0.01
Transient AI on day 60 after surgery	1 (3.3%)	3 (7.5%)	0.63

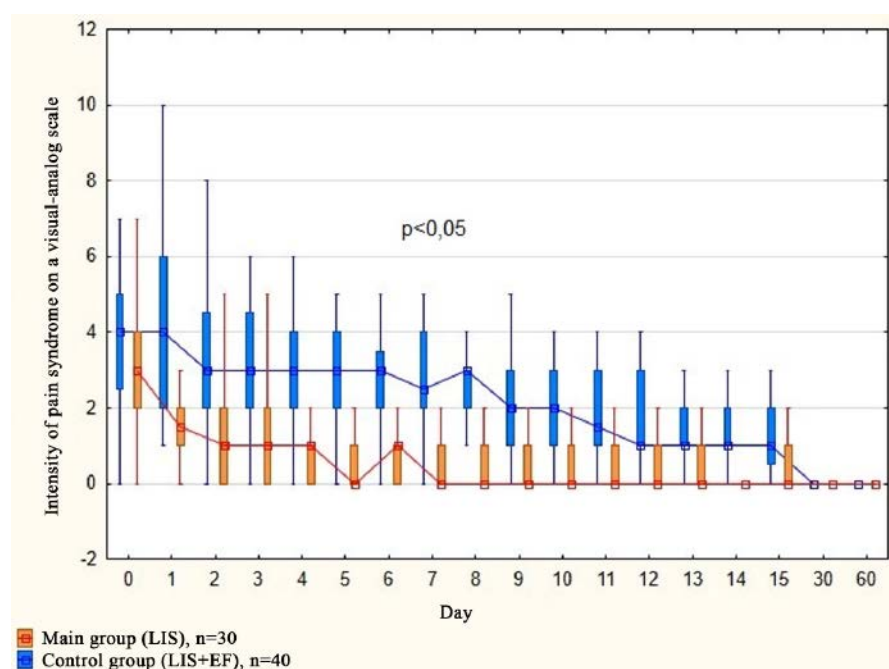
follow-up, clinically, patients underwent a digital rectal examination and anoscopy to assess the effectiveness of treatment. Within 2 months after surgery, the intensity of the pain and their subjective assessment of the possibility of returning to work, the quality of life on the Hemo-Fiss scale, as well as the incidence and time of transient anal incontinence, if present in the postoperative period, were assessed.

Surgery was performed under spinal anesthesia in the position of the patient on his/her back with his/her legs as close to the abdomen as possible. Patients of the main group underwent LIS using a closed technique. In patients of the control group (LIS + EF), the above method was combined with the excision of the fissure in accordance with clinical guidelines [6].

Both groups were homogenous by clinical and morphological criteria: age, body mass index (BMI), gender and changes in the anal canal (Table 1).

Statistical processing

Due to the non-Gaussian distribution of continuous data (verified by the Shapiro–Wilk criterion), the groups were compared by the Mann–Whitney criterion, the totality was described by Me ($Q_1; Q_3$). For binary data, Fischer’s two-way exact criterion was applied. Comparison of categorical data other than 2x2 was performed by Pearson’s criterion χ^2 . One-factor analysis was performed using logistic regression. The data were described by OR and 95% CI. For relative values, 95% CI was calculated by the Klopfer–Pearson method. The difference was considered

**Figure 2.** Pain intensity during the day

statistically significant at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using the Statistica 13.3 program (TIBCO, USA).

RESULTS

Clinical results

The intensity of postoperative pain both after stool and during the daytime in the main group (LIS) was lower than in the control group (LIS + EF) ($p < 0.0001$) (Fig. 2).

When assessing the time of temporary disability, the median indicator in the main group was 6 (4; 9) days, in the controls — 17 (9; 23.5) days ($p < 0.0001$).

For 60 days of follow-up, patients were monitored for postoperative complications (Table 2).

Despite the fact that hematomas of the perianal area in the postoperative period developed in 14/30 (46.7%) patients in the main and 15/40 (37.5%) in the control group, this phenomenon did not require additional administrations and manipulations due to the absence of clinical manifestations, except for changes in the color of the skin. The hematomas was associated with the technique of sphincterotomy, which is quite often accompanied by hemorrhage into the subcutaneous fat of the perianal area [6].

Thrombosis of external hemorrhoids developed in 1/30 (5%) patient in the main group and in 2/40 (5%) patients in the controls ($p = 1.0$). This complication was cured conservatively in accordance with clinical guidelines for hemorrhoids.

In the postoperative period, 2/40 (5%) patients of the control group had episodes of bleeding from the anal canal, which was controlled by suturing. In the main group, no bleeding was detected during 60 days of follow-up ($p = 0.5$). A non-healed lesion in 2 months after surgery was considered a long-term non-healing wound. This complication occurred in 2/30 (6.7%) patients of the main group and 2/40 (5%) patients of the control group ($p = 1.0$). All patients (4/70) with a wound on day 60 after surgery were continued with local dioxomethyltetrahydropyrimidine ointment aimed at wound healing for 2 weeks, which allowed to achieve a positive result in all cases on day 74 of the after surgery. The transient anal incontinence on day 30 after surgery was noted by 3/30 (10%) patients of the main group and 15/40 (37.5%) patients of the control group ($p = 0.01$). At the same time, on day 60 of follow-up, both groups were comparable ($p = 0.63$). AI remained in 1/30 (3%) patient in the main group and in 3/40 (7.5%) patients of the control group. The median scores on the Wexner scale on day 30 were 1 (1; 1) point and 2 (1; 3) points ($p = 0.18$), on day 60 — 1 (1; 1)

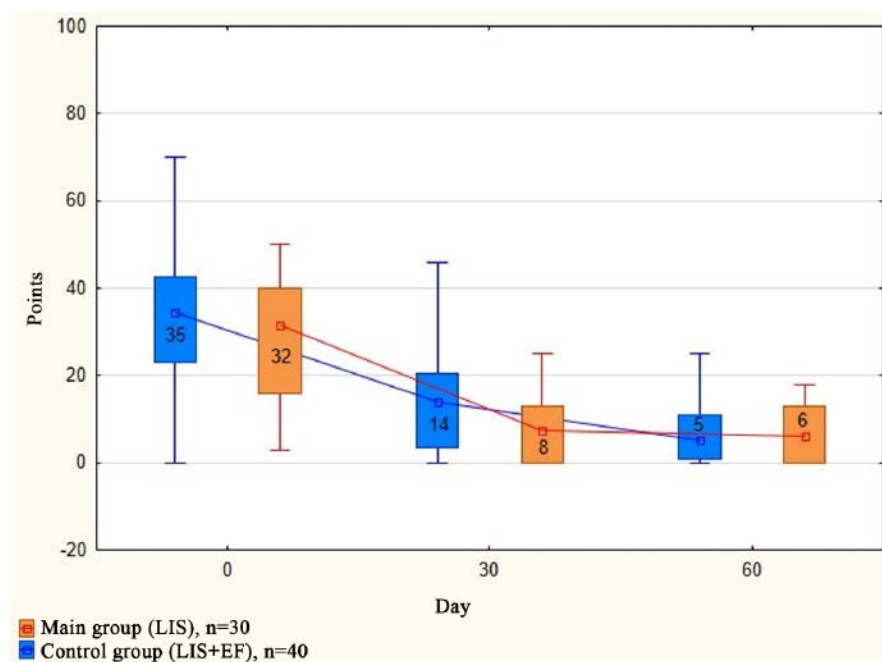


Figure 3. Quality of life according to the Hemo-Fiss scale

Table 3. Factors associated with transient anal incontinence on day 30 after surgery

Factor	OR (CI 95%)	p
Treatment method:		
LIS	1	
LIS + EF	5.4 (1.4–20.9)	0.015
Age	1.0 (1–1.09)	0.08
BMI	1.0 (0.9–1.12)	0.91
Gender		
Male	1	
Female	2.3 (0.76–7.16)	0.14
Childbirth (N)		
0	1	
1	9 (0.89–91.2)	0.06
2	3 (0.22–40.1)	0.4
3	9 (0.52–155)	0.13
Complicated childbirth		
No	1	
Yes	1.67 (0.3–9.4)	0.55

Table 4. Factors associated with transient anal incontinence on day 60 after surgery

Factor	OR (CI 95%)	p
Method of relaxation of the internal sphincter:		
LIS	1	
LIS + EF	2.3 (0.23–23.8)	0.47
Age	1.06 (0.98–1.15)	0.16
BMI	0.86 (0.66–1.13)	0.3
Gender		
Male	1	
Female	3 (0.3–30.3)	0.35
Childbirth (N)		
0	–	
1	–	–
2	–	–
3 and more	–	–
Complicated childbirth		
No	1	
Yes	11.2 (0.85–148)	0.067

point and 2 (1; 4) points ($p = 0.76$), respectively. The median duration of transient anal incontinence in the main group was 4 (3; 5) days, in the control group — 5 (2; 12) days ($p = 0.6$). It is worth noting that the phenomena of anal incontinence in accordance with the Wexner scale were caused exclusively by gas incontinence in both patients after LIS and after LIS with fissure excision.

A univariate-factor analysis of factors presumably influencing the AI on days 30 and 60 of the post-operative period was carried out (Table 3,4). Thus, the combination of lateral subcutaneous sphincterotomy with fissure excision (LIS + EF) by 5.4 (1.4–20.9) times increases the chance of AI on

day 30 after surgery, compared with its LIS only ($p = 0.015$). On day 60 of follow-up, the influence of this factor is leveled ($p = 0.47$).

When assessing the quality of life on the Hemo-Fiss scale, the groups were homogenous ($p = 0.1$). The median score in the main group (LIS) was 15 (8; 25) points and 17 (7; 35) points — in the control group (LIS + EF) (Fig. 3).

On day 15 after surgery, lesion healing was detected in 12/30 (40%) patients of the main group (LIS), and in the control group, no wound was epithelized in any patient (LIS + EF) ($p < 0.0001$) (Table 5). By day 30, the lesion had healed in 22/30 (73.3%) patients in the LIS group and only in 2/40

Table 5. Time of lesion epithelization

Day	Treatment method		<i>p</i>
	Main group (LIS) <i>n</i> = 30	Control group (LIS + EF) <i>n</i> = 40	
15	12 (40.0%)	0 (0%)	0.00001
30	22 (73.3%)	2 (5.0%)	0.00001
45	26 (87.0%)	20 (50.0%)	0.002
60	28 (93.3%)	38 (95.0%)	1

Table 6. The level of maximal pressure in the anal canal at rest on days 30 and 60 after surgery

The level of MPACR (mmHg)	Day 30			Day 60		
	LIS + EF, <i>n</i> = 40	LIS, <i>n</i> = 30	<i>p</i>	LIS + EF, <i>n</i> = 40	LIS, <i>n</i> = 30	<i>p</i>
Increased (> 112.2)	2 (5%)	5 (17%)		3 (7%)	5 (17%)	0.5
Norm (89.4–112.2)	18 (45%)	16 (53%)	0.59	15 (38%)	13 (43%)	
Decreased (< 89.4)	20 (50%)	9 (30%)		22 (55%)	12 (40%)	

(5%) patients in the LIS + EF group ($p < 0.0001$). On day 45, epithelialization of the lesion was found in 26/30 (87%) and 20/40 (50%) patients, respectively ($p = 0.003$), by day 60 — in 28/30 (93.3%) and 38/40 (95%) patients, respectively ($p = 1.0$).

Functional results

On day 30 after the surgery, a decrease in the maximal pressure in the anal canal at rest (MPACR) was revealed both in the main (LIS) and in the control group (LIS + EF), compared with the indicators obtained before the surgery ($p < 0.0001$) (Fig. 4).

The groups were comparable in MPACR on days 30 and 60 of the postoperative period in accordance with the reference values (Table 6).

The average pressure in the anal canal at rest (APACR) decreased by day 30 of postoperative period in patients in the compared groups ($p < 0.0001$) (Fig. 5). There were no differences between the groups ($p = 0.57$).

According to the studied indicator, the groups were comparable in accordance with the reference values (Table 7).

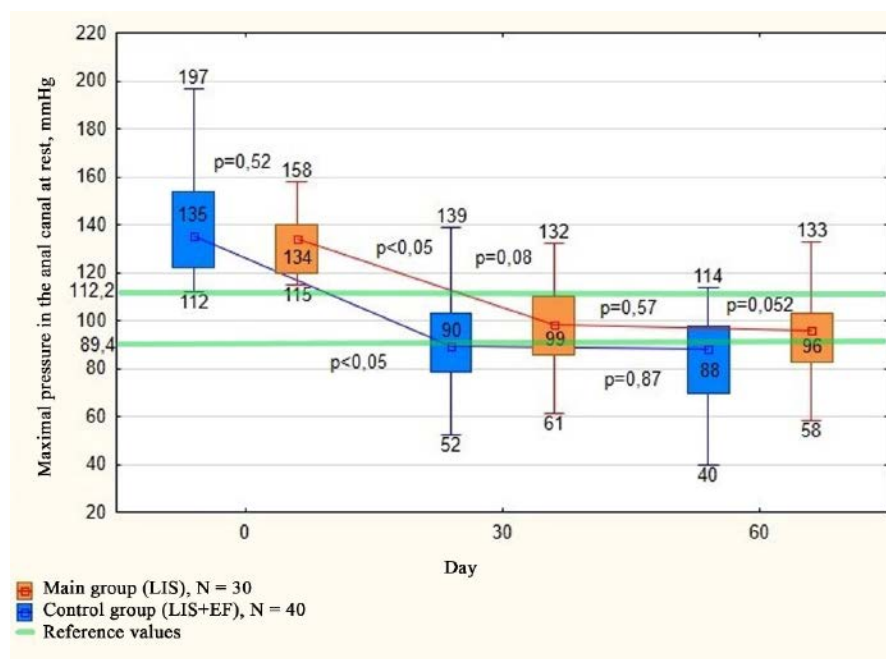
**Figure 4.** Maximal pressure in the anal canal at rest before and after surgery

Table 7. The level of average pressure in the anal canal at rest on days 30 and 60 after surgery

APACR level (mmHg)	Day 30			Day 60		
	LIS + EF, n = 40	LIS, n = 30	p	LIS + EF, n = 40	LIS, n = 30	p
Increased (> 60.4)	2 (5%)	3 (10%)	0.6	4 (10%)	3 (10%)	0.5
Norm (44.0–60.4)	21 (53%)	17 (57%)		16 (40%)	16 (53%)	
Decreased (< 44.0)	17 (42%)	10 (33%)		20 (50%)	11 (37%)	

Table 8. Spasm of the internal anal sphincter on days 30 and 60 after surgery

Spasm of the internal anal sphincter	Day 30			Day 60		
	LIS, n = 30	LIS + EF, n = 40	p	LIS, n = 30	LIS + EF, n = 40	p
Yes	6 (20%)	3 (7.5%)	0.15	5 (17%)	4 (10%)	0.48
No	24 (80%)	37 (92.5%)		25 (83%)	36 (90%)	

The spasm of the internal anal sphincter was diagnosed by increase in the level of APACR and/or MPACR relative to the reference values [5]. On day 30 after surgery, spasm persisted in 6/30 (20%) patients of the main group and in 3/40 (7.5%) patients of the control group ($p = 0.15$). By day 60, there was a decrease in the number of patients with increased internal sphincter tone in the main group to 5/30 (17%) patients, and in the control group — an increase to 4/40 (10%) patients ($p = 0.48$) (Table 8).

The groups were homogenous on days 30 and 60 of follow-up in maximal and average pressure with voluntary contraction.

A univariate analysis of factors that presumably influence the timing of lesion epithelization was carried out (Table 9,10,11,12). It is worth noting that due to the insufficient number of initial indicators, it is not possible to assess the impact of some factors.

To assess the impact of some of the alleged factors affecting epithelialization, it is necessary to continue recruiting patients into the study.

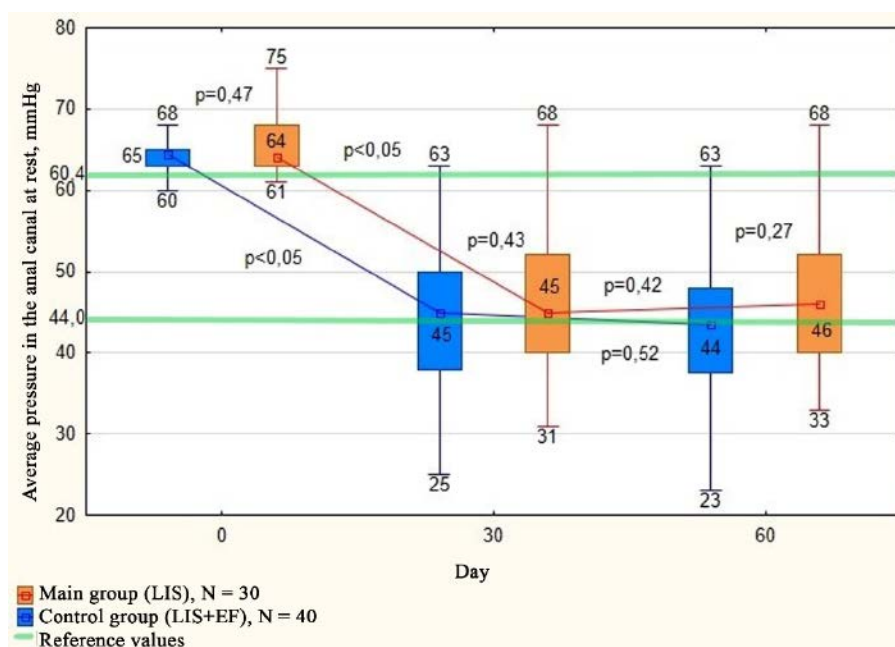
**Figure 5.** Average pressure in the anal canal at rest before surgery and in the postoperative period

Table 9. Factors presumably affecting lesion healing on day 15 after surgical treatment

Factor	OR (CI 95%)	p
Treatment method		
LIS	-	
LIS + EF	-	-
Persistent spasm of the internal sphincter:		
No	1	
Yes	1.76 (0.2–15.6)	0.61
History of the disease	0.99 (0.97–1)	0.43
Age	1.04 (0.98–1.11)	0.14
BMI	1.13 (0.97–1.3)	0.11
Gender		
Male	1	
Female	0.7 (0.2–2.5)	0.6
Sentinel pile		
No	1	
Yes	1.5 (0.35–6.3)	0.58
Fibrous polyp		
No	1	
Yes	1.92 (0.3–12)	0.48

Table 10. Factors presumably affecting lesion healing on day 30 after surgical treatment

Factor	OR (CI 95%)	p
Treatment method		
LIS	1	
LIS + EF	52 (10.2–268.3)	0.000002
Persistent spasm of the internal sphincter:		
No	1	
Yes	0.36 (0.08–1.5)	0.16
History of the disease	0.99 (0.97–1)	0.4
Age	1 (0.98–1.08)	0.21
BMI	1 (0.9–1.1)	0.87
Gender		
Male	1	
Female	1 (0.4–2.9)	0.86
Sentinel pile		
No	1	
Yes	0.5 (0.1–2.4)	0.4
Fibrous polyp		
No	1	
Yes	0.31 (0.3–3.05)	0.32

LIS with fissure excision reduces the chance of lesion healing by 52 (10.2;268.3) times on day 30 ($p < 0.0001$) and by 6.5 (1.9;22) times — on day 45 ($p = 0.003$) compared with LIS only (Table 12). Any factors affecting fissure epithelialization on days 15 and 60 were not detected (Table 9,12).

DISCUSSION

According to actual clinical guidelines, the main method of treatment of chronic anal fissure is its excision in combination with lateral internal sphincterotomy [6]. In turn, in foreign clinical practice, the fissure is not excised, but is limited exclusively to the elimination of the main point of pathogenesis — spasm of the internal sphincter [4]. At the same time, questions remain revealed

Table 11. Factors presumably influencing lesion healing on day 45 after surgical treatment

Factor	OR (CI 95%)	p
Treatment method		
LIS	1	
LIS + EF	6.5 (1.9–22)	0.003
Persistent spasm of the internal sphincter:		
No	1	
Yes	0.5 (0.1–2.6)	0.42
Anamnesis	1 (0.99–1)	0.46
Age	0.99 (0.99–1.03)	0.82
BMI	1.04 (0.94–1.15)	0.45
Gender		
Male	1	
Female	1.18 (0.44–3.2)	0.74
Sentinel tubercle		
No	1	
Yes	0.2 (0.02–2.35)	0.21
Fibrous polyp		
No	1	
Yes	1.1 (0.01–12.7)	0.9

Table 12. Factors presumably influencing lesion healing on day 60 after surgical treatment

Factor	OR (CI 95%)	p
Treatment method		
LIS	1	
LIS + EF	0.73 (0.01–5.6)	0.77
Persistent spasm of the internal sphincter:		
No	1	
Yes	2.4 (0.2–26.1)	0.47
Anamnesis	1 (0.97–1.03)	0.95
Age	0.96 (0.86–1.05)	0.37
BMI	0.98 (0.79–1.2)	0.84
Gender		
Male	1	
Female	0.94 (0.13–7.1)	0.95
Sentinel tubercle		
No	-	
Yes	-	-
Fibrous polyp		
No	1	
Yes	3.66 (0.2–67.6)	0.38

about the effect of fissure excision on the course of both the early and late postoperative period, first of all, this concerns the timing of epithelialization of the wound lesion and the severity of the pain. In the study, the intensity of pain in the early postoperative period was significantly lower in the main group (LIS). It should be noted that, unlike the control group (LIS + EF), it steadily decreased for the entire postoperative period, and did not tend to increase after the first act of defecation. Since the functional results of treatment are

comparable in both groups, most likely such an increase in the intensity of pain in the control group during the first days of the postoperative period is due to the inflammatory process in the area of the postoperative wound on the perianal skin [7]. As noted earlier, the study of the functional results of treatment showed that both types of procedures are comparable in their effect on the anal sphincter, and equally allow for the elimination of the internal sphincter spasm. However, despite this, the incidence of anal incontinence on day 30 of

the postoperative period was significantly higher if the patients underwent excision of the anal fissure — AI developed in 3/30 (10%) patients of the main group and in 15/40 (37.5%) patients of the control group ($p = 0.01$). Since by day 60 of the postoperative period, the differences between the groups disappeared, most likely, the AI is associated with factors that have a temporary effect on the anal sphincter, for example: double-leaf retractor divulsion during the anal fissure excision, temporary anal deformation after the anal fissure excision, severe pain. It will be possible to answer this question more precisely as the material accumulates in further research. According to the literature, the incidence of fissure epithelialization after lateral sphincterotomy varies from 85.8 to 99% [1,8,9,11]. However, despite a significant amount of data from various sources, the general idea of the healing time of a chronic anal fissure is quite abstract, starting from 14 days, and ending with 2 months or more [1,8,9,11]. According to our study, fissure healing was achieved on day 15 in 12/30 (40%) cases only in the LIS group, by day 30 — already in 22/30 (73.3%) cases, while in the LIS + EF group — only in 2 (5%) cases by this time ($p < 0.0001$). And only on day 60, the groups were comparable to each other in terms of the studied indicator, since the lesion healing was noted in 28/30 (93.3%) patients in the main group and in 38/40 (95%) patients in the control group ($p = 1.0$).

Thus, the rejection of fissure excision allowed to accelerate the process of epithelization of the anoderm lesion, and the only factor affecting the rate of epithelization of the anal fissure is the nature of the operation performed, which is confirmed by the data of a univariate analysis. In our opinion, performing LIS without excision makes it possible to achieve fast healing. The recruitment of patients continues, and an assessment of long-term results will be possible a year after surgical treatment.

CONCLUSION

The refusal to excise the anal fissure and performing lateral subcutaneous internal sphincterotomy only reduces the intensity of postoperative

pain, the incidence of postoperative complications and the time of epithelization of the anoderm lesion.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept of the study: *Evgeny E. Zharkov, Nikolai A. Goloktionov, Aleksey A. Ponomarenko*

Collection and processing of the material: *Nikolai A. Goloktionov, Evgeny E. Zharkov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva*

Writing of the text: *Evgeny E. Zharkov, Nikolai A. Goloktionov*

Editing: *Andrey A. Mudrov, Evgeny E. Zharkov, Aleksandr Yu. Titov*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Nikolai A. Goloktionov — Physician (coloproctology), Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; Postgraduate Student, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0001-7865-8134

Aleksandr Yu. Titov — Dr. Sci. (Med), Head of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0002-1636-8075

Aleksey A. Ponomarenko — Dr. Sci. (Med), Leading Researcher, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0001-7203-1859

Karina I. Sagidova — Postgraduate Student, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0001-7373-9103

Ekaterina Yu. Lebedeva — Clinical Resident, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0002-3590-112X

Andrey A. Mudrov — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; Docent, Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia; ORCID 0000-0002-1207-5988

Evgeny E. Zharkov — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0003-3403-9731

REFERENCES

1. Zharkov E.E. Complex treatment of chronic anal fissure. Abstract diss. cand. med. sciences. 2009; M., 113 p. (in Russ.).
2. Poletov N.N. The choice of the method of surgical treatment of patients with chronic anal fissures. Abstract diss. cand. med. sciences. 1985; M., 88 p. (in Russ.).
3. Ektov V.N. Treatment of anal fissures with lateral subcutaneous sphincterotomy. Abstract diss. cand. med. sciences. 1984; M., 157 p. (in Russ.).
4. 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](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000735)
5. Shelygin Y.A., Fomenko O.Yu., Veselov V.V., et al. Normative indicators of pressure in the anal canal with non-perfusion manometry. *Koloproctologia*. 2015;3(53):4–9. (in Russ.).
6. 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](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21)
7. Shelygin Y.A., Podmarenkova L.F., Grateful L.A., et al. The pathogenesis of pain syndrome after hemorrhoidectomy. *Koloproctologia*. 2006;2(16):3–12. (in Russ.).
8. 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). *Koloproktologia*. 2020;19(2):113–128. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128)
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](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00722.x)
10. Shelygin Yu.A., Podmarenkova L.F., Zharkov E.E., et al. Possibilities of drug relaxation of the internal sphincter in patients with chronic anal fissure. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2005;15(1):87–92. (in Russ.). doi: [10.21518/1995-1477-2021-18-2-105-110](https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-105-110)
11. Khryukin R.Yu., Zharkov E.E., Goloktionov N.A., et al. Treatment of chronic anal fissure botulinum toxin type A 40 U in comparison with lateral subcutaneous sphincterotomy (NCT03855046). *Koloproctologia*. 2022;21(1):60–70. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-62-69>



The efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in signet ring cell carcinoma of the rectum: a retrospective propensity-score matched study

Sergey S. Gordeev^{1,2}, Yana V. Belenkaya³, Zara N. Magarramova¹, Igor G. Komarov¹, Arkadiy G. Malikhov¹, Zaman Z. Mamedli¹, Ivan S. Stilidi¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Kashirskoye Shosse, 23, Moscow, 115478, Russia)

²Tyumen State Medical University (Odesskaya st., 54, Tyumen, 625023, Russia)

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Trubetskaya st., 8-2, Moscow, 119992, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate the efficacy of preoperative CRT in patients with signet ring cell carcinoma of the rectum (SRCCR). **PATIENTS AND METHODS:** a retrospective analysis of medical records from the archive of Research Institute FSBI "N.N. Blokhin Cancer Research Center" of the Ministry of Health of Russia and multicenter registry of the Russian Society of Specialists in Colorectal Cancer (RSSCC) from 2000 to 2020 was done. Patients with histologically confirmed primary SRCCR who received preoperative CRT were included in the study. A control group with rectal adenocarcinoma was created using propensity-score matching from the institutional database 1:1 taking into account sex, age, tumor size, the cT and cN clinical stage. We estimated the rate of Dworak tumor regression grade 3-4, RECIST, 5-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

RESULTS: the main and control group included 22 patients each. The study group included 11 patients (50%) with cT3 and cT4 clinical stage. Ten (45.5%) patients had cT3 clinical stage and 12 (54.5%) patients had cT4 clinical stage in the control group ($p = 0.76$). The number of patients with cN1-2 clinical stage was 17 (77.3%) and 16 (72.7%) in the study and control group, respectively ($p = 0.728$). The rate of Dworak tumor regression grade 3-4 was 40.9% in the group of patients with SRCCR and 45.5% in the group of patients with rectal adenocarcinoma ($p = 0.761$). When assessed by RECIST scale, 9 (40.9%), 12 (54.5%) and 1 (4.5%) patients with SRCCR had partial tumor response, stabilization and progression, respectively. Partial response was observed in 18 (81.8%) patients and stabilization — in 4 (18.2%) patients with rectal adenocarcinoma ($p = 0.018$). Median followup was 58.8 months. The 5-year OS was 34% in the SRCCR group and 71.3% in the group with rectal adenocarcinoma ($p = 0.024$), and the 5-year PFS was 30.2% with SRCCR and 52.2% with adenocarcinoma ($p = 0.115$).

CONCLUSIONS: CRT leads to comparable grade 3-4 tumor regression in SRCCR and rectal adenocarcinoma, but the objective response rate is lower. This histological subtype has significantly lower OS values.

KEYWORDS: colorectal cancer, signet ring cell carcinoma, chemoradiotherapy, adenocarcinoma, neoadjuvant therapy

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Gordeev S.S., Belenkaya Y.V., Magarramova Z.N., Komarov I.G., Malikhov A.G., Mamedli Z.Z., Stilidi I.S. The efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in signet ring cell carcinoma of the rectum: a retrospective propensity-score matched study. *Koloproktologia*. 2023;22(3):62-69. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-62-69>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Belenkaya Y.V., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Trubetskaya st., 8, p.2, Moscow, 119992, Russia; e-mail: yana-belenkaya@bk.ru

Received — 03.03.2023

Revised — 09.06.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

INTRODUCTION

There are many histological subtypes of colorectal cancer, each of which has its own prognostic features [1]. Signet ring cell carcinoma is a rare histological subtype of a tumor of this localization and occurs in no more than 1% of patients. SRCCR

is associated with a young age, a high degree of malignancy, a high rate of lymph node lesions, often has a proximal localization, metastasizes along the peritoneum, is usually diagnosed at late stages and has unfavorable outcomes [2,3].

In accordance with modern clinical recommendations, the use of neoadjuvant RT or CRT is

recommended for the majority of newly diagnosed rectal adenocarcinomas, since it contributes to improving local control [4,5]. Co-administration of RT and chemotherapy significantly increased the survival rate of patients with rectal cancer [6]. However, in a study by Bratland A., et al., it was shown that SRCCR has less sensitivity to non-surgical methods of treatment, compared with rectal adenocarcinoma [7]. There is little data in the scientific literature on the results of the use of preoperative RT in patients with SRCCR, which indicates the need for further study of this topic. In this study, we assessed the effectiveness of CRT in patients with SRCCR, and also tried to determine whether patients with that histological subtype of tumor received the same benefit from neoadjuvant CRT as patients with rectal adenocarcinoma.

PATIENTS AND METHODS

We used a database of medical records of patients with the code ICD-X C20 and ICD-08490/3, 8490/3.1, 84903 — from the archives of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and the multicenter registry of the RSSCC for the period from 2000 to 2020.

A retrospective analysis of medical histories was carried out. The study group included patients with the following characteristics: histologically confirmed SRCCR, absence of primary multiple malignant neoplasms (PMMN), absence of distant metastases (M0), CRT at stage 1, stage II-III. Patients with mucosal adenocarcinomas with a signet ring cell component were excluded from the study, as well as patients from the RSSCC registry whose follow-up period was less than 1 year.

A control group of patients with rectal adenocarcinoma was selected from a prospectively maintained database using propensity-score matching 1:1 in order to minimize systematic errors and ensure maximum comparability of patients. Patients from the study and control groups were selected based on multivariate analysis using logistic regression with the inclusion of the following parameters in the model: gender, age, tumor size, cT, cN. An error of 3% in the values of the risk ratio (RR) was allowed for comparison.

Staging was performed using CT of the thoracic and abdominal cavities with intravenous contrast, MRI of the pelvis. All patients underwent 3D conformal RT with a single focal dose (SFD) of 2 Gr to a total focal dose (TFD) of 50–52 Gr against the background of chemotherapy with capecitabine 825 mg/m² 2 times a day orally on the days of RT. Surgical treatment was performed in accordance with the principles of total mesorectumectomy. The inferior mesenteric artery was ligated at the level of departure from the aorta or directly below the level of departure of the left colon artery.

In both groups, we assessed the rate of achieving therapeutic pathomorphosis of the 3rd-4th grade on the Dworak scale, RECIST, five-year OS and DFS. Statistical data processing was carried out in the IBM SPSS Statistics 23 program. We calculated the reliability of differences between categorical variables using chi-square-test. The Kaplan-Mayer method was used to evaluate OS and DFS. Differences in survival were assessed by log-rank-test. OS was evaluated from the moment of diagnosis until the onset of death. DFS was defined as the time interval between the date of diagnosis and the date of death or before the disease progressed.

RESULTS

In the archives of the Blokhin NMRC of Oncology and the RSSCC registry, at the created request were identified 214 medical records, 45 of which were excluded because they were records regarding the revision of histological specimens from other institutions, 4 more were excluded because they corresponded to metastases of gastric signet ring cell carcinoma into pararectal tissue, 20 cases corresponded to mucosal adenocarcinoma with a signet ring cell component, 26 patients did not receive inpatient treatment, in 17 cases the medical records were not found in the archive, 7 records were incomplete or less than 6 months old. The analysis included data of 95 patients, but 46 more records were excluded from them due to the localization of the tumor in the colon, in 27 cases no CRT was performed. As a result, 22 patients with SRCCR were included in the study. For the period of 2000–2020, 251 records of patients with rectal

adenocarcinoma treated with CRT were identified in the clinic prospectively maintained patient database, from which 229 patients were screened out after propensity-score matching (Fig. 1).

The study and control groups included 22 patients each. Each group consisted of 5 (22.7%) females and 17 (77.3%) males, with 19 (86.4%) patients under the age of 70 and 3 (13.6%) patients older than 70 years ($p > 0.99$).

The tumor sizes in the study group were 0–5 cm in 3 patients, 5–10 cm in 16 patients and 10–15 cm in 3 patients (13.6%, 72.7% and 13.6%, respectively). In the control group, 5 (22.7%) patients had a tumor size of 0–5 cm, 15 (68.2%) patients — 5–10 cm, and 2 (9.1%) patients — 10–15 cm ($p = 0.693$). In the study group there were 11 (50%) patients with clinical stages of cT3 and cT4. In the control group, 10 (45.5%) patients had the clinical stage of cT3, 12 (54.5%) had cT4 ($p = 0.763$). The number of patients with stage cN0 was 5 (22.7%) and 6 (27.3%) in the study and control groups, respectively. There were 17 (77.3%) and 16 (72.7%) patients with clinical stages of cN1-2 in the study and control groups, respectively ($p = 0.728$). The general characteristics of both groups are presented in Table 1.

It follows from Table 1 that there were no significant differences between the patients from the

study and control groups in the main characteristics that could affect the treatment and prognosis of the disease.

The rate of achieving pathomorphosis of the 3rd-4th grade in the group of patients with SRCCR (Table 2) was 40.9%, in the group of patients with rectal adenocarcinoma — 45.5% ($p = 0.761$). The rate of achieving therapeutic pathomorphosis of the 4th grade was 9.1% in the study group and 13.6% in the control group ($p > 0.99$).

An additional tool for assessing the effect of preoperative treatment was the RECIST scale. It follows from Table 3 that the distribution of the grades of response to neoadjuvant CRT significantly differed in the groups of SRCCR and rectal adenocarcinoma ($p = 0.018$). With SRCCR in 9 (40.9%) patients, 12 (54.5%) and 1 (4.5%) patients had partial tumor regression, stabilization and progression, respectively. In rectal adenocarcinoma, partial regression was observed in 18 (81.8%) patients, and stabilization was observed in 4 (18.2%).

7–12 weeks after the end of CRT, all patients underwent surgery with a resection volume of R0. It is worth noting that in the SRCCR group, 10 (45.5%) patients underwent sphincter-preserving surgeries and 12 (54.5%) underwent abdominal-perineal extirpation (APE). In the group of rectal

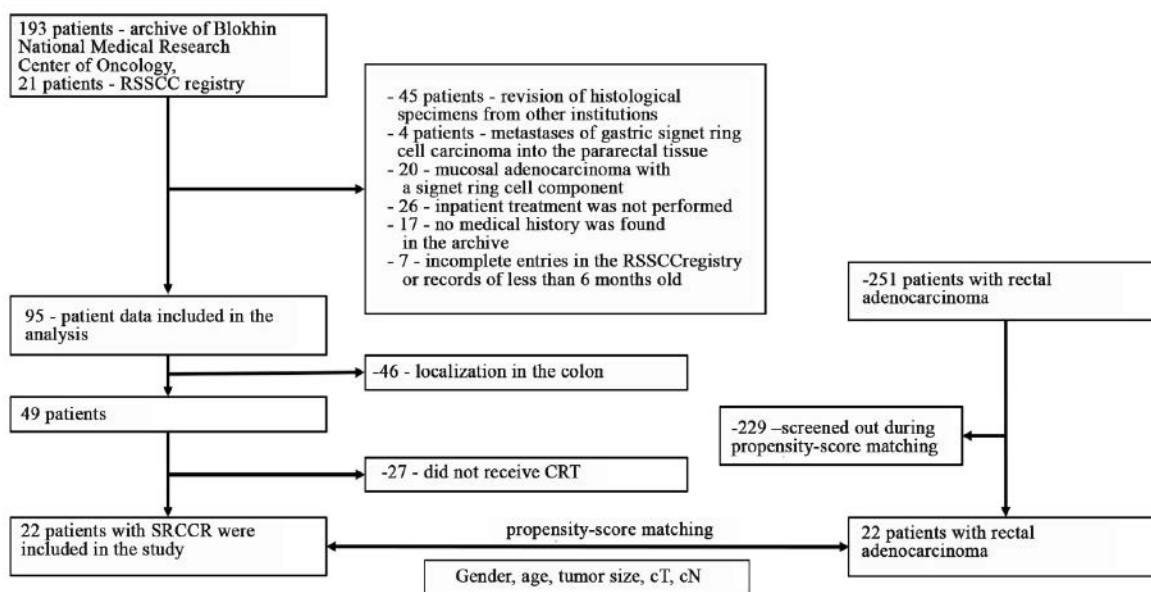


Figure 1. Block diagram of the selection of medical records of patients for research

Table 1. Comparative characteristics of patients

Category	Study group (SRCCR) N = 22 (100%)		Control group (Rectal adenocarcinoma) N = 22 (100%)		P
	N	%	N	%	
Number of patients	22	100	22	100	1.00
Gender					
Female	5	22.7	5	22.7	1.00
Male	17	77.3	17	77.3	
Age					
< 70 years	19	86.4	19	86.4	1.00
> 70 years	3	13.6	3	13.6	
Tumor size					
0–5 cm	3	13.6	5	22.7	0.693
5–10 cm	16	72.7	15	68.2	
10–15 cm	3	13.6	2	9.1	
Stage T					
cT3	11	50.0	10	45.5	0.763
cT4	11	50.0	12	54.5	
Stage N					
cN0	5	22.7	6	27.3	0.728
cN1, cN2	17	77.3	16	72.7	

Table 2. Comparative characteristics of Dworak tumor regression grade

Tumor regression grade (Dworak)	Study group (SRCCR) N = 22 (100%)	Control group (rectal adenocarcinoma) N = 22 (100%)	P
0	3 (13.6%)	0 (0%)	0.1
1	6 (27.3%)	2 (9.1%)	
2	4 (18.2%)	10 (45.5%)	
3	7 (31.8%)	7 (31.8%)	
4	2 (9.1%)	3 (13.6%)	

Table 3. Assessment of the efficacy of neoadjuvant CRT according to the RECIST scale

Grade	Study group (SRCCR) N = 22 (100%)	Control group (rectal adenocarcinoma) N = 22 (100%)	P
Partial regression (> 30%)	9 (40.9%)	18 (81.8%)	0.018
Stabilization	12 (54.5%)	4 (18.2%)	
Progression	1 (4.5%)	0 (0%)	

adenocarcinoma, sphincter-preserving surgeries were performed in 19 (86.4%) patients, and APE — in 3 (13.6%) patients ($p = 0.004$).

The median follow-up was 58.8 months. During this time, recurrences developed in 3 (13.6%) patients in the study group, in 1 (4.5%) patient — in the control group ($p = 0.294$). Metastases during this time appeared in 11 (50.0%) patients in the study group and in 6 (27.3%) patients — in the control group ($p = 0.122$).

Five-year OS was 34% in the SRCCR group and 71.3% in the rectal adenocarcinoma group ($p = 0.024$) (Fig. 2); and five-year DFS was 30.2% in the SRCCR

group and 52.2% in the rectal adenocarcinoma group ($p = 0.115$) (Fig. 3).

DISCUSSION

There were no significant differences in the sensitivity of SRCCR and adenocarcinoma to CRT ($p = 0.761$): the rate of therapeutic pathomorphosis of grades 3–4 on the Dworak scale was 40.9% in the group of patients with SRCCR and 45.5% — with adenocarcinoma. The rate of achieving therapeutic pathomorphosis of grade 4 was 9.1% in

the study group and 13.6% in the control group ($p > 0.99$).

At the same time, according to the RECIST criteria a partial response was significantly more often achieved in adenocarcinoma group — in 81.8% of patients compared with 40.9% in SRCCR group. In adenocarcinoma, other authors had similar partial response rates [8,9]. This may be important when making decisions about the tactics of treatment of such patients. We are less likely to expect tumor regression after CRT for SRCCR and, accordingly, the administration of this treatment in order to increase resectability may be less justified. Excellent data were obtained in the study by Attia A.M., et al.: out of 18 patients with SRCCR after neoadjuvant CRT, therapeutic pathomorphosis of grades 3–4 (as per Dworak scale) was achieved in all of them, while out of 177 patients with a tumor without a signet ring cell component — in only 59.9% ($p < 0.0001$) [10]. According to a study by Bratland A. et al., out of 6 analyzed patients with SRCCR, 3 patients had complete disappearance of tumor cells after neoadjuvant CRT, and 3 patients retained residual tumor infiltration into the intestinal wall, mesorectum and adjacent

pelvic structures [7]. In a study by Zhou Y., et al., the response to preoperative CRT was studied in 7 patients with SRCCR: 4 of them had TRG1 grade of tumor regression according to Mandard A.M., 2 had TRG2, 1 patient had a partial response, 1 had a poor response [11].

In our study, the five-year OS with SRCCR was 34%, while with rectal adenocarcinoma — 71.3%. Similar data were obtained in a meta-analysis by Fad M.G., et al.: the five-year OS with SRCCR was lower than with rectal adenocarcinoma (HR 2.54; 95% CI 1.98–3.27; $p < 0.001$) [1]. In a study by Nick Hugen et al., five-year OS was 19.5% with SRCCR and 58.5% with rectal adenocarcinoma [12]. San-Gang Wu., et al. in their work revealed that the five-year OS with SRCCR was 39.0% [13], which is comparable with our results. Such an unfavorable prognosis for SRCCR may be associated with a more frequent early development of metastases in patients with this histological subtype in comparison with rectal adenocarcinoma. It has been suggested that the reason for this pattern lies in the fact that with SRCCR there is a reduced expression of E-cadherin and catenin involved in intercellular adhesion and, accordingly, being suppressors

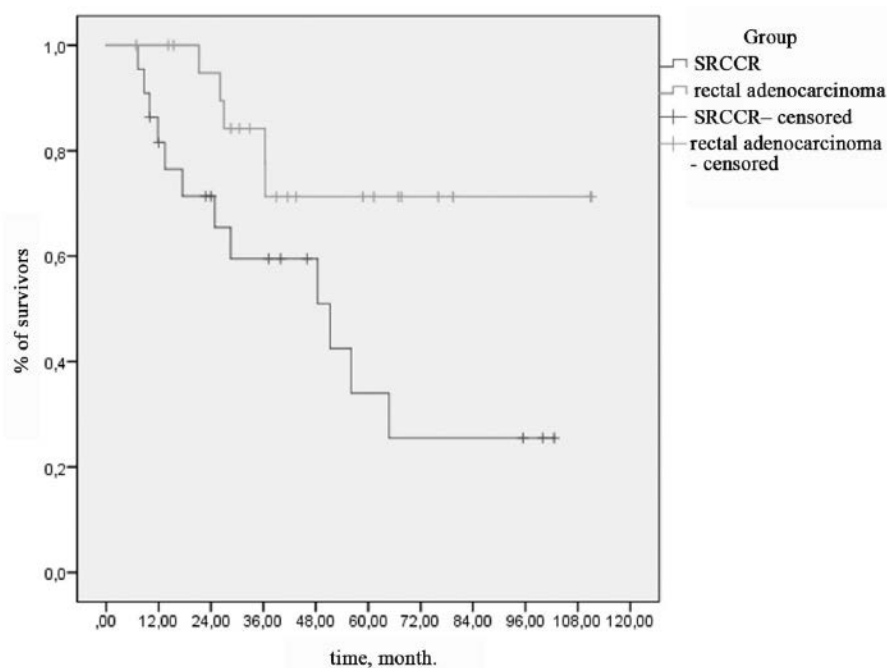


Figure 2. Kaplan-Meier overall survival (OS) curves. The blue line indicates the study group (SRCCR), the green line indicates the control group (adenocarcinoma).

of tumor invasion [14–16]. Perhaps, in order to increase OS and DFS with SRCCR, it is worth considering the intensification of neoadjuvant effects on the tumor, since in the study by Mammadli Z.Z., et al., it was shown that when induction and consolidating chemotherapy were added to CRT, a complete morphological response was significantly more often recorded ($p = 0.021$) [17].

The advantage is that our study is one of the few in which a comparative assessment of the long-term results of treatment of patients with SRCCR in comparison with rectal adenocarcinoma was carried out. We were able to select a group of patients with a similar initial clinical picture of diseases that differ only in histological structure.

Our study has some disadvantages. Despite the fact that the incidence of SRCCR is extremely low, there is still insufficient data of 22 patients with SRCCR for an objective assessment. In order to get more information about the correlation between the response to preoperative CRT and the histological subtype of the tumor, it is necessary to analyze the results of a larger number of patients. In addition, it should be taken into account that our study contains information for 20 years of

follow-up, and patients who received treatment in later years could have a better prognosis due to the continuous improvement of medical equipment and advances in drug therapy.

CONCLUSION

Based on the results of the study, important data were obtained on the effectiveness of neoadjuvant CRT in patients with SRCCR. Despite the absence of significant differences in the response to preoperative RT, in the SRCCR group, OS and DFS were lower than in the adenocarcinoma group due to early metastasis. The obtained results can be used in the future when planning treatment tactics for patients with this subtype of rectal tumor. However, it is advisable to further accumulate material within a multicenter registry to form a more representative sample.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Ivan S. Stilidi, Sergey S. Gordeev, Yana V. Belenkaya, Zaman Z. Mamedli*

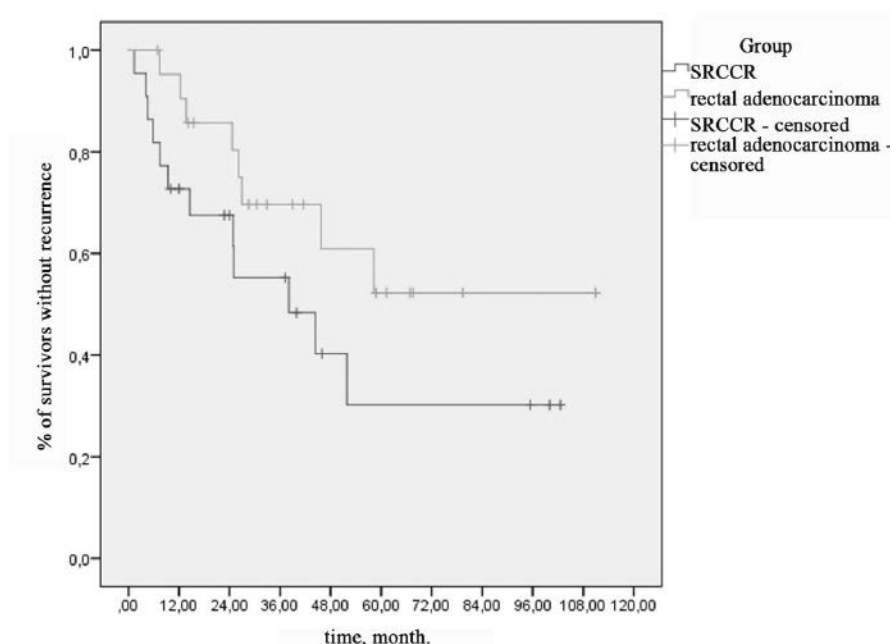


Figure 3. Kaplan-Meier disease-free survival (DFS) curves. The blue line indicates the study group (SRCCR), the green line indicates the control group (adenocarcinoma of the rectum)

Collection and processing of the material: *Sergey S. Gordeev, Yana V. Belenkaya, Zaman Z. Mamedli, Igor G. Komarov*

Statistical processing: *Sergey S. Gordeev, Yana V. Belenkaya*

Writing of the text: *Sergey S. Gordeev, Yana V. Belenkaya*

Editing: *Arkadiy G. Malikhov, Zara N. Magarramova*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey S. Gordeev — MD, PhD, Leading Researcher, Department of Oncology of Surgical Methods of Treatment № 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Docent of Department of Oncology of Tyumen State Medical University; ORCID 0000-0002-9303-8379

Yana V. Belenkaya — a student, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Zara N. Magarramova — Resident, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Igor G. Komarov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Surgery Department of Tumor Diagnostics № 2, N.N. Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Arkadiy G. Malikhov — PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Oncology of Surgical Methods of Treatment № 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Zaman Z. Mamedli — MD, PhD, DSc, Head of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; ORCID 0000-0002-9289-1247

Ivan S. Stilidi — Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, DSc, Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

REFERENCES

1. Fadel MG, Malietzis G, Constantinides V, et al. Clinicopathological factors and survival outcomes of signet-ring cell and mucinous carcinoma versus adenocarcinoma of the colon and rectum: a systematic review and meta-analysis. *Discov Oncol.* 2021;12(1):5.
2. An Y, Zhou J, Lin G, et al. Clinicopathological and Molecular Characteristics of Colorectal Signet Ring Cell Carcinoma: A Review. *Pathol Oncol Res.* 2021;27:1609859.
3. Weng MT, Chao KH, Tung CC, et al. Characteristics of primary signet ring cell carcinoma of colon and rectum: a case control study. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):173.
4. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(10):1139–1167.
5. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv263.
6. Gasanli T.V., Mamedli Z.Z., Tataev I.S. Current therapeutic approaches to locally advanced rectal cancer. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2022;12(2):55–59. (In Russ.)
7. Bratland A, Vetthus T, Groholt KK, et al. Preoperative radiotherapy in rectal signet-ring cell carcinoma — magnetic resonance imaging and treatment outcome: Report of six cases. *Acta Oncol.* 2010;49(1):42–9.
8. Dudaev Z.A., Khudoerov D.K., Mamedli Z.Z., et al. “Watch and wait” strategy (active dynamic follow-up) in the management of rectal cancer patients with a complete clinical response. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2022;12(1):35–40. (In Russ.)
9. Dudaev Z.A., Khudoerov D.K., Mamedli Z.Z., et al. Short-term and long-term treatment outcomes in patients with lower and middle rectal cancer with complete clinical and pathomorphological response after comprehensive treatment. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2022;12(1):41–48. (In Russ.)
10. Attia AM, Farrag A, Attia NM, et al. Signet ring cell component predicts the response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. Long interim results of a single institution experience. *Am J Cancer Res.* 2022;12(3):1156–1168.
11. Zhou Y, Li Q, Mao Y. Rectal Signet Ring Cell Carcinoma: Post-Chemoradiotherapy Evaluation by MRI and Corresponding to Pathology. *Front Surg.* 2022;9:841645.
12. Hugen N, Verhoeven RH, Lemmens VE, et al. Colorectal signet-ring cell carcinoma: benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor.

Int J Cancer. 2015;136(2):333–9.

13. Wu SG, Zhang WW, Sun JY, et al. Preoperative radiotherapy improves survival in rectal signet-ring cell carcinoma—a population-based study. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):141.

14. Nigam AK, Savage FJ, Boulos PB, et al. Loss of cell-cell and cell-matrix adhesion molecules in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1993;68(3):507–14.

15. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric

carcinomas. *Cancer Res*. 1994;54(14):3845–52.

16. Shino Y, Watanabe A, Yamada Y, et al. Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical E-cadherin expression in human gastric carcinomas. *Cancer*. 1995;76(11):2193–201.

17. Mamedli Z.Z., Polynovskiy A.V., Kuzmichev D.V., et al. Intensification of neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2021;11(2):19–28. (In Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-70-74>



Сравнительный анализ эффективности лечения транссфинктерных свищей заднего прохода различными методами

Денисенко Э.В.¹, Денисенко В.Л.^{1,2}, Гаин Ю.М.³, Цыплаков К.Г.¹, Коробов Г.Д.²

¹УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» (ул. Некрасова, д. 10, г. Витебск, 210001, Республика Беларусь)

²УО «Витебский государственный медицинский университет» (пр-т Фрунзе, д. 27, г. Витебск, 210009, Республика Беларусь)

³ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, г. Минск, 220013, Республика Беларусь)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: изучить отдаленные результаты использования лазерной технологии в хирургическом лечении свищей заднего прохода по сравнению с традиционными методами (иссечение свища с последующим проведением лигатуры, иссечение свища с последующим восстановлением сфинктера).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведено одноцентровое ретроспективное исследование, критерием включения пациентов являлось наличие у пациентов транссфинктерных свищей заднего прохода. Количество пациентов — 150 (первая группа — 50 пациентов, вторая группа — 50 пациентов, третья группа — 50 пациентов). Пациентам производили 3 варианта оперативного вмешательства. В 1 (основной) группе выполняли лечение свища с помощью лазерной технологии, во 2 группе — иссечение свища с последующим проведением лигатуры, в 3 группе — иссечение свища с последующим ушиванием сфинктера. Проведен анализ компонент показателей качества жизни (по школе SF-36), а также различий по частоте рецидивов на 180 суток после проведенной операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ: установлено, что частота рецидивов при использовании лазерной технологии достоверно не увеличивается по сравнению с контрольными группами ($p = 0,5$). В основной группе спустя 6 месяцев после операции выявлены более высокие показатели компоненты физического здоровья (PH) ($F = 11260,72$, $p = 0,001$), а также психического здоровья (MH) ($F = 10459,6$, $p = 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: лечение свищей заднего прохода с помощью лазерных технологий не увеличивает частоту рецидивов и улучшает качество жизни пациентов по сравнению с традиционными методами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: свищи прямой кишки, лазерное лечение, хирургическое лечение, кластерный анализ, дисперсионный анализ

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Денисенко Э.В., Денисенко В.Л., Гаин Ю.М., Цыплаков К.Г., Коробов Г.Д. Сравнительный анализ эффективности лечения транссфинктерных свищей заднего прохода различными методами. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 3, с. 70–74. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-70-74>

Comparative analysis of the effectiveness of the treatment of transsphincter anal fistulas by various methods

Eduard V. Denisenko¹, Valery L. Denisenko^{1,2}, Yury M. Gain³,
Konstantin G. Tsyplakov¹, Gennady D. Korobov²

¹ME "Vitebsk Regional Clinical Specialized Center" (Nekrasova st., 10, Vitebsk, 210001, Republic of Belarus)

²Vitebsk State Medical University (27, Frunze Ave., Vitebsk, 210009, Republic of Belarus)

³GUO "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education" (P. Brovki st., 3, bld. 3, Minsk, 220013, Republic of Belarus)

ABSTRACT

AIM: to assess the effectiveness late results of laser technologies in the treatment of anal fistulas compared with traditional methods (excision of the fistula followed by ligature, excision of the fistula followed by restoration of the sphincter).

PATIENTS AND METHODS: a single-center retrospective study included 150 patients. Patients underwent 3 variants of surgical intervention. In the first group (50 patients), the fistula was treated with laser technology. In the 2nd group (50 patients), the fistula was excised followed by seton, in the 3rd group (50 patients), the fistula was excised followed by sphincteroplasty. Quality of life (according to the SF-36 school), as well as differences in the proportion of relapses on the 180th day after the surgery was carried out.

RESULTS: it was revealed that higher indicators of the components of physical health (PH) ($F = 11260.72$ $p < 0.001$), as well as mental health (MN) ($F = 10459.6$ $p < 0.001$) were detected in the group of patients treated with laser technology. The calculation of significant differences in the observation groups showed that with the number of observations more than the specified one, it is possible to state a decrease in the number of relapses with the laser treatment method by 2.2 times compared with traditional methods.

CONCLUSION: laser technology for anal fistulas is a progressive method that provides a significant reduce of recurrence rate, as well as improving the quality of life of patients in late postoperative period.

KEYWORDS: rectal fistulas, laser treatment, surgical treatment, cluster analysis, analysis of variance

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare no conflicts of interest

FOR CITATION: Denisenko E.V., Denisenko V.L., Gain Yu.M., Tsyplakov K.G., Korobov G.D. Comparative analysis of the effectiveness of the treatment of transsphincter anal fistulas by various methods. *Koloproktologia*. 2023;22(3):70–74. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-70-74>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Денисенко Валерий Ларионович, УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», ул. Некрасова, д. 10, Витебск, 210001, Республика Беларусь, тел.: +375212332247; e-mail: vl_denisenko@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Denisenko V.L., Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Nekrasova st., 10, Vitebsk, 210001, Republic of Belarus; tel.: +375212332247; e-mail: vl_denisenko@mail.ru

Дата поступления — 14.12.2022

Received — 14.12.2022

После доработки — 09.06.2023

Revised — 09.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения свищей прямой кишки остается значимой в современной колопроктологии. Частота встречаемости свищей прямой кишки, в среднем, составляет от 8 до 23 случаев на 100000 населения [1,2]. Наиболее часто патология встречается у лиц трудоспособного возраста [3]. Среди пациентов, госпитализированных в колопроктологические отделения, частота встречаемости свищей прямой кишки составляет от 15 до 45% [4]. В настоящее время разработано и используется более 150 различных способов хирургического лечения сложных чрес- и экстрасфинктерных свищей [5–7]. Это говорит о нерешенности проблемы лечения данной патологии и необходимости дальнейшего поиска эффективных малоинвазивных методов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить в отдаленном послеоперационном периоде эффективность использования лазерных технологий в лечении трансфинктерных свищей заднего прохода по сравнению с традиционными методами (иссечение свища с последующим проведением лигатуры, иссечение свища с последующим восстановлением сфинктера).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, критерием включения пациентов являлось

наличие трансфинктерных свищей заднего прохода, с вовлечением поверхностной и глубокой порций наружного сфинктера.

Критериями исключения были: трансфинктерные свищи с вовлечением подкожной порции наружного сфинктера, наличие у пациентов свищей, вызванных болезнью Крона и язвенным колитом, наличие у пациентов свищей, по поводу которых уже проводилось оперативное вмешательство, наличие у пациентов свищей с грубыми рубцовыми изменениями, наличие недостаточности анального сфинктера более 1 балла по шкале Векснера.

В исследование включено 150 пациентов. В первую группу вошли 50 пациентов, которым было выполнено лечение свища с помощью лазерной технологии. Операцию проводили под эпидуральной анестезией. После идентификации свищевого хода и его кюретажа осуществляли ушивание внутреннего свищевого отверстия. Через наружное отверстие до внутреннего отверстия вводили радиальный лазерный световод и производили термооблитерацию свища (длина волны — 1560 нм, мощность — 10 Вт) путем прохождения световодом в наружном направлении со скоростью 1 мм/с.

Во вторую группу вошли 50 пациентов, которым выполняли иссечение свища с последующим проведением лигатуры.

В третью группу вошли 50 пациентов, которым производили иссечение свища с последующим ушиванием наружного сфинктера.

Степень вовлечения сфинктера представлена в таблице 1.

Различий по топографии свища между группами не выявлено ($\chi^2 = 1,24$; $p = 0,54$).

Таблица 1. Степень вовлечения сфинктера у пациентов в исследуемых группах
Table 1. The degree of involvement of the sphincter in patients in the study groups

Вид свища	Группа	1 группа	2 группа	3 группа
Пациенты с вовлечением поверхностной порции сфинктера (%)		38 (76,0%)	33 (66,0%)	35 (70,0%)
Пациенты с вовлечением глубокой порции наружного сфинктера (%)		12 (24,0%)	17 (34,0%)	15 (30,0%)

Таблица 2. Уровень физического и психического компонентов здоровья у пациентов до операции
Table 2. The level of physical and mental components of health in patients before surgery

Показатели качества жизни	Группа	1 группа	2 группа	3 группа
Физический компонент здоровья (РН)		32,8	33,5	33,4
Психический компонент здоровья (МН)		29,8	28,1	27,5

Таблица 3. Уровень физического и психического компонентов здоровья у пациентов на 180 сутки после операции
Table 3. The level of physical and mental components of health in patients on the 180th day after surgery

Показатели качества жизни	Группа	1 группа	2 группа	3 группа
Физический компонент здоровья (РН)		54,55	41,82	42,58
Психический компонент здоровья (МН)		58,12	45,83	43,76

Средний возраст в первой группе — $30,2 \pm 1,3$ лет, средний возраст во второй группе — $30,3 \pm 1,3$ лет, средний возраст в третьей группе — $30,1 \pm 1,2$ лет. Статистически значимых различий по возрасту среди групп сравнения не наблюдалось ($p = 0,473$). Процентное соотношение мужчин и женщин во всех группах сравнения было примерно одинаковым (73,6% и 26,4%) во всех изученных группах ($p = 0,856$).

В качестве критериев эффективности приняты частота рецидивов свища, качество жизни по шкале SF-36 с последующим анализом ее компонент и оценка функции держания кишечного содержимого. Статистическая обработка данных производилась с помощью программы STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ частоты рецидивов в группах на 180 сутки после операции. В 1 группе рецидивы имели место у 3 (6,0%) пациентов, во 2 группе — у 6 (12,0%), а в 3 группе — у 7 (14,0%).

Сравнительное изучение частоты рецидивов после лечения различными методами (восстановление сфинктера, проведение лигатуры, лазерный способ), проведенное с помощью анализа сопряженности по 4-м полям по критерию χ^2 Пирсона, не установило статистически значимых различий между указанными группами. Проведен сравнительный дисперсионный анализ компонент показателей качества здоровья пациентов до операции. Оценивались уровни физического

(РН) и психического здоровья (МН) пациентов. Результаты оценки физического и психического здоровья пациентов до операции представлены в таблице 2.

В ходе анализа выявлено, что в анализируемых группах пациентов показатели психического и физического здоровья статистически значимо не отличались ($F = 2,95$, $p = 0,06$ и $F = 3,21$, $p = 0,93$, соответственно). Проведен сравнительный дисперсионный анализ компонент показателей качества здоровья пациентов на 180 сутки после операции. Оценивались уровни физического (РН) и психического здоровья (МН) пациентов. Результаты оценки физического и психического здоровья пациентов на 180 сутки после операции представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ компонент SF-36 в группах наблюдения проводился с помощью дисперсионного анализа с повторными наблюдениями до операции и на 180 сутки послеоперационного периода. Расчеты проводились с помощью сигма-ограниченной модели и декомпозиции VI типа. При этом уровень РН на 180 сутки после операции в 1 группе выше, в среднем, на 21,7 (ДИ₀₉₅ 22,9 ÷ 20,5, $p = 0,0001$), во 2 группе выше, в среднем, на 8,3 (ДИ₀₉₅ 9,5 ÷ 7,1, $p = 0,0001$), а в 3 группе выше, в среднем, на 9,2 (ДИ₀₉₅ 10,4 ÷ 8,0, $p = 0,0001$). При этом уровень МН на 180 сутки после операции в 1 группе выше, в среднем, на 28,4 (ДИ₀₉₅ 29,7 ÷ 27,0, $p = 0,0001$), во 2 группе выше, в среднем, на 17,7 (ДИ₀₉₅ 19,1 ÷ 16,4, $p = 0,0001$), а в 3 группе выше, в среднем, на 16,3 (ДИ₀₉₅ 17,6 ÷ 14,9, $p = 0,0001$).

Проведен однофакторный дисперсионный анализ по Пирсону на трех уровнях (лазер, лигатура,

восстановление сфинктера). В ходе анализа выявлено, что более высокие показатели компоненты физического здоровья (PH) выявлены в 1 группе пациентов, $F = 11260,72$, $p = 0,001$. Следует отметить, что различия в средних значениях в компоненте физического здоровья (PH) во 2 и 3 группах не установлены (наименьшая значимая разность Фишера $p = 0,440$). Аналогичным образом были проанализированы и показатели компоненты психического здоровья (MH). Показатель психического здоровья пациентов так же был самым высоким в 1 группе, $F = 10459,6$, $p = 0,001$. При анализе функции держания кишечного содержимого на 180 суток установлено, что в 1 группе пациентов нарушений не наблюдалось. Во 2 группе нарушение функции наблюдалось у 2 пациентов, при анкетировании — 6 баллов и 4 балла по шкале Векснера. В 3 группе нарушение функции сфинктера наблюдалось у 1 пациента, при анкетировании — 3 балла по шкале Векснера.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема лечения свищей заднего прохода остается нерешенной до настоящего времени. Радикальные способы лечения данной патологии дают большое количество осложнений и рецидивов. Это послужило причиной поиска новых, менее инвазивных способов лечения данной патологии, к которым относятся лазерные технологии. Данный способ лечения показывает высокий уровень качества жизни пациентов как за счет физического, так и психического компонентов здоровья. Установлено, что по сравнению с традиционными методами лечения свищей достоверно повышается физический компонент здоровья. Это может быть связано с меньшим количеством рецидивов при использовании лазерных технологий. Также использование лазера подразумевает отсутствие повреждения сфинктера, что сводит к минимуму травматичность вмешательства и, следовательно, уменьшает риск анальной инконтиненции, что так же положительно сказывается на физическом компоненте здоровья пациентов. Высокий уровень психического компонента здоровья может быть связан с малоинвазивностью вмешательства. При этом в послеоперационном периоде на раннем этапе у пациентов болевой синдром выражен незначительно. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдается хороший косметический эффект (грубый послеоперационный рубец не образуется). Все это позволяет считать лазерный способ лечения свищей заднего прохода эффективной альтернативой традиционным методам лечения данной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение свищей заднего прохода с помощью лазерной технологии не приводит к увеличению частоты рецидивов, позволяет повысить физический и психический компоненты здоровья и улучшить качество жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с традиционными методами.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Денисенко Э.В., Денисенко В.Л.

Сбор и обработка материала: Денисенко Э.В., Денисенко В.Л., Гаин Ю.М.

Статистическая обработка: Коробов Г.Д.

Выполнение операций: Цыплаков К.Г.

Написание текста: Денисенко Э.В., Денисенко В.Л., Гаин Ю.М.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept of the study: Eduard V. Denisenko, Valery L. Denisenko

Collection and processing of the material: Eduard V. Denisenko, Valery L. Denisenko, Yury M. Gain

Statistical processing of materials: Gennady D. Korobov

Performing an operation: Konstantin G. Tsyplakov

Writing of the text: Eduard V. Denisenko, Valery L. Denisenko, Yury M. Gain

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Денисенко Эдуард Валерьевич — хирург УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр».

Денисенко Валерий Ларионович — д.м.н., профессор кафедры общей хирургии УО «Витебский государственный медицинский университет», главный врач УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр».

Гаин Юрий Михайлович — д.м.н., профессор кафедры неотложной хирургии, проректор по научной работе ГУО «Белорусская академия последипломного образования врачей».

Цыплаков Константин Геннадьевич — заведующий отделения колопроктологии УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр».

Коробов Геннадий Дмитриевич — к.м.н., доцент учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения.

INFORMATION ABOUT AUTHORS (ORCID)

Eduard V. Denisenko — surgeon of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center.

Valery L. Denisenko — MD, Professor of the Department of General Surgery of the Vitebsk State Medical

University, Chief Physician of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center.

Yuri M. Gain — MD, Professor of the Department of Emergency Surgery, Vice-Rector for Scientific Work of the Belarusian Academy of Postgraduate Education of Doctors.

Konstantin G. Tsyplakov — Head of the Department of Coloproctology of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center.

Gennady D. Korobov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the training center for Practical training and Simulation training.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шельгин Ю.А., ред. Клинические рекомендации. Колопроктология. Москва, РФ: ГЭОТАР Медиа; 2015. 528 с.
2. Помазкин В.И., Мансуров Ю.В. Лечение экстрасфинктерных параректальных свищей, сочетающихся с недостаточностью анального сфинктера. *Актуальные вопросы колопроктологии*. 2007; с. 91–92.
3. Шаламов В.И. и соавт. Опыт лечения экстрасфинктерных прямокишечных свищей. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2012;13(4):531–532.
4. Anan M, et al. Fistulotomy with or without marsupialisation of wound edges in treatment of simple anal fistula: a randomised

controlled trial. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2019;101(7):472–478.

5. Alfonso L, Carr S. Fistula In Ano. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2021; Bookshelf ID: NBK557517

6. Jimenez M, Mandava N. Anorectal Fistula. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2021; Bookshelf ID: NBK560657

7. Farag A, et al. One stage fistulectomy for high anal fistula with reconstruction of anal sphincter without fecal diversion. *Asian J Surg*. 2019;42(8):792–796.

REFERENCES

1. Shelygin Yu.A., red. Clinical guidelines. Coloproctology. Moscow, RF: GEOTAR Media. 2015; 528 p. (in Russ.).
2. Pomazkin V.I., Mansurov Yu.V. Treatment of extrasphincteric pararectal fistulas, combined with anal sphincter insufficiency. *Aktual question coloproctology*. 2007; pp. 91–92. (in Russ.).
3. Shalamov V.I., et al. Experience in the treatment of extrasphincteric rectal fistulas. *Bulletin Neo-lodge and Restore Medicine*. 2012;13(4):531–532. (in Russ.).
4. Anan M, et al. Fistulotomy with or without marsupialisation of wound edges in treatment of simple anal fistula: a randomised controlled trial. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*.

2019;101(7):472–478.

5. Alfonso L, Carr S. Fistula In Ano. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2021; Bookshelf ID: NBK557517

6. Jimenez M, Mandava N. Anorectal Fistula. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2021; Bookshelf ID: NBK560657

7. Farag A, et al. One stage fistulectomy for high anal fistula with reconstruction of anal sphincter without fecal diversion. *Asian J Surg*. 2019;42(8):792–796.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-75>



Комментарии редколлегии к статье

«Сравнительный анализ эффективности лечения свищей заднего прохода различными методами», авторы: Денисенко Э.В., Денисенко В.Л., Гаин Ю.М., Цыплаков К.Г., Коробов Г.Д.

Статья посвящена одной из актуальных проблем современной колопроктологии — лечению сложных свищей прямой кишки. В работе приведены данные об эффективности лечения в 3 группах: после ликвидации свища методом лазерной коагуляции, лигатурного метода и иссечения свища с ушиванием сфинктера. Авторы сравнивают частоту заживления свищей, а также влияние метода лечения на качество жизни пациентов, оцененное по шкале SF-36. Применение лазерных технологий позволило достичь заживления свищей в 94% случаев, в то время как после традиционных методик частота заживления была ниже: лигатурный метод — 88%, иссечение свища с ушиванием сфинктера — 86%. Опубликованные результаты применения методики FiLaC™ свидетельствуют об обратном: частота заживления свищей не достигает значений, которые можно получить при использовании традиционных методик. Так, средняя частота заживления, по данным обзора литературы и метаанализа данных Матинян А.В. и соавт. (2019), составила 65%, Elfeki H. и соавт. (2020) — 67%. Возможно авторам удалось разработать какой-то оригинальный вариант техники операции, способ более надежного закрытия внутреннего свищевого отверстия, что позволило получить столь впечатляющие результаты? В этом контексте было бы не лишним описать технические особенности вмешательства, привести иллюстрации, демонстрирующие его ход. Из клинических

данных интересными были бы сведения о причинах рецидивов свищей в основной и контрольных группах, какая тактика лечения была предпринята у этих пациентов, были ли изменения функции держания кишечного содержимого? Последний вопрос является особенно важным у пациентов, которым свищ ликвидировался лигатурным методом. Учитывая, что различия между группами при выборках по 50 пациентов были статистически не значимыми, авторами оправданно выполнен расчет результатов вероятных при увеличении мощности исследования (при $p = 0,7$) и, соответственно, необходимого объема выборки пациентов. Как показала экстраполяция данных, при увеличении выборки пациентов в каждой группе более 244, частота рецидивов при использовании лазерных технологий уменьшится и будет в 2,2 раза меньше по сравнению с традиционными методами. Однако, учитывая данные об эффективности лазерной коагуляции свищей, приведенные другими авторами, методика по показателям заживления не превосходит другие сфинктеросберегающие операции и имеет ограниченное применение. Серьезным недостатком анализа качества жизни является отсутствие его оценки до начала лечения как в основной группе, так и в группах сравнения. Результаты анкетирования с помощью опросника SF-36 приведены только по общим показателям, без разделения на шкалы, что также затрудняет их интерпретацию.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-76-84>



Валидация опросника по оценке степени риска обнаружения колоректального рака

Куловская Д.П.¹, Шелыгин Ю.А.^{1,2}, Фролов С.А.¹, Ачкасов С.И.^{1,2}

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

²ФГБОУ РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: провести валидацию опросника (анкеты) по выявлению степени вероятности обнаружения колоректального рака.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в проспективное продольное исследование включены 697 пациентов, впервые обратившихся к врачу-колопроктологу, которым было проведено анкетирование и колоноскопия. Для оценки значимости риска развития КРП каждого отдельного вопроса в анкете для определения риска выявления колоректального рака (КРП), было проведено статистическое моделирование при помощи регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ: выявлено, что КРП был диагностирован у 39 (5,6%) пациентов, доброкачественные образования толстой кишки у 283 (40,6%) пациентов. Установлено, что вопросы, включенные в анкету, имеют различную значимость для определения степени риска обнаружения колоректального рака и доброкачественных образований толстой кишки, а определенное сочетание данных вопросов является прогностическим фактором их выявления. При ROC-анализе установлена точка отсечки в 23 балла, которая делит группу больных на респондентов с высоким и низким риском наличия новообразований толстой кишки с чувствительностью 92,8% и специфичностью 39,2%. Площадь под кривой составила 0,724, что соответствует хорошей прогностической значимости модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: разработанный опросник позволяет определять степень риска обнаружения колоректального рака и может быть включен в модель скрининговой программы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скрининг колоректального рака, колоректальный рак, опросник, анкетирование

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Куловская Д.П., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Ачкасов С.И. Валидация опросника по оценке степени риска обнаружения колоректального рака. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 3, с. 76–84. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-76-84>

Validation of the risk questionnaire for colorectal cancer detection

Darya P. Kulovskaya¹, Yuri A. Shelygin^{1,2}, Sergey A. Frolov¹, Sergey I. Achkasov^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

AIM: to develop and validate of the colorectal cancer screening questionnaire.

PATIENTS AND METHODS: six hundred ninety seven patients without any significant complaints were prospectively included in study. All patients underwent colonoscopy and specific questionnaire. Regression model was performed to stratificate significance level of definite questions.

RESULTS: colorectal cancer (CRC) was diagnosed in 39 (5.6%) patients, benign colon neoplasms — in 283 (40.6%) patients. In the ROC analysis, a cut-off of 23 points divides the group of patients into high and low risk of colorectal neoplasms with a sensitivity of 92.8% and a specificity of 39.2%. The area under the curve was 0.724, which corresponds to the good predictive value.

CONCLUSION: the developed questionnaire show good predictive power for high CRC risk patients identification, and can be included in the screening program model.

KEYWORDS: colorectal cancer screening, colorectal cancer, questionnaire

CONFLICT OF INTEREST: authors declared no conflict of interest

FOR CITATION: Kulovskaya D.P., Shelygin Y.A., Frolov S.A., Achkasov S.I. Validation of the risk questionnaire for colorectal cancer detection. *Koloproktologia*. 2023;22(3):76–84. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-76-84>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Куловская Дарья Павловна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (926) 838-99-27 e-mail: d.p.barmina@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Darya P. Kulovskaya, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: d.p.barmina@mail.ru

Дата поступления — 26.05.2023

После доработки — 26.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023

Received — 26.05.2023

Revised — 26.06.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований (ЗНО) в большинстве стран мира, а одногодичная летальность от данного заболевания превышает 13% [1,2].

В Российской Федерации рак ободочной и прямой кишки занимает одно из ведущих мест в общей структуре онкологической заболеваемости (7,1% и 5,1%, соответственно). Благодаря совершенствованию системы здравоохранения и активному внедрению современных технологий отмечается стойкая тенденция к снижению смертности у пациентов с КРР. За период с 2011 по 2021 гг. процент летальности в течение года с момента установления диагноза при раке ободочной кишки снизился с 30,5% до 23,1%, а прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — с 27,7% до 19,2%. Несмотря на положительную тенденцию, данные цифры остаются на достаточно высоком уровне и не могут удовлетворять специалистов, занимающихся лечением данного контингента пациентов [3,4]. Наряду с разработкой и внедрением новых технологий хирургического и комбинированного лечения колоректального рака, мировым сообществом большое внимание уделяется ранней диагностике и профилактике этого заболевания.

По данным ряда авторов, в странах, где реализуются национальные программы, направленные на раннюю диагностику рака и предраковых заболеваний толстой кишки, смертность от КРР на 25–30% ниже [5,6]. За последние десятилетия было предложено несколько различных программ скрининга колоректального рака, в большинстве из которых применяется колоноскопия, как наиболее эффективный метод диагностики заболеваний толстой кишки [7,8]. Однако тотальное выполнение колоноскопии при проведении скрининга КРР в большинстве случаев невозможно, так как требует значительных экономических затрат, связанных с использованием дорогостоящего оборудования и подготовкой квалифицированных специалистов. Кроме того, являясь инвазивным методом, эндоскопическое исследование достаточно часто вызывает негативное восприятие у респондентов, что служит основной причиной отказа от его проведения [9–11].

В связи с этим, в подавляющее большинство программ скрининга колоректального рака на первом этапе включаются лабораторные методы исследования, основанные на обнаружении скрытой крови в кале, позволяющие провести стратификацию рисков обнаружения злокачественного новообразования толстой кишки и определить показания для последующего выполнения колоноскопии [12].

В последние годы при осуществлении скрининговых программ предпочтение отдается фекальному иммунохимическому тесту (FIT) [13–15]. Однако данный тест не обладает 100% чувствительностью и специфичностью, сопровождается значительным числом ложноположительных и ложноотрицательных результатов, требующих двух, а то и трехкратного выполнения исследования. К недостаткам теста также можно отнести экономические затраты для его проведения и низкую чувствительность для образований толстой кишки небольших размеров [8], а приверженность населения к выполнению теста составляет 61,5% [16].

Таким образом, на сегодняшний день по-прежнему отсутствует единое мнение, какой подход в организации скрининговой программы является оптимальным. Актуальным остается вопрос поиска метода стратификации рисков наличия колоректального рака, обладающего достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и вместе с тем доступностью, удобством применения, не требующего значительных экономических затрат.

Учитывая положительный опыт использования различных опросников и анкет в других отраслях медицины, в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (НМИЦ колопроктологии) для стратификации рисков выявления новообразований толстой кишки был разработан оригинальный опросник (анкета), основанный на наиболее значимых прогнозируемых переменных [17].

Выбор вопросов, включенных в анкету, и определение их значимости, основывались на анализе литературы, а также определялись в соответствии с экспертным мнением и опытом, накопленным в НМИЦ колопроктологии. В моделях прогнозирования риска обнаружения КРР наиболее часто используются такие переменные как возраст, пол, изменение характера стула, выделения крови с калом, похудание без видимых причин, наследственный фактор, наличие

доброкачественных образований в анамнезе и т. д. [5,18,19].

При составлении опросника отдельное внимание уделялось простоте и доступности к восприятию каждого вопроса для обеспечения возможности самостоятельного заполнения респондентами. Опросник представлен двумя разделами: первый раздел включает идентификационные поля и данные по возрасту и полу, второй раздел состоит из 14 вопросов, включающих анамнестические данные, наследственный фактор, симптоматические показатели, приверженность к вредным привычкам.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности анкеты произведен опрос 697 пациентов, впервые обратившихся в консультативную поликлинику НМИЦ колопроктологии и прошедших впоследствии колоноскопию в условиях Центра.

В исследование не включались пациенты с ранее установленным диагнозом, проходящие контрольные обследования. Диагнозы направившего учреждения также не учитывались. Опросник выдавался пациентам на бумажном носителе и заполнялся во время консультативного приема. Все пациенты, прошедшие анкетирование, направлялись на колоноскопию в рамках диагностического обследования. Колоноскопия выполнялась в отделении эндоскопической диагностики и хирургии НМИЦ колопроктологии в соответствии с международным стандартом со 100% фотофиксацией выявленных образований толстой кишки.

Среди 697 пациентов 376 (53,9%) составили женщины и 321 (46,1%) — мужчины, со средним возрастом 51,8 (19–86 лет).

Данные, полученные по итогам анкетирования, сравнивались с результатами проведенной колоноскопии. Была применена бинарная классификация результатов эндоскопического исследования на две категории:

- колоректальный рак и заболевания, влияющие на риск его развития (положительный результат);
- отсутствие патологии или заболевания, не влияющие на риск развития колоректального рака (отрицательный результат).

При проведении анализа положительными считались следующие заболевания, выявленные при колоноскопии: доброкачественные новообразования толстой кишки, злокачественные новообразования кишечника.

Такие заболевания, как геморрой, хроническая анальная трещина, синдром раздраженной кишки,

Таблица 1. Распределение выявленных заболеваний в группе с положительным результатом

Table 1. Diseases stratification in endoscopy positive group

Группа с положительным результатом (n = 322)	
Колоректальный рак	39 (12,1%)
Полипы	283 (87,9%)

дивертикулярная болезнь, были отнесены к группе отрицательного результата, как заболевания, не оказывающие влияния на риски развития КРР.

Группа с положительным результатом по итогам колоноскопии составила 322 (46,2%) респондента, группа с отрицательным результатом — 375 (53,8%). Дальнейшая оценка результатов анкетирования проводилась в группе с колоректальным раком и заболеваниями, оказывающими непосредственное влияние на риск его возникновения. Выявленные заболевания в группе с положительным результатом представлены в таблице 1.

Для оценки значимости риска обнаружения КРР каждого отдельного вопроса в анкете, как отдельного фактора, было проведено статистическое моделирование при помощи регрессионного анализа. На основании данного анализа каждому вопросу был присвоен соответствующий балл для оценки риска выявления КРР и значимых заболеваний, по итогам анкетирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистическая обработка данных проводилась в несколько этапов. На первом этапе получены коэффициенты логистической регрессии всех факторов (вопросы из анкеты, $n = 14$) и уровни их значимости. Коэффициенты регрессии были рассчитаны для каждого значимого заболевания в отдельности и в совокупности.

Данные регрессионного анализа приведены в таблице 2 в виде отношений шансов и доверительных интервалов. В таблице указаны отношения шансов при включении в регрессионное уравнение всех объясняющих переменных одновременно (многофакторная регрессия), а также при включении последовательно каждой из объясняющих переменных отдельно (однофакторная регрессия).

Исходя из регрессионного анализа можно отметить следующие закономерности:

- возрастной интервал (в регрессии рассматривалось 5 интервалов: менее 30 лет, 30–39, 40–49, 50–59, 60–74, 75 лет и более): шансы обнаружения таких значимых патологий как доброкачественное новообразование толстой кишки

Таблица 2. Регрессионный анализ
Table 2. Regression model

Факторы	Доброкачественные новообразования		Колоректальный рак	
	Многофакторная регрессия	Однофакторная регрессия	Многофакторная регрессия	Однофакторная регрессия
Возрастной интервал	1,660***	1,749***	1,637***	1,516***
<i>Доверительный интервал</i>	(1,435–1,919)	(1,537–1,990)	(1,214–2,205)	(1,153–1,994)
Общепроктологические заболевания в анамнезе	1,353	1,201	0,310***	0,441**
<i>Доверительный интервал</i>	(0,931–1,966)	(0,887–1,627)	(0,140–0,688)	(0,216–0,901)
Воспалительные заболевания кишечника	0,445***	0,277***	0,335*	0,569
<i>Доверительный интервал</i>	(0,253–0,781)	(0,168–0,457)	(0,0968–1,159)	(0,198–1,634)
Анемия в анамнезе	0,914	0,566**	2,606**	2,990***
<i>Доверительный интервал</i>	(0,478–1,747)	(0,329–0,976)	(1,031–6,591)	(1,356–6,593)
Полипы в анамнезе	3,331***	3,944***	0,955	1,298
<i>Доверительный интервал</i>	(2,264–4,901)	(2,785–5,585)	(0,444–2,055)	(0,653–2,580)
Наследственный анамнез	0,853	0,977	0,918	1,252
<i>Доверительный интервал</i>	(0,591–1,233)	(0,713–1,339)	(0,437–1,927)	(0,649–2,417)
Нарушение дефекации	0,852	0,775*	0,992	1,76
<i>Доверительный интервал</i>	(0,577–1,258)	(0,572–1,049)	(0,425–2,314)	(0,889–3,485)
Ухудшение самочувствия	1,059	0,827	1,419	1,769*
<i>Доверительный интервал</i>	(0,722–1,552)	(0,609–1,123)	(0,649–3,098)	(0,922–3,394)
Похудание	0,523**	0,522**	3,001***	4,780***
<i>Доверительный интервал</i>	(0,290–0,943)	(0,314–0,866)	(1,355–6,646)	(2,373–9,628)
Боль в области заднего прохода	0,661**	0,609***	0,851	1,203
<i>Доверительный интервал</i>	(0,439–0,996)	(0,439–0,843)	(0,367–1,976)	(0,619–2,339)
Кровянистые выделения с калом	0,761	0,542***	3,642***	2,585***
<i>Доверительный интервал</i>	(0,521–1,110)	(0,398–0,739)	(1,603–8,273)	(1,305–5,120)
Изменение формы стула	0,751	0,583***	1,807	2,816***
<i>Доверительный интервал</i>	(0,482–1,170)	(0,408–0,832)	(0,796–4,104)	(1,467–5,405)
Злоупотребление алкоголем	1,193	1,118	1,001	0,845
<i>Доверительный интервал</i>	(0,826–1,724)	(0,820–1,524)	(0,482–2,079)	(0,440–1,623)
Курение	2,253***	1,606**	0,95	0,802
<i>Доверительный интервал</i>	(1,380–3,678)	(1,062–2,429)	(0,339–2,664)	(0,306–2,098)

*** $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; * $p < 0,1$

и колоректальный рак с возрастом растут (1,749 и 1,516, соответственно, $p < 0,01$);

- анемия в анамнезе является предиктором колоректального рака (2,990, $p < 0,01$), но, скорее, не характерна при прочих равных для доброкачественных опухолей (0,566, $p < 0,05$);
- полипы толстой кишки в анамнезе характерны для выявления доброкачественных образований толстой кишки (3,944, $p < 0,01$);
- боли в области заднего прохода не характерны для выявления значимых заболеваний;
- кровянистые выделения с калом характерны для КРР (2,585, $p < 0,01$);
- изменение формы стула увеличивает вероятность обнаружения КРР.

Курение является предиктором выявления доброкачественных образований кишечника (1,606, $p < 0,05$). На втором этапе каждому из факторов, доказавших свою значимость в модели логистической регрессии, были присвоены соответствующие коэффициенты. Сама шкала при этом была переведена

в 100-балльную систему для возможности выявления как доброкачественных, так и злокачественных образований толстой кишки. При этом показатель возраста был заменен с интервального на дихотомический (моложе 45 лет/45 лет и старше) в соответствии с ROC-анализом и расчётом индекса Юдена ($J\text{-index} = 0,3625$).

Баллы оценочного листа были расставлены в соответствии с коэффициентами, полученными в уравнениях логистической регрессии.

При ROC-анализе установлено, что точка отсечки в 23 балла делит группу больных на респондентов с высоким и низким риском наличия новообразований толстой кишки с чувствительностью 92,8% и специфичностью 39,2% (Рис. 1). Площадь под кривой составила 0,724, что соответствует хорошей прогностической значимости модели.

В результате проведенной статистической оценки значимости предлагаемых вопросов сформирован опросник, состоящий из 14 вопросов и оценочный

Таблица 3. Оценочный лист
Table 3. Evaluation form (list)

Факторы риска	Оценка значимости вопроса (баллы)
Возраст > 45 лет	25
Общепроктологические заболевания в анамнезе	1
Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе	2
Анемия в анамнезе	11
Полипы в анамнезе	28
Боль в области заднего прохода	10
Кровянистые выделения с калом	5
Курение	15
Похудание	3
Стратификация риска	
Уровень риска	Значение в совокупности набранных баллов
Низкий	0–22
Высокий	23–100

Таблица 4. Результаты колоноскопии
Table 4. Endoscopic findings

Результаты колоноскопии	Степени риска		Итого (n = 697)
	Высокий риск (n = 529; 75,9%)	Низкий риск (n = 168; 24,1%)	
KPP	38 (7,2%)	1 (0,6%)	39 (5,6%)
Доброкачественные новообразования	262 (49,5%)	21 (12,5%)	283 (40,6)
Без значимой патологии	229 (43,3%)	146 (86,9%)	375 (53,8%)

лист для определения степени риска развития колоректального рака (приложение 1). Необходимо отметить, что в группу с высоким риском вошли 529 респондентов, что составило 75,9%, а в группу с низким риском — 168 (24,1%).

При сопоставлении результатов опроса и эндоскопического исследования было выявлено что 38 (97,4%) случаев KPP из 39 распределились в высоком риске, и в 1 (2,6%) наблюдении KPP был диагностирован в группе с низким риском развития заболевания.

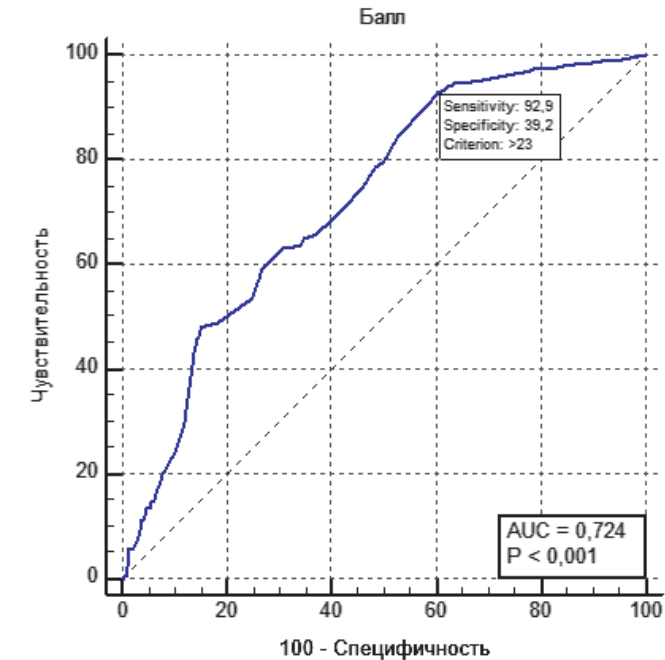


Рисунок 1. ROC-анализ обнаружения новообразований толстой кишки
Figure 1. ROC analysis risk of colorectal neoplasms deflection

Доброкачественные новообразования преимущественно диагностировались в группе с высоким риском 262 (92,6%) из 283 наблюдений, при низком риске — в 21 (7,4%) случае (Табл. 4).

Приложение 1. Опросник по оценке степени риска обнаружения колоректального рака

Annex 1. Questionnaire for colorectal cancer detection

№	ОПРОСНИК ПО ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ РИСКА ОБНАРУЖЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА		
1	Ваш возраст более 45 лет?	Да (25 баллов)	Нет (0 баллов)
2	Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются общепроктологические заболевания: геморрой, анальная трещина и др.?	Да (1 балл)	Нет (0 баллов)
3	Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона, язвенный колит?	Да (2 балла)	Нет (0 баллов)
4	Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются доброкачественные новообразования толстой кишки (полипы)?	Да (28 баллов)	Нет (0 баллов)
5	Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас снижение концентрации гемоглобина в крови неизвестного происхождения (Анемия неясного генеза)?	Да (11 баллов)	Нет (0 баллов)
6	Были ли у Ваших кровных родственников следующие заболевания (хотя бы одно из перечисленных): злокачественные новообразования желудка, злокачественные новообразования кишечника, толстой или прямой кишки, злокачественные новообразования предстательной железы, злокачественные новообразования молочной железы, матки, полипоз желудка, кишечника, семейный аденоматоз, диффузный полипоз.	Да (0 баллов)	Нет (0 баллов)
7	Беспокоят ли Вас (хотя бы один вариант из перечисленных): боли в животе, в области таза; тошнота; рвота; ухудшение или отсутствие аппетита; общая слабость.	Да (хотя бы 1) (0 баллов)	Нет (0 баллов)
8	Бывает ли у Вас (хотя бы один вариант из перечисленных): неустойчивый стул; ложные позывы к дефекации; чувство неполного опорожнения кишечника при дефекации; хронические запоры.	Да (хотя бы 1) (0 баллов)	Нет (0 баллов)
9	Похудели ли Вы за последнее время без видимых причин (т.е. без соблюдения диеты или увеличения физической активности и пр.)?	Да (3 балла)	Нет (0 баллов)
10	Бывает ли у Вас боль в области заднепроходного отверстия?	Да (10 баллов)	Нет (0 баллов)
11	Бывают ли у Вас кровяные выделения с калом, помарки крови на салфетке после дефекации?	Да (5 баллов)	Нет (0 баллов)
12	Отмечали ли Вы изменение формы кала (лентовидный кал, овечий кал и др.)?	Да (0 баллов)	Нет (0 баллов)
13	Употребляете ли Вы алкогольные напитки?	Да (2–4 раза в месяц и более) (0 баллов)	Нет (Никогда или 1 раз в месяц) (0 баллов)
14	Курите ли Вы? (Курение одной и более сигарет в день)	Да (15 баллов)	Нет (0 баллов)

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА	
Уровень риска	Значение в совокупности набранных баллов
Низкий	0–22
Высокий	23–100

ОБСУЖДЕНИЕ

Колоректальный рак является одним из немногочисленных онкологических заболеваний, для которого было доказано, что скрининг позволяет не только улучшить результаты лечения и, соответственно, выживаемость пациентов, но и оказывать влияние на заболеваемость за счет выявления

полипов и своевременной санации толстой кишки. Большинство авторов подчеркивают важность проведения скрининговых мероприятий, как наиболее эффективного инструмента профилактики и раннего выявления КРР [5,6,15].

Колоноскопия признана наиболее информативным методом при проведении профилактического обследования населения [7,8]. Однако тотальное

выполнение данного обследования респондентам невозможно практически во всех странах мира из-за трудоемкости исследования, требующего наличия большого числа дорогостоящего оборудования и подготовленных специалистов, и инвазивности самого метода исследования.

Это послужило причиной развития лабораторных методов скрининговых мероприятий, основанных на определении скрытой крови в кале. Наибольшее распространение в настоящее время получили иммунохимические методы (FIT), основанные на качественном или количественном определении крови в кале. Данное исследование также не является «золотым стандартом» из-за большого числа ложно положительных и отрицательных результатов, требующих повторного исследования и, соответственно, увеличения экономических затрат [13,14].

В связи с этим, несмотря на доказанную эффективность таких методов как FIT и колоноскопия в ранней диагностике КРП, выстроить оптимальную модель скрининговой программы для большинства стран до сих пор остается достаточно сложно в связи с организационными, экономическими и кадровыми проблемами.

Широкое использование в клинической практике различных анкет и опросников, направленных на оценку качества жизни пациентов, выявления риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и т.д., послужило основанием для создания опросника для определения степени риска возникновения колоректального рака.

Валидация вопросов, включенных в анкету, выполнена на анализе результатов анкетирования 697 пациентов, обратившихся в консультативную поликлинику НМИЦ колопроктологии.

Необходимо отметить особенности формирования когорты пациентов, включенных в исследование, связанные со спецификой работы учреждения. Она заключается в том, что Центр является ведущей медицинской организацией в Российской Федерации по диагностике и лечению заболеваний колопроктологического профиля, в том числе специализирующейся на лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Данные, полученные по результатам проведенного исследования, показали следующее: КРП был диагностирован в 5,6% случаев, доброкачественные образования толстой кишки — в 40,6% случаев, а также была выявлена большая доля воспалительных заболеваний кишечника, которая составила 11,9%. Заболевания прямой кишки и промежности (геморрой, хроническая анальная трещина) составили 40,3%.

Группа с положительным результатом по итогам колоноскопии составила 322 случая,

из которых КРП — 39 (12,1%), а доброкачественные новообразования — 283 (87,9%).

Таким образом, мы наблюдаем некоторое смещение в частоте выявления значимых заболеваний, а также относительно небольшого процента респондентов, распределившихся в низком риске по итогам анкетирования в рамках проводимого нами исследования, так как все пациенты, которые первично обращаются на консультацию в НМИЦ колопроктологии, изначально имеют определенные жалобы, заставившие обратиться их в специализированное учреждение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показал проведенный ROC-анализ, опросник имеет хорошую прогностическую значимость (площадь под кривой составила 0,724). Точка отсечки в 23 балла делит аудиторию на группы с высоким и низким риском обнаружения новообразований толстой кишки с чувствительностью 92,8% и специфичностью 39,2%. Полученные нами данные, а также низкие экономические затраты на проведение анкетирования, определяют возможность включения разработанного опросника в модель скрининговой программы. Однако до рекомендации по внедрению опросника в скрининговую программу, для более объективной оценки эффективности, необходима апробация разработанной анкеты на популяции относительно здорового населения.

Важно подчеркнуть, что анкетирование является только методом стратификации, а его результаты могут быть предварительным основанием для более тщательного обследования населения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Куловская Д.П., Фролов С.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И.

Сбор и обработка материала: Куловская Д.П., Фролов С.А.

Написание текста: Куловская Д.П.

Редактирование текста: Фролов С.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Darya P. Kulovskaya, Yuri A. Shelygin, Sergey A. Frolov, Sergey I. Achkasov

Collection and processing of the materials: Darya P. Kulovskaya, Sergey A. Frolov

Writing of the text: Darya P. Kulovskaya

Editing: Sergey A. Frolov, Yuri A. Shelygin, Sergey I. Achkasov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Куловская Д.П. — 0000-0002-1641-6751
 Шелыгин Ю.А. — 0000-0002-8480-9362
 Фролов С.А. — 0000-0002-4697-2839
 Ачкасов С.И. — 0000-0001-9294-5447

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Darya P. Kulovskaya — 0000-0002-1641-6751
 Yuri A. Shelygin — 0000-0002-8480-9362
 Sergey A. Frolov — 0000-0002-4697-2839
 Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Canc J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](#)
2. Feng Y, Jin H, Guo K, et al. Causes of Death After Colorectal Cancer Diagnosis: A Population-Based Study. *Front Oncol.* 2021;Mar 30;11:647179. doi: [10.3389/fonc.2021.647179](#)
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадов А.О. Состояние онкологической помощи населению в России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадов А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с.
5. Hull MA, Rees CJ, Sharp L, et al. A risk-stratified approach to colorectal cancer prevention and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:773–780. doi: [10.1038/s41575-020-00368-3](#)
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2019;69:7–34.
7. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World Journal of Gastroenterology.* 2018;23(28):5086–5096. doi: [10.3748/wjg.v23.i28.5086](#)
8. Rex DK, Boland R, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2017;30:112:1016. doi: [10.1038/ajg.2017.174](#)
9. Quintero E, Castells A, Bujanda L. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(8):697–706. doi: [10.1056/nejmoa1108895](#)
10. Wu W, Huang J, Yang Y, et al. Adherence to colonoscopy in cascade screening of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;Apr;37(4):620–631. doi: [10.1111/jgh.15762](#)

11. Bertels L, Lucassen P, van Asselt K, et al. Motives for non-adherence to colonoscopy advice after a positive colorectal cancer screening test result: a qualitative study. *Scand J Prim Health Care.* 2020 Dec;38(4):487–498. doi: [10.1080/02813432.2020.1844391](#)
12. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(14):1298–1306. doi: [10.1056/nejmoa1309086](#)
13. Saw KS, Liu C, Xu W, et al. Faecal immunochemical test to triage patients with possible colorectal cancer symptoms: meta-analysis. *Br J Surg.* 2022 Feb 1;109(2):182–190. doi: [10.1093/bjs/zna411](#)
14. Benton SC, Piggott C, Blyuss O, et al. Impact of changing from a guaiac faecal occult blood test to a faecal immunochemical test in a national screening programme: Results from a pilot study within the national bowel cancer screening programme in England. *J Med Screen.* 2021 Dec;28(4):426–432. doi: [10.1177/09691413211013376](#)
15. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi Ch, et al. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology.* 2020 Jan;158(2):418–432. doi: [10.1053/j.gastro.2019.06.043](#)
16. Hoffman RM, Steel S, Yee EF, et al. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. *Prev Med.* 2010 May-Jun;50(5-6):297–9. doi: [10.1016/j.ypmed.2010.03.010](#)
17. Куловская Д.П., Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., и соавт. Сравнительная оценка эффективности анкетирования и теста на скрытую кровь в кале при скрининге колоректального рака. *Хирург.* 2022;4. doi: [10.33920/med-15-2204-04](#)
18. Finlay A, Macrae RMG, Seres D, et al. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Protective Factors. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors> (accessed on 24 December 2018).
19. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol.* 2019;13:109–31. doi: [10.1002/1878-0261.12417](#)

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Canc J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](#)
2. Feng Y, Jin H, Guo K, et al. Causes of Death After Colorectal Cancer Diagnosis: A Population-Based Study. *Front Oncol.* 2021;Mar 30;11:647179. doi: [10.3389/fonc.2021.647179](#)
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова О.А. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia;2022, 239 p. (in Russ.).
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова О.А. Malignant neoplasms in Russian 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the

- Ministry of Health of Russia, 2022, 252 p. (In Russ.).
5. Hull MA, Rees CJ, Sharp L, et al. A risk-stratified approach to colorectal cancer prevention and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:773–780. doi: [10.1038/s41575-020-00368-3](#)
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2019;69:7–34.
7. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World Journal of Gastroenterology.* 2018;23(28):5086–5096. doi: [10.3748/wjg.v23.i28.5086](#)
8. Rex DK, Boland R, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2017;30:112:1016. doi: [10.1038/ajg.2017.174](#)
9. Quintero E, Castells A, Bujanda L. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(8):697–706. doi: [10.1056/](#)

nejmoa1108895

10. Wu W, Huang J, Yang Y, et al. Adherence to colonoscopy in cascade screening of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;Apr;37(4):620–631. doi: [10.1111/jgh.15762](https://doi.org/10.1111/jgh.15762)
11. Bertels L, Lucassen P, van Asselt K, et al. Motives for non-adherence to colonoscopy advice after a positive colorectal cancer screening test result: a qualitative study. *Scand J Prim Health Care*. 2020 Dec;38(4):487–498. doi: [10.1080/02813432.2020.1844391](https://doi.org/10.1080/02813432.2020.1844391)
12. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(14):1298–1306. doi: [10.1056/nejmoa1309086](https://doi.org/10.1056/nejmoa1309086)
13. Saw KS, Liu C, Xu W, et al. Faecal immunochemical test to triage patients with possible colorectal cancer symptoms: meta-analysis. *Br J Surg*. 2022 Feb 1;109(2):182–190. doi: [10.1093/bjs/zxab411](https://doi.org/10.1093/bjs/zxab411)
14. Benton SC, Piggott C, Blyuss O, et al. Impact of changing from a guaiac faecal occult blood test to a faecal immunochemical test in a national screening programme: Results from a pilot study within the national bowel cancer screening programme in England. *J Med Screen*. 2021 Dec;28(4):426–432. doi: [10.1177/09691413211013376](https://doi.org/10.1177/09691413211013376)
15. Ladabaum, Ur, Dominitz JA, Kahi Ch, et al. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):418–432. doi: [10.1053/j.gastro.2019.06.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.043)
16. Hoffman RM, Steel S, Yee EF, et al. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. *Prev Med*. 2010 May-Jun;50(5-6):297–9. doi: [10.1016/j.ypmed.2010.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.03.010)
17. Kulovskaya D.P., Achkasov S.I., Shelygin Yu.A., et al. Comparative assessment of questionnaire and fecal immunochemical test efficacy in colorectal cancer screening. *Surgeon*. 2022;4. (in Russ.). doi: [10.33920/med-15-2204-04](https://doi.org/10.33920/med-15-2204-04)
18. Finlay A, Macrae RMG, Seres D, et al. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Protective Factors. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors> (accessed on 24 December 2018).
19. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol*. 2019;13:109–31. doi: [10.1002/1878-0261.12417](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-85-93>



Endoscopic injections of autoplasm rich in platelets in the treatment of post-radiation ulcers of the rectum

Alexander V. Leontev, Elena A. Grishina, Mikhail A. Danilov, Irina V. Nadina, Kirill V. Shishin

Loginov Moscow Clinical Scientific Center (shosse Entusiastov, 86, bild.6, Moscow, 11123, Russia)

ABSTRACT *AIM: to develop a technique and evaluate the effectiveness of endoscopic injections of platelet-rich plasma (PRP) for post-radiation rectal ulcers. PATIENTS AND METHODS: the pilot study included 41 patients with post-radiation rectal ulcer which underwent endoscopic injections of PRP to epithelialize the ulcer. RESULTS: the average number of injections for epithelialization of a post-radiation ulcer is 5. Thirty-one (75.6%) patients during the manipulation developed pain. In 39 (95.1%) patients, complete healing of the post-radiation ulcer of the rectum was verified after endoscopic injections of PRP. CONCLUSION: PRP endoscopic injections are a technically feasible, safe and effective method in the treatment of patients with post-radiation rectal ulcers.*

KEYWORDS: rectal ulcer, radiation therapy, autoplasm rich in platelets, late radiation complications

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare no conflicts of interest

FOR CITATION: Leontiev A.V., Grishina E.A., Danilov M.A., Nadina I.V., Shishin K.V. Endoscopic injections of autoplasm rich in platelets in the treatment of post-radiation ulcers of the rectum. *Koloproktologia*. 2023;22(3):85–93. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-85-93>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Alexander V. Leontev, GBUZ MKNC im. A.S. Loginova DZM, shosse Entuziastov, 86, Moscow, 11123, Russia; tel.: +7 (917) 546-28-61; e-mail: a.leontev@mknc.ru

Received — 23.01.2023

Revised — 09.06.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

INTRODUCTION

Treatment of late complications of radiation therapy remains an urgent and unresolved problem of the 21st century. Due to the absence of pathogenetic methods of treatment, empirical therapy of patients with post-radiation rectal ulcers leads to complications like rectovaginal and rectovesical fistulas, as well as rectal strictures, which, in turn, dramatically reduces the quality of life and invalidates patients [1–3]. Treatment of late radiation rectal lesions requires resections associated with a high incidence of intra- and postoperative complications [4].

The introduction of cellular technologies into clinical practice could solve the problem [5–7]. However, the legislative framework of the Russian Federation does not allow the widespread use of cellular products in the treatment of various diseases, in particular post-radiation

ulcers [8]. The use of platelet-rich plasma (PRP) has proven itself as an alternative, safe and with pronounced regenerative potential method, successfully used in traumatology and orthopedics, burn units, gynecology, aesthetic medicine, dentistry and other medical specialties [9,10].

The regenerative effect of PRP is due to the ability of platelets to release platelet growth factors (PDGF, TGF- β 1, VEGF, EGF, FGF, IGF), cyto- and chemokines during degranulation which allow damaged cells to activate [11].

Thus, the use of PRP can improve the results of treatment of post-radiation rectal ulcers, avoid severe complications and reduce financial costs.

AIM

To work out a technique and evaluate the effect of endoscopic injections of PRP for post-radiation rectal ulcers.

PATIENTS AND METHODS

Forty-one patients with late complications of radiation therapy like rectal ulcers were treated on an outpatient basis. This study had a pilot nature and was approved by the local Ethics Committee of the State Medical University of Moscow State Medical Center named after A.S. Loginov within the framework of a comprehensive research topic 'Treatment of patients with late radiation lesions of the rectum and anoperianal area'. All the patients were fully informed before starting the treatment that the use of PRP was not included in the national clinical guidelines and was not a generally accepted method of treatment for that category of patients. Before starting the treatment, patients with post-radiation rectal ulcers signed an informed consent to participate in this clinical trial. And also, before each injection of PRP, an informed consent for procedure was signed. Radiotherapy was carried out according to a radical program or as part of a comprehensive treatment for pelvic malignant tumors. Before the beginning of the endoscopic administration of PRP, according to the comprehensive check-up (abdominal and chest CT with contrast, MRI of the pelvis with contrast), no patient had a recurrence and progression of a malignant tumor. In all patients, post-radiation ulcers existed for 6 months or more after the end of treatment and were diagnosed by colonoscopy, with morphological verification of the margins of the lesion. During the endoscopy, the site, the largest diameter and depth of the post-radiation ulcer were evaluated. Before starting the treatment, patients were monitored for a general blood test in order to assess the level of platelets more than 100 thousand/ μ l and hemoglobin more than 100 g/l. Seven days before the start of endoscopic injections of PRP, disaggregate agents were cancelled. Initially, in the outpatient conditions, venous blood was taken in 4 vacuum tubes with a total volume of 32 ml, with liquid

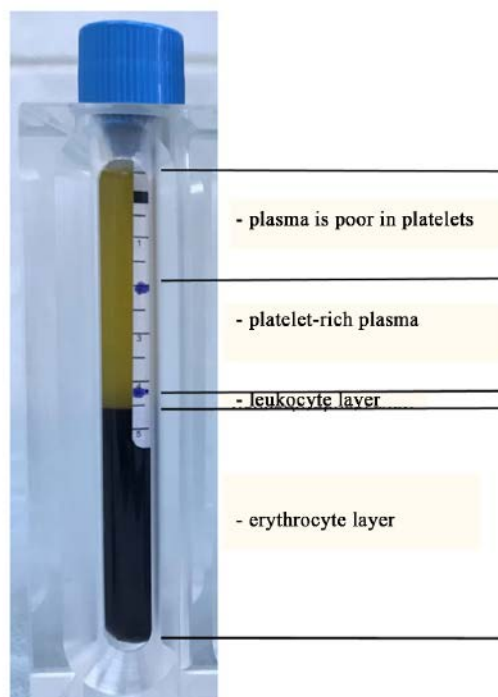


Figure 1. Test tubes after separation of blood cells

tri-substituted sodium citrate at a concentration of 32.0 g/l. 2.6 ml of blood was taken separately to determine the number of platelets in the patient on the day of injection. Then 4 tubes with venous blood of 8 ml were subjected to centrifugation in order to separate the shaped elements (Fig. 1). The collection of PRP was carried out in 5 ml syringes. Endoscopic injection of PRP was performed in endoscopic room. The patient was positioned on his/her left side. The first stage was diagnostic rectoscopy for the purpose of targeted assessment of the ulcerative lesion. To perform the manipulation, a gastroscope and an endoscopic injector with a needle diameter of 25 G (0.5 mm) were used (Fig. 2).

The injection of PRP was performed under visual control along the margins of the ulcerative lesion with a total volume of up to 6 ml, depending on the area and depth of the ulcerative lesion. The injection was carried out into the submucosal layer, with lifting. Endoscopic injections were performed once every three weeks till complete epithelialization of the ulcer. To assess the safety and effectiveness of the use of endoscopic injections of PRP, an analysis of the patient's condition

Table 1. Distribution of patients depending on the location of the tumor process

Tumor site	Abs.	%
Cervical cancer	19	46.3
Cancer of the uterine body	3	7.3
Prostate cancer	8	19.5
Anal canal cancer	8	19.5
Rectal cancer	3	7.3

during manipulation was carried out, characterized by pain and the occurrence of bleeding during injection, as well as infectious complications and bleeding in the late period after procedure. The end point of the effectiveness evaluation and the end of treatment was the complete epithelialization of the post-radiation ulcer. In the late period, the presence of a recurrence of the ulcerative lesion and the effect of endoscopic injections of PRP on local recurrence and progression of the primary malignant tumor were evaluated. For data processing, statistical analysis was carried out using the StatTechv program 3.0.9 (the developer is Stattech LLC, Russia).

RESULTS

Of 41 patients included in the study, there were 33 (80.5%) females and 8 (19.5%) males. Their average age was 62.5 ± 10.7 years. The youngest female patient was 42 years old, and the elderly male was 80 years old. In females, radiation therapy was mainly performed for cervical cancer (46.3%). All males were previously treated for prostate cancer (Table 1). The study included 3 patients who received radiation therapy for rectal cancer. Against the background of the treatment, those patients had a complete regression of the tumor, in connection with which the oncological MDT chose a strategy of watch-and-wait, and surgery was not carried out. At the time of endoscopic injections of PRP, there was a period of more than 6 months after the end of the treatment. The ulcers were not in the site of the post-radiation cicatrix where the tumor had previously been.

When assessing the general status on the ASA scale, 26 (63.4%) patients had mild comorbidities, 13 (31.7%) patients had severe systemic diseases in the compensation stage. Twenty-one (51.2%) patients had chronic anemia of varying severity, of whom 18 (85.7%) patients with mild anemia and 3 (14.3%) patients with moderate one. In 21 (51.2%) patients, post-radiation ulcer developed after remote radiation therapy. Twenty (48.8%) patients underwent combined radiation treatment with the addition of intracavitary therapy. The total focal dose after which late radiation complications occurred was 65.1 ± 10.4 Gr. The characteristics of TFD received by patients are presented in Table 2.

A correlation analysis of the effect of the total dose of radiation therapy on the size of the ulcerative lesion established a weak direct correlation. With an increase in the total dose of radiation therapy by 1 Gr, an increase in the size of the ulcerative lesion by 0.194 mm should be expected.

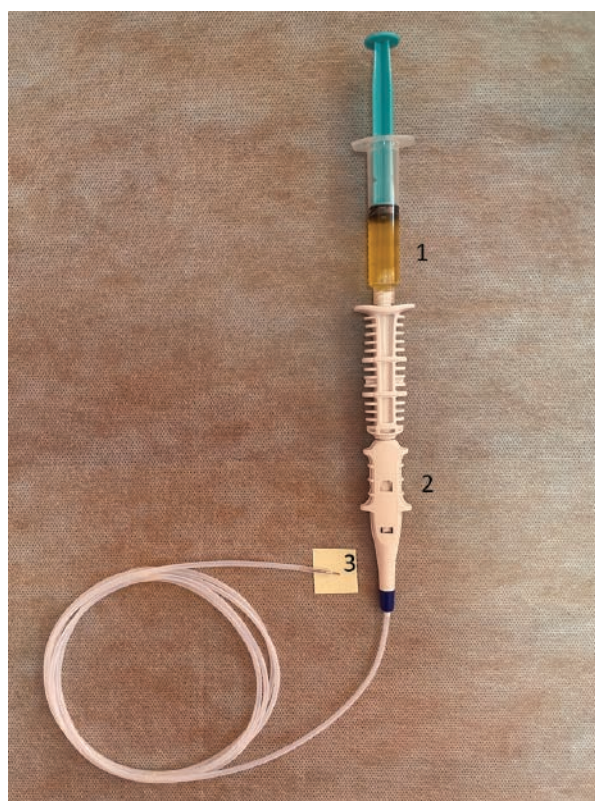


Рисунок 2. Набор для эндоскопического введения АПБТ: 1 — шприц с АПБТ; 2 — эндоскопический иньектор; 3 — игла 25 G (0.5 мм)

Figure 2. Set for endoscopic administration of PRAP: 1 — syringe with PRAP; 2 — endoscopic injector; 3 — needle 25 G (0.5 mm)

Table 2. Parameters of radiation therapy that led to post-radiation ulcer ($n = 41$)

Indicators	M $\pm$ SD / Me	95% CI Q_1-Q_3	min	max
Total dose of radiation therapy, M $\pm$ SD (Gr)	65.1 $\pm$ 10.4	61.8–68.4	40.0	85.0
Dose of remote radiation therapy, Me (Gr)	50.0	47.0–60.0	30.0	75.0
Intra-cavity therapy dose, Me (Gr)	20.0	15.0–25.0	14.0	35.0

Table 3. Characteristics of post-radiation rectal ulcers

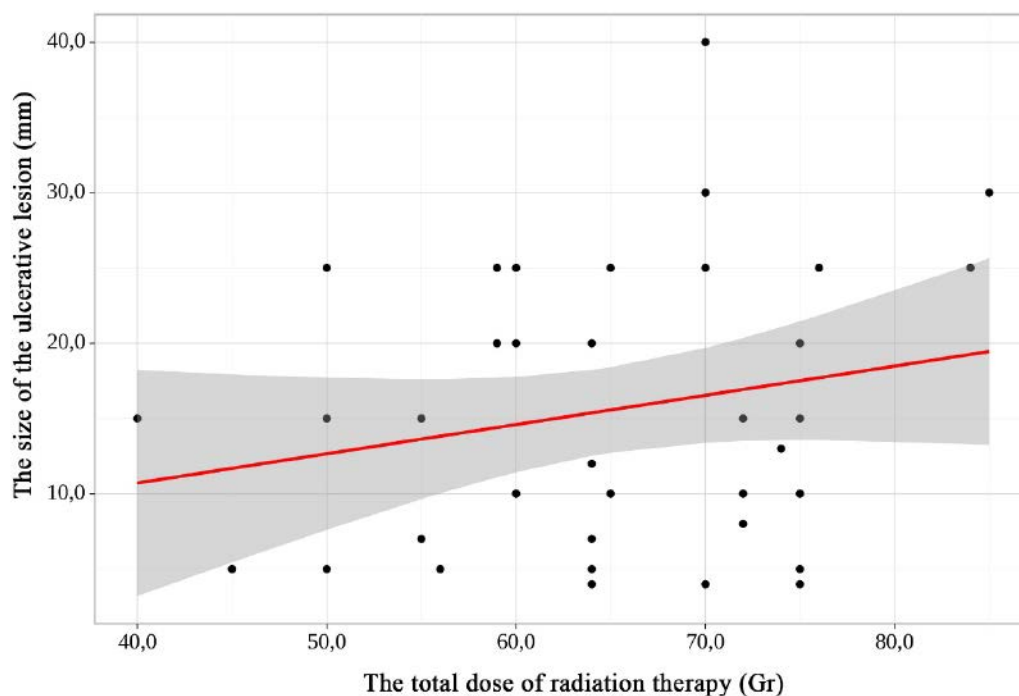
Indicator	Categories	Abs.	%
Ulcer site (circumference)	Anterior wall	39	95.1
	Left lateral wall	1	2.4
	Right lateral wall	1	2.4
Ulcer site (part of the rectum)	Upper rectum	1	2.4
	Mid rectum	6	14.6
	Low rectum	34	82.9
Ulcer depth	Superficial	20	48.8
	Deep	21	51.2

The resulting model explains 4.9% of the observed variance (Fig. 3).

The period of appearance of rectal ulcers after the end of radiation therapy was 7.85 ± 3.77 months. Post-radiation ulcer, occurred in a given period of time and persisted for more than 6 months. Mainly post-radiation ulcers were located along the anterior semicircle of the low rectum (Table 3).

The size of the ulcerative lesion was different and its median was 15.0 mm (8;25). Twenty-one

(51.2%) patients had rectal ulcers up to the muscle layer, 20 (48.8%) patients had superficial ulcers. In 10 (24.4%) patients, an intestinal stoma was previously formed and endoscopic injections were performed on the diverted rectum. Those patients had deep post-radiation ulcers located along the anterior wall of the rectum. Diverting intestinal stoma was formed in various hospitals before applying to the Center. All patients underwent colostomy more than 2 months

**Figure 3.** Influence of the total dose of radiation therapy on the size of the rectal ulcer

before the start of endoscopic injections of PRP. The purpose of colostomy was to decrease the risk of post-radiation internal fistulas and to reduce pain. Initially, the median blood platelet level in all patients was 234 thousand// μ l. After centrifugation, the median platelet concentration in the injected plasma was 2.1 times higher than the baseline level. The median number of injections for complete epithelialization of post-radiation ulcer was 5 (3; 6). In a female patient with a superficial ulcer of 4 mm in size, 1 injection of platelet-rich plasma was enough for complete healing. The maximal number of endoscopic injections reached 8 in a female patient with a deep post-radiation ulcer to the muscular layer of the rectum. A correlation analysis of the relationship between the size of the post-radiation ulcerative lesion of the rectum and the number of endoscopic injections before complete epithelialization of the ulcer revealed a noticeable close direct relationship. With an increase in the size of the ulcerative lesion by 1 mm, an increase in the number of injections by 0.113 should be expected. The resulting model explains 32.2% of the observed variance in the number of injections (Fig. 4).

During endoscopic injections of PRP, 31 (75.6%) patients experienced pain of varying strength on a visual-analog scale. Thirteen (41.9%) patients had mild pain, 14 (45.2%) — had moderate pain, 4 (12.9%) had severe pain syndrome. There were no complications during the endoscopic injections of PRP and the follow-up period. When analyzing the pain during injections depending on the depth of the ulcerative lesion, we revealed significant differences ($p = 0.032$) (Fig. 5).

The chances of pain during injections in the group of patients with deep ulcerative lesion were 6.33 times higher, compared with the group of patients with superficial ulcer, the odds ratio was statistically significant (95% CI: 1.15 — 35.01).

When analyzing the intensity of pain during endoscopic injections of PRP, a dependence on the depth of the ulcerative lesion was revealed (Table 4).

According to the table presented, significant differences ($p = 0.009$) were revealed when analyzing the pain syndrome by severity during injection depending on the depth of the ulcerative lesion (Fig. 6).

Two (4.9%) patients developed recurrence and progression of the underlying cancer during the

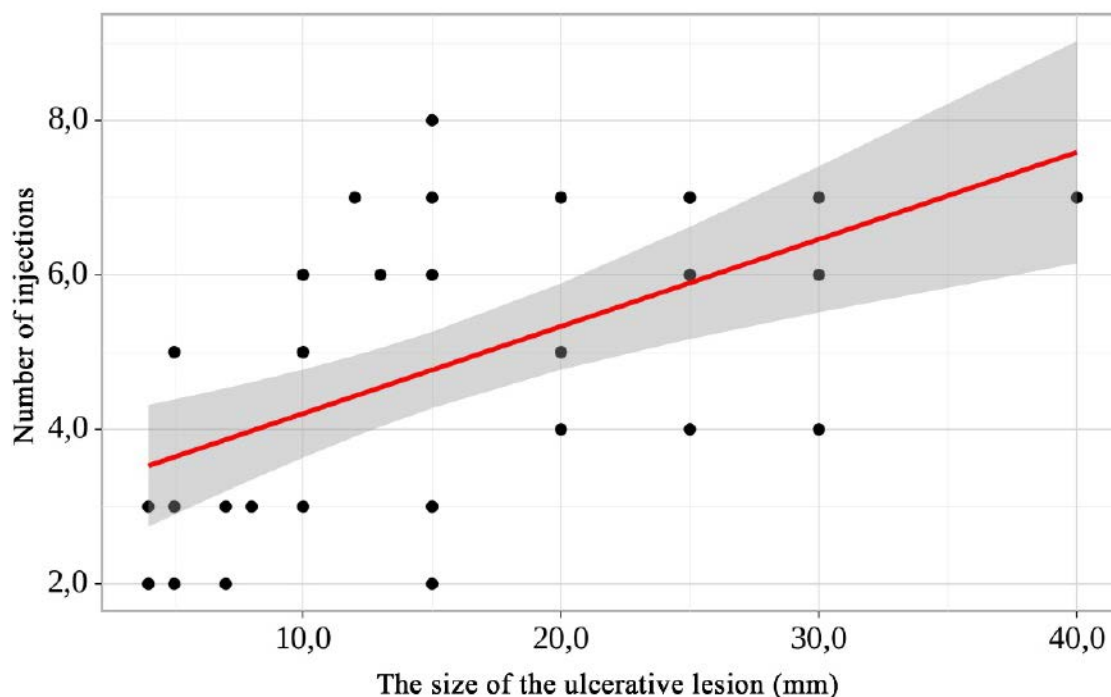


Figure 4. Dependence of the number of injections on the size of the rectal ulcer

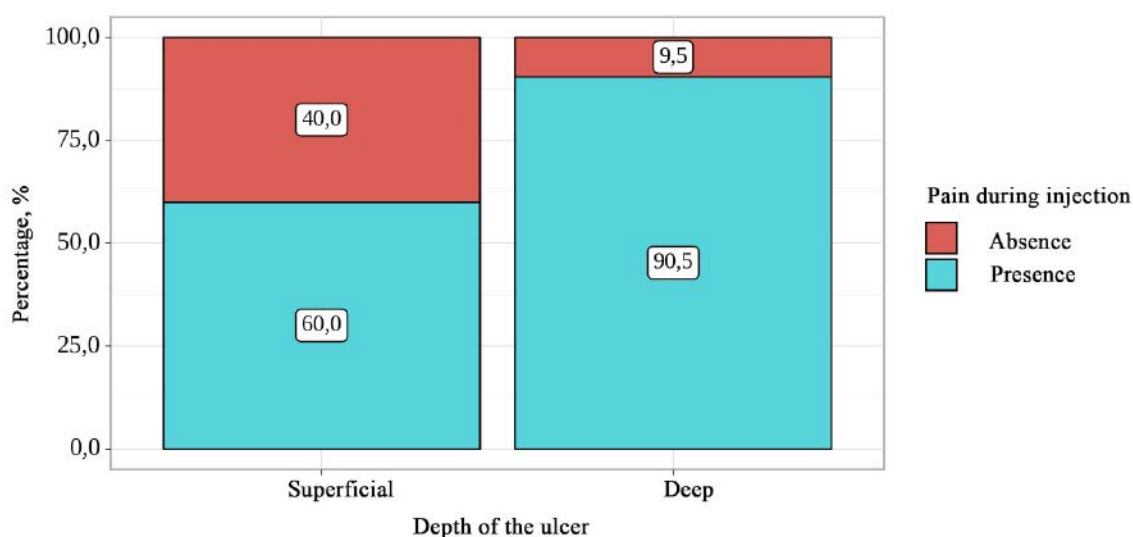
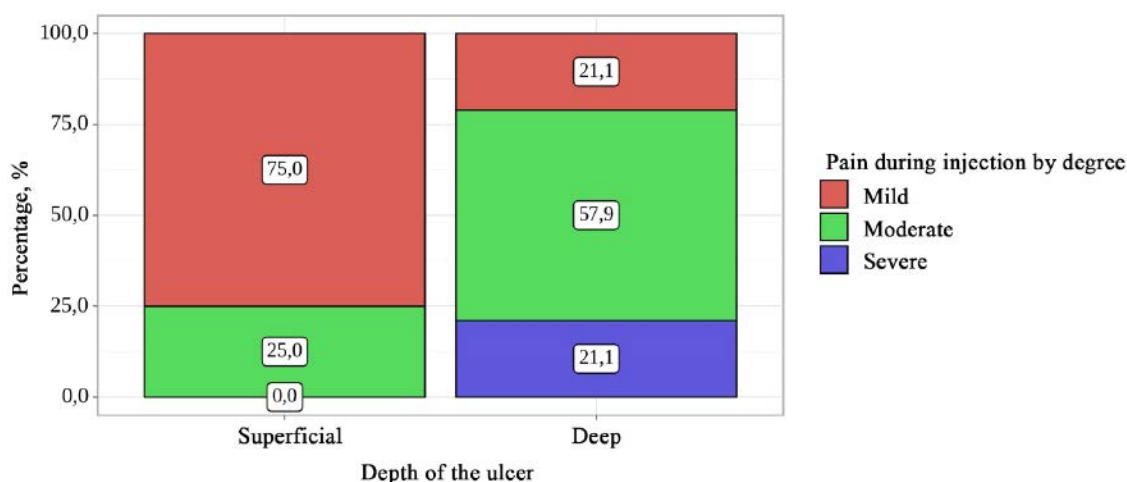
Table 4. The nature of the pain during the injection depending on the depth of the rectal ulcer

Indicator	Categories	Ulcer depth		p
		Superficial	Deep	
Pain during injection	Mild	9 (75.0)	4 (21.1)	0.009*
	Moderate	3 (25.0)	11 (57.9)	
	Severe	0 (0.0)	4 (21.1)	

Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$)

treatment. After the first injection of PRP, one female patient had a local recurrence of anal cancer. Another female patient was diagnosed with a recurrence of cervical cancer in the pelvis after 4 injections of PRP.

In 39 (95.1%) cases, complete epithelialization of post-radiation ulcerative lesion of the rectal wall was diagnosed (Fig. 7). The median follow-up was 11 months (5; 16). In the late follow-up period 39 (95.1%) patients had no recurrence of post-radiation rectal ulcer, as well as no recurrence and

**Figure 5.** Pain during injections depending on the depth of the ulcer**Figure 6.** Severity of pain syndrome during injection depending on the depth of the rectal ulcer

progression of malignant tumor was diagnosed during follow-up. Ten patients with intestinal stoma underwent stoma takedown 3 months after the healing of a post-radiation ulcerative lesion of the rectum. There were no complications after the stoma closure.

DISCUSSION

Treatment of patients with post-radiation ulcers of the rectum is a serious problem for coloproctologists, due to the lack of pathogenetic methods of treatment.

Drug therapy regimens are often ineffective for superficial ulcerative lesions and practically ineffective for deep ulcers. It should be noted that conservative treatment is long and requires large costs [12]. The technique demonstrated in this article for the use of endoscopic injections of PRP

in the treatment of patients with post-radiation rectal ulcers is effective and alternative to other methods of treatment, including the use of stromal vascular fraction of adipose tissue [5–7]. This is evidenced by the effectiveness of this technique in 39 (95.1%) patients included in the study. To obtain PRP, no special and time-consuming preparatory measures are required, unlike obtaining cellular products from adipose tissue. The issue of oncological safety of endoscopic injections of PRP in the treatment of patients with late radiation rectal ulcers requires further study and long follow-up. In our opinion, the reason for the recurrence of pelvic cancer of the uterine body in 1 patient and a local recurrence of anal cancer in another patient, identified during the study, is a preoperative check-up in a non-specialized oncological institution. All the patients before starting the treatment of post-radiation rectal ulcers with the use of endoscopic injections of PRP need

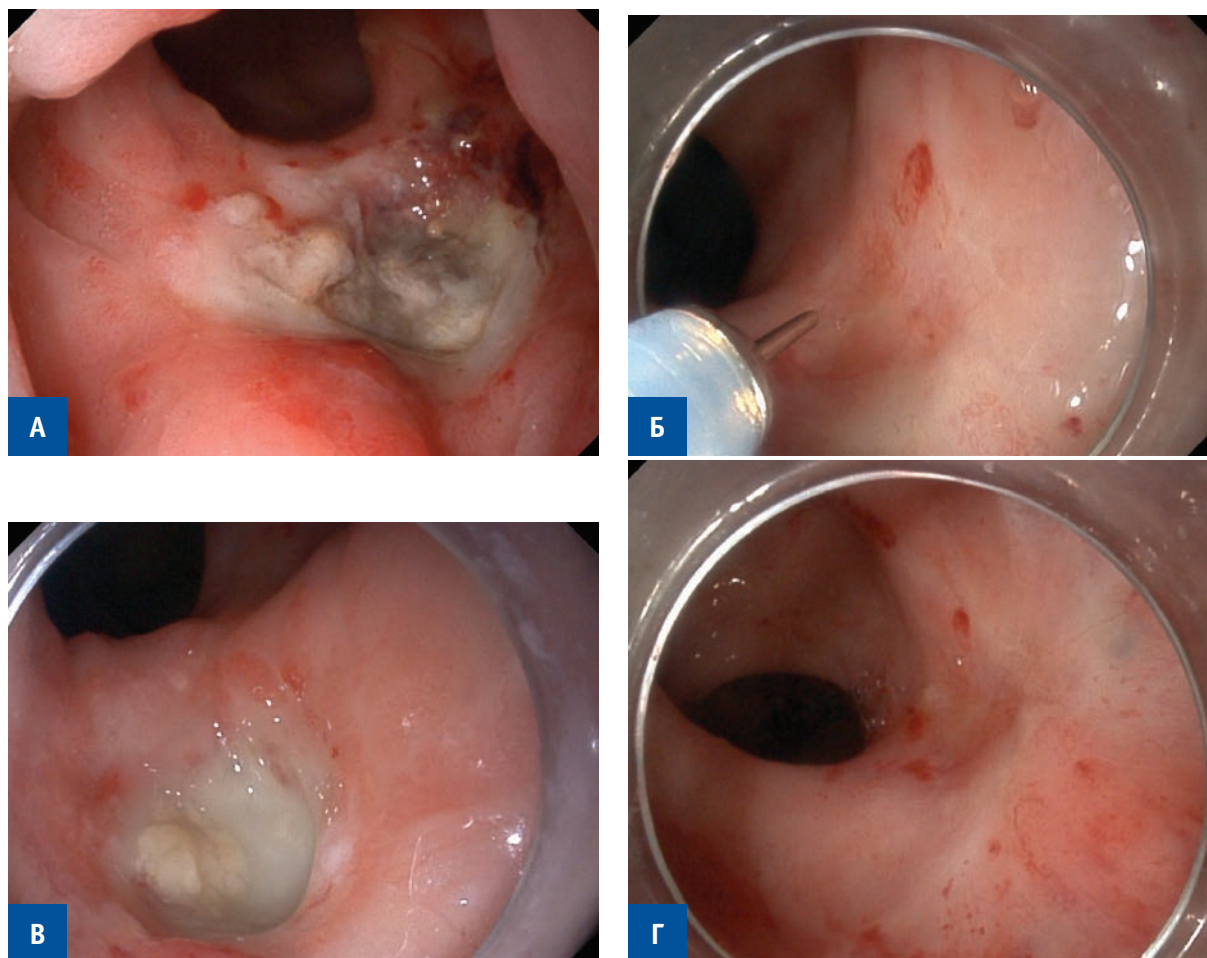


Figure 7. Stages of healing of a post-radiation ulcer of the rectum

a comprehensive check-up in order to exclude recurrence and progression of a malignant tumor. Patients are required to undergo computed tomography of the thoracic and abdominal cavities with contrast, MRI of the pelvis with contrast, as well as morphology of the endobioptate from the margins of the ulcerative rectal lesion.

The nature of the pain experienced by patients during endoscopic injections depends on the size and depth of the post-radiation ulcerative lesion of the rectal wall. Its intensity indicators demonstrate that the use of endoscopic injections of PRP does not require the use of general anesthesia and can be performed on an outpatient basis. In patients with deep ulcerative lesions of large size, it is possible to perform endoscopic injections of PRP under sedation.

CONCLUSION

The presented technique of endoscopic injections of PRP is technically feasible, safe and effective in

the treatment of patients with post-radiation rectal ulcers. Before starting the treatment, patients with post-radiation rectal ulcers should undergo a comprehensive check-up.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Alexander V. Leontev, Elena A. Grishina

Collection and processing of the material: Alexander V. Leontev, Elena A. Grishina, Irina V. Nadina

Statistical processing: Alexander V. Leontev, Irina V. Nadina

Writing of the text: Alexander V. Leontev, Mikhail A. Danilov, Elena A. Grishina

Editing: Mikhail A. Danilov, Kirill V. Shishin

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Alexander V. Leontev — 0000-0003-3363-6841

Elena A. Grishina — 0000-0002-1265-8382

Mikhail A. Danilov — 0000-0001-9439-9873

Irina V. Nadina — 0000-0002-5784-2140

Kirill V. Shishin — 0000-0003-0010-5294

REFERENCES

1. Denton AS, Andreyev HJN, Forbes A, et al. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *British Journal of Cancer*. 2002;87(2):134–143.
2. Pasov V.V., Korotkov V.A., Kasymov M.R. et al. Principles of treatment of late radiation injuries of the rectum in cancer patients. *Andrology and genital surgery*. 2021;22(1):21–27. (in Russ.).
3. Sycheva I.V. Treatment of radiation injuries of the pelvic organs after radiation therapy of prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(3):64–71. (in Russ.).
4. Leontiev A.V., Danilov M.A., Grishina E.A., Shishin K.V. The place of resection operations in the treatment of late radiation injuries of the rectum. *Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2021;2:47. (in Russ.).
5. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2016;69(2):170–179.
6. Guo J, Nguyen A, Banyard DA. et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2016;69(2):180–188.
7. Teryushkova Zh. I. New technologies in the treatment of post-radiation injuries of the rectum: specialty 3.1.9 "Surgery". Avtoreferat of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Bashkir State Medical University. 2021; p. 46. (in Russ.).
8. Russian Federation. Laws. On Biomedical cell Products: Federal Law No. 180-FZ: [adopted by the State Duma on June 8, 2016; approved by the Federation Council on June 15, 2016]. Moscow, 2016. 127 p. (in Russ.).
9. Leontiev A.V., Danilov M.A., Maleev Yu.V., et al. The use of autologous platelet-rich plasma in the complex treatment of radiation ulcers of the perianal region. *Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition*. 2021;6. Publication 1-7. (in Russ.). doi: [10.24412/2075-4094-2021-6-1-7](https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-6-1-7)
10. Medvedev V.L., Kogan M.I., Mikhailov I.V., et al. Autologous plasma enriched with platelets: what is it and for what? *Bulletin of Urology*. 2020;8(2):67–77. (in Russ.).
11. Kaux JF, Libertiaux V, Dupont L, et al. Platelet-rich plasma (PRP) and tendon healing: comparison between fresh and frozen-thawed PRP. *Platelets*. 2020;31(2):221–225.

12. GulYA, PrasannanS, JabarFM, et al. Pharmacotherapy for chronic hemorrhagic radiation proctitis. *World Journal of Surgery*. 2002;26(12):1499–1502.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-94-103>



Characteristics of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer

Marina A. Sukhina^{1,2}, Matvey H. Stavtsev¹, Sergey I. Achkasov¹,
Sergey M. Yudin²

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency (Pogodinskaya st., 10-1, Moscow, 119121, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate the intestinal microbiota and identify its characteristic features in patients with colorectal cancer. **PATIENTS AND METHODS:** the composition of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer was analyzed, while the comparison group consisted of patients with non-inflammatory bowel diseases.

RESULTS: previous studies have shown the possible role of enterococci and some types of clostridia in stimulating oncogenic processes and, on the contrary, the vital role of lactobacilli and bifidobacteria in intestinal homeostasis maintaining. The proportion of enterococci was increased in patients with colorectal cancer (12.7% in the study group and 7.6% in the control group) on the contrary the proportion of bifidobacteria and obligate anaerobes was decreased (1.5% in the study group and 4% in the control groups) and (3.3% of the study group and 9.7% in the control group) respectively. Decrease of the microbiota biodiversity was observed for the patients with colorectal cancer that was calculated by the Shannon diversity Index (4.46 in the study group and 4.8 in the control group), also two-fold increase of *Pseudomonas aeruginosa* (2.2% in the study group and 1.1% in the control group) was found for this cohort, *Clostridium septicum* was isolated only from patients with colorectal cancer.

CONCLUSION: this study results suggest the diagnostic significance of the diversity of the intestinal microbiota.

KEYWORDS: colorectal cancer, microbiota, anaerobes, butyrate-producing bacteria, lumen microbiota, wall microbiota

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

STATE ASSIGNMENT: AAAA-A21-121012100067-7 «Study of the oncogenic potential of the colon microbiota and determination of its role in the pathogenesis of colorectal cancer»

FOR CITATION: Sukhina M.A., Stavtsev M.H., Achkasov S.I., Yudin S.M. Characteristics of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2023;22(3):94–103. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-94-103>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Marina A. Sukhina, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: sukhina-ma@yandex.ru

Received — 26.05.2023

Revised — 13.06.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

INTRODUCTION

According to a study published by Catherine de Martel et al., 2020 [1] in 2018, approximately 2.2 million cases of cancer associated with infection were diagnosed worldwide, which as per ASIR (age-standardized incidence rates) is equal to 25.0 cases per 100,000 person-years. Among the main etiological agents, *Helicobacter pylori* (810,000 cases, ASIR 8.7 cases per 100,000 person-years), human papilloma virus (HPV) (690,000, 8.0), hepatitis B virus (HBV) (360,000, 4.1) and hepatitis C virus (HCV) (160,000, 1.7). As for colorectal cancer (CRC), at the moment there is no convincing

data on a positive correlation between the presence, absence or persistence of a certain infectious agent and the development of colorectal cancer, which is obvious for stomach, cervical and liver cancers (HVP, *H. pylori* and HCV, respectively). Some researchers point to non-infection-related cancers (breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer), although there are studies for breast cancer suggesting a link with an infectious agent similar to Murine Mammary tumor virus (MMTV), which causes breast cancer in mice [2,3].

At the same time, colorectal cancer with 1.8 million new cases and 881,000 deaths in 2018 [4] remains a global problem, being the third most

common oncological disease and the second most fatal malignant neoplasm [5]. According to forecasts, 2.2 million new cases and 1.1 million deaths are expected in the world by 2030 [6]. At the same time, the etiology of colorectal cancer is very complex and includes both genetic and environmental factors [7]. The twin method and family studies have demonstrated that only a small part of colorectal cancer is associated with a genetic predisposition, namely familial adenomatosis, hereditary non-polypous colorectal cancer, Peitz-Jaegers syndrome and other rare diseases [8–10]. Also, many cases of colorectal cancer are recognized as sporadic [11]. At the same time, more and more data indicate that the intestinal microbiota plays an important role in the occurrence, progression and metastasis of colorectal cancer [12].

In the process of modeling colorectal cancer in animal experiments, a change in bacterial communities is shown. In particular, rats with colorectal cancer showed a significant decrease in butyrate-producing bacteria, such as *Roseburia* and *Eubacterium*, and a decrease in the number of probiotic species, such as *Ruminococcus* and *Lactobacillus* [13]. When analyzing scientific publications on the topic of colorectal cancer, attention is drawn to the availability of data on the association of enterococcal infection and malignant neoplasms of the large intestine. For example, in a study by Kajihara et al. [14], a high comorbidity of cancer and enterococcal infection, defined as a monomicrobial culture, was demonstrated, while the study did not consider cases of colonization by enterococci. A study by Amarnani et al. [15] explicitly indicates the possible role of intestinal enterococci in the development of large intestine cancer, which is also reflected in a study by Li et al. [16]. Possible molecular mechanisms of carcinogenesis associated with enterococcal infection are described in studies by Ruiz, P.A., et al. and Wang, X., et al. [17,18]. Among obligate anaerobes, *Clostridium septicum*, which is a gram-positive spore-forming obligate anaerobic bacterium, is considered as a microorganism, and also possibly associated with the development of CRC. It has been suggested that the lack of oxygen and the acidic environment of the large intestine tumor provides favorable conditions for

the germination of *C. Septicum* spores [19]. It remains a debatable question whether the presence of *C. Septicum* is the cause of cancer or whether the bacterium contributes to the further development of the tumor.

Separately, it is worth noting the role of bifidobacteria, which are one of the main colonizers of the intestine. In general, it is believed that their interaction with the host begins shortly after birth, although recent studies have questioned the dogma of sterility of the intrauterine environment, providing evidence of the presence of microorganisms in the placenta, amniotic fluid and umbilical cord in a healthy full-term pregnancy [20–22]. It is assumed that some representatives of the genus *Bifidobacterium* have various positive effects for the macroorganism at the local and systemic levels, for example, limiting colonization/invasion of pathogenic flora or affecting the immune system through changes in innate and/or adaptive immune responses. Thus, studies have revealed a number of secreted or surface-associated molecules that act as mediators for establishing a dialogue between bifidobacteria and the host immune system and allow interaction with immune cells associated with the mucosal layer [23]. In addition, by-products of carbohydrate metabolism of bifidobacteria act as vectors that directly and indirectly trigger the host's immune response, the latter by stimulating the growth of other commensal microorganisms, such as bacteria producing propionate or butyrate [24]. Among the short-chain fatty acids produced in the human large intestine, butyrate plays a key role in maintaining intestinal health and is the preferred source of energy for intestinal epithelial cells. As a result, the consumption of butyrate improves the integrity of the intestinal epithelial cells of the host, promoting close contacts, cell proliferation and mucin production by goblet cells [25,26]. There is also evidence of the role of butyrate as an anti-inflammatory agent [27,28].

AIM

To evaluate intestinal microbiota and to identify its features in patients with colorectal cancer.

PATIENTS AND METHODS

Patients. The main group — patients with colorectal cancer (regardless of TNM) — 100 patients. Comparison group — patients with hemorrhoids, anal fissure, rectal fistulas — 76 patients.

Patients underwent inpatient treatment at the Center in the period from January 2021 to December 2022.

Biomaterial under study. Samples of parietal (biopsies of the large intestine mucosal layer) and lumen (feces) microbiota were studied in each patient. In patients with colorectal cancer, biopsy material from the tumor was additionally studied. In total, 604 (300 samples in patients with CRC and 304 samples in patients of the comparison group) biosimilars were included in the study. The microbiological study was carried out using an expanded range of nutrient media (25 types of nutrient media for primary sowing of biomaterial), with incubation in aerobic, microaerophilic and anaerobic conditions. Identification of isolated microorganisms was carried out using mass spectrometry on the MALDI-TOF platform. The study of the cultural properties of microorganisms, growth conditions, colony morphology was carried out using standard microbiological methods.

Statistical data processing was carried out using the Statistics program. The data were evaluated separately for the lumen faeces and for the wall flora. The contribution of each microorganism was expressed as a fraction of the microbiota, based on the analysis of the entire data set, the Shannon biodiversity index was calculated using the formula $H = -\sum p_i \cdot \ln(p_i)$. The Shannon Index allows us to take into account both species richness and quantitative differences between species.

RESULTS

The results obtained in the study of the parietal and lumen microbiota were combined into the microbiota of the large intestine. The total number of isolates isolated in patients with colorectal cancer was 1,381 isolates, while 1,813 isolates were isolated in the comparison group.

The data on the spectrum of microorganisms in samples obtained from patients with colorectal

cancer are shown in Figure 1, from patients of the comparison group — in Figure 2.

Figures 1 and 2 show the combined number of isolated strains from the corresponding species along the Y axis. The species composition is represented on the X — axis. The microbiota of patients with colorectal cancer is characterized by a poor species composition, in contrast to the comparison group. Attention is drawn to the dominance of such groups of microorganisms as *Enterococcus* with a clear decrease in the content of *Bifidobacterium*. A total of 236 species of microorganisms were isolated in samples obtained from 100 patients. The Shannon index for the microbiota of patients with colorectal cancer was 4.47.

In patients of the comparison group, attention is drawn to several pronounced peaks in the content of microorganisms such as *E. coli*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, and *Bifidobacterium longum*. In general, we can note a pronounced biodegradation of the microbiota in patients without CRC. A total of 280 species of microorganisms were isolated in samples obtained from 76 patients. The Shannon index for the microbiota of patients in the comparison group was 4.8.

In the group of patients with CRC, 236 species of microorganisms were isolated, of which 4 species had the highest incidence of occurrence (more than 40 isolated strains): *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. 280 microorganisms were isolated in the comparison group, 6 species had the highest incidence of occurrence (more than 40 isolated strains): *E. coli* (together with *E. coli* hem +), *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bifidobacterium longum*. As a result of studying the species composition of the microbiota in patients with CRC relative to the comparison group, the following types of microorganisms were not isolated in the CRC group: *Vibrio ezurae*, *Listeria grayi*, *Dermaococcus nishinomiyaensis*, *Moraxella osloensis*, *Rothia amarae*, *Dermaococcus nishinomiyaensis*, *Paeniglutamici bacter psychrophenicus*, *Paracoccus versutus*, *Veillonellaspp*, *Clostridium butyricum*, *Megasphaera elsdenii*, *Sutterella wadsworthensis*, *Magnusiomyces capitatus*, *Kazachstaniapintolopesii*, *Wickerhamomyces anomalus*.

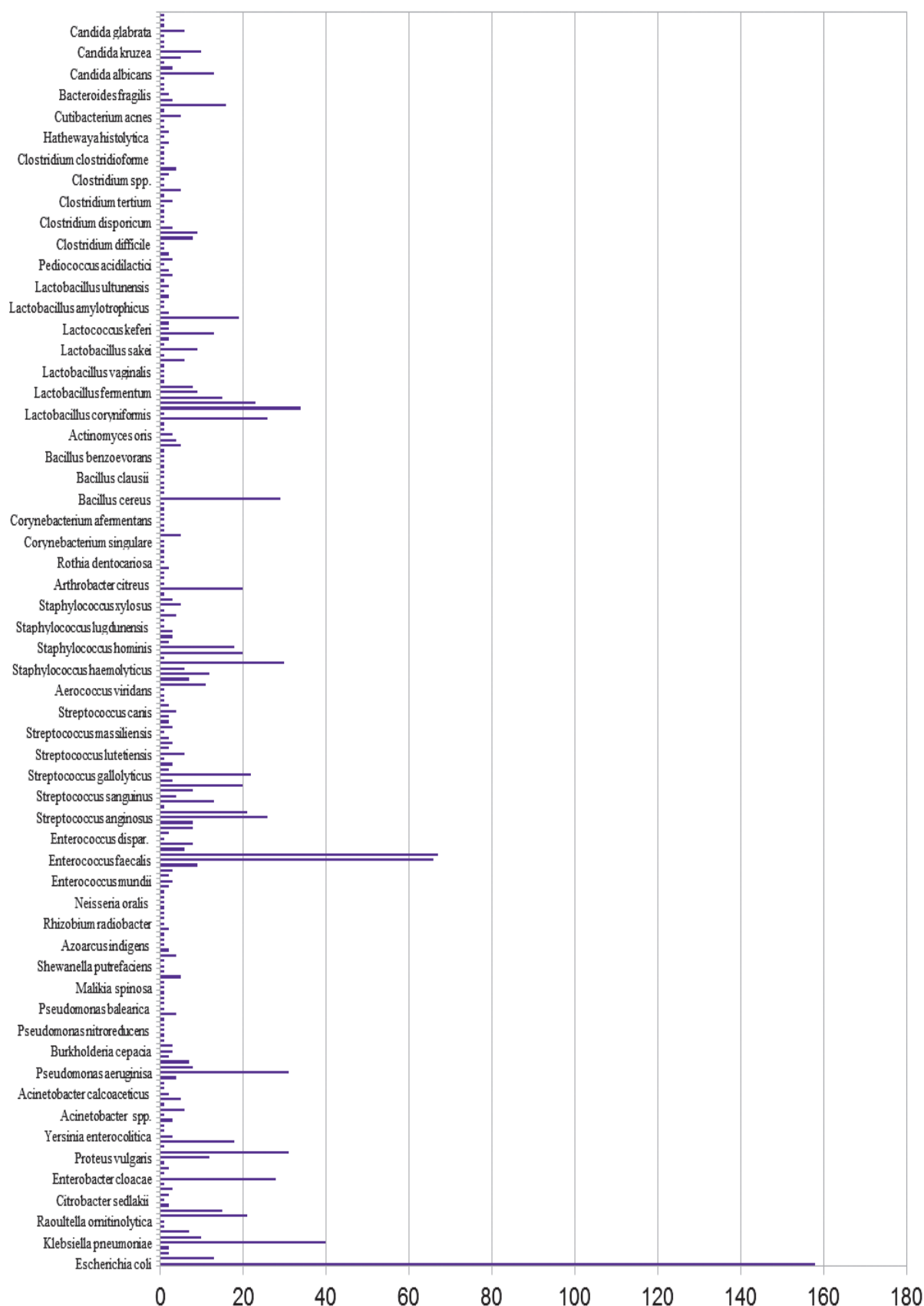


Figure 1. Spectrum of microorganisms in samples of patients with colorectal cancer

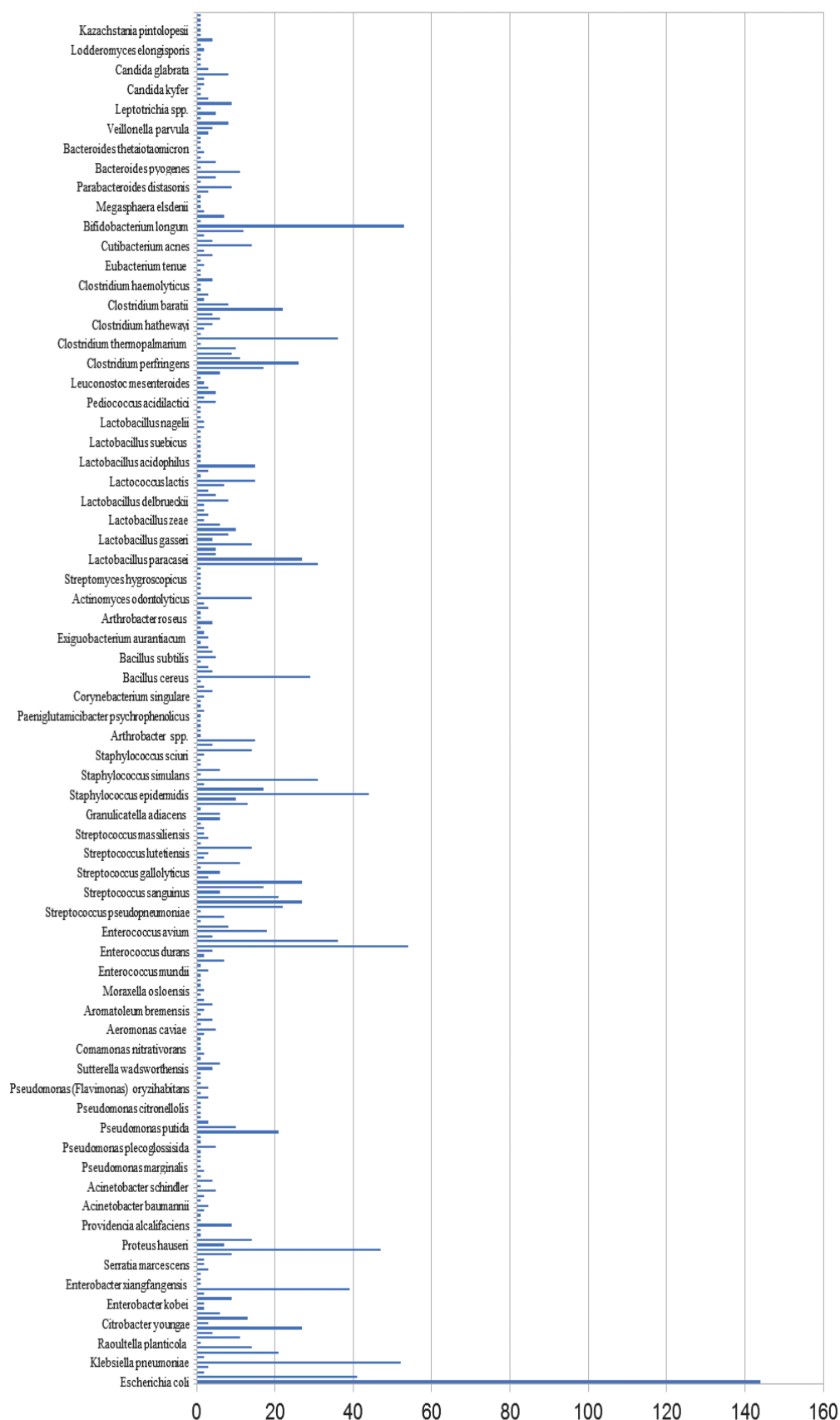


Figure 2. Spectrum of microorganisms in samples of patients with diseases of the rectum and anus

At the same time, *Filifactorhathewayi*, *Blautiacoccoides*, *Propionibacterium avium*, *Clostridium septicum* were found only in the group of patients with CRC. The representation of *Pseudomonas aeruginosa* was higher in the group of patients with colorectal cancer by 2.2% of the microbiome, in the comparison group the incidence of *Pseudomonas aeruginosa* was exactly two times lower and amounted to 1.1%.

To assess the distribution of microorganisms depending on taxonomic affiliation, microorganisms were grouped into taxonomic groups; the data are shown in Figure 3. Particular attention should be paid to the coincidence of the representation of enterobacteria, as well as a significant difference in the representation of gram-negative obligate anaerobes, obligate spore anaerobes, bifidobacteria and enterococci. Thus, in the group of obligate gram-negative anaerobes in patients with CRC, only 4 types of gram-negative anaerobes were isolated: *Bacteroides fragilis* was isolated in two patients, and *Bacteroides vulgatus*, *Veillonelladispar*, *Thaueraaminoaromatica* were detected only once, while 21 types of obligate gram-negative anaerobes with fairly widely represented species of *Vellionells spp.*, *Bacteroides spp.* and *Parabacteroides spp.* were isolated in the comparison group patients.

In the group of obligate spore anaerobes, a similar pattern was observed in terms of representation: 19 clostridium species in patients with CRC and 21 species in the comparison group.

The dominant species isolated in patients with CRC was *Clostridium perfringens*, and in patients of the comparison group *Clostridium innocuum*. *C.septicum* was found only in the biomaterial of patients with CRC. In general, 46 species belonging to the genus *Clostridium spp.* were isolated in these patients, while 175 species were isolated in the comparison group. Among the bifidobacteria in patients with CRC, only 3 species were identified: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* and *Bifidobacterium breve*. The total number of isolated isolates of bifidobacteria was 20 strains, while 75 strains belonging to five types of bifidobacteria were isolated in the comparison group: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* and *Bifidobacterium adolescentis*.

Among enterococci in patients with CRC, 175 strains of 11 species were isolated, and in the comparison group 138 strains belonging to 10 species. The contribution of enterococci in patients with CRC was 12.7%, the most common species were *E.faecalis* and *E.faecium*, with a share in the microbiota of 4.8% each. In the comparison group, the contribution of enterococci was 7.6% *E.faecalis* and *E.faecium* with a share in the microbiota of 3.0% and 2.0%, respectively.

In the group with colorectal cancer, the representation of bifidobacteria was significantly reduced (1.5%), while in the comparison group, bifidobacteria occupy 4.0% of the microbiome. Also noteworthy is the decrease in the spectrum of obligate spore anaerobes in the group of patients with CRC (3.3%), while in the comparison group obligate spore anaerobes occupy almost 10% (9.7%) of the microbiome. On the contrary, enterococci are more widely represented in patients with CRC (12.7%) than in the comparison group (7.6%).

To assess the representation of microorganisms by types of respiration, microorganisms were grouped into 4 groups: obligate aerobes, obligate anaerobes, microaerophiles (capnophiles) and facultative anaerobes. The data by groups are shown in Figure 4.

In the representation of microorganisms, according to their type of respiration, there was no statistically significant difference between the three groups — obligate aerobes, microaerophiles and facultative anaerobes. On the contrary, in the group of obligate anaerobes, there is a drop in the number of bacteria. Thus, only 4 types of gram-negative anaerobes were detected in the group of patients with colorectal cancer, while 21 types of gram-negative anaerobic microorganisms were detected in the control group. In general, the proportion of obligate anaerobes in patients with CRC did not exceed 7% (6.9%), while in the comparison group obligate anaerobes are the second largest group of microorganisms — more than 20.9% of the microbiome.

In general, it should be noted the preservation of a harmonious relationship between groups of microorganisms and, as expected, the leading group turned out to be facultative anaerobes, mainly represented by the order *Enterobacteriales*. At the

same time, a statistically significant difference was found in the group of obligate anaerobic microorganisms — the representation of obligate anaerobes in the group of patients with CRC is

lower than in the comparison group: 7% vs. 21%, obviously achieved due to the differences described above in the groups of gram-negative and spore-forming anaerobes.

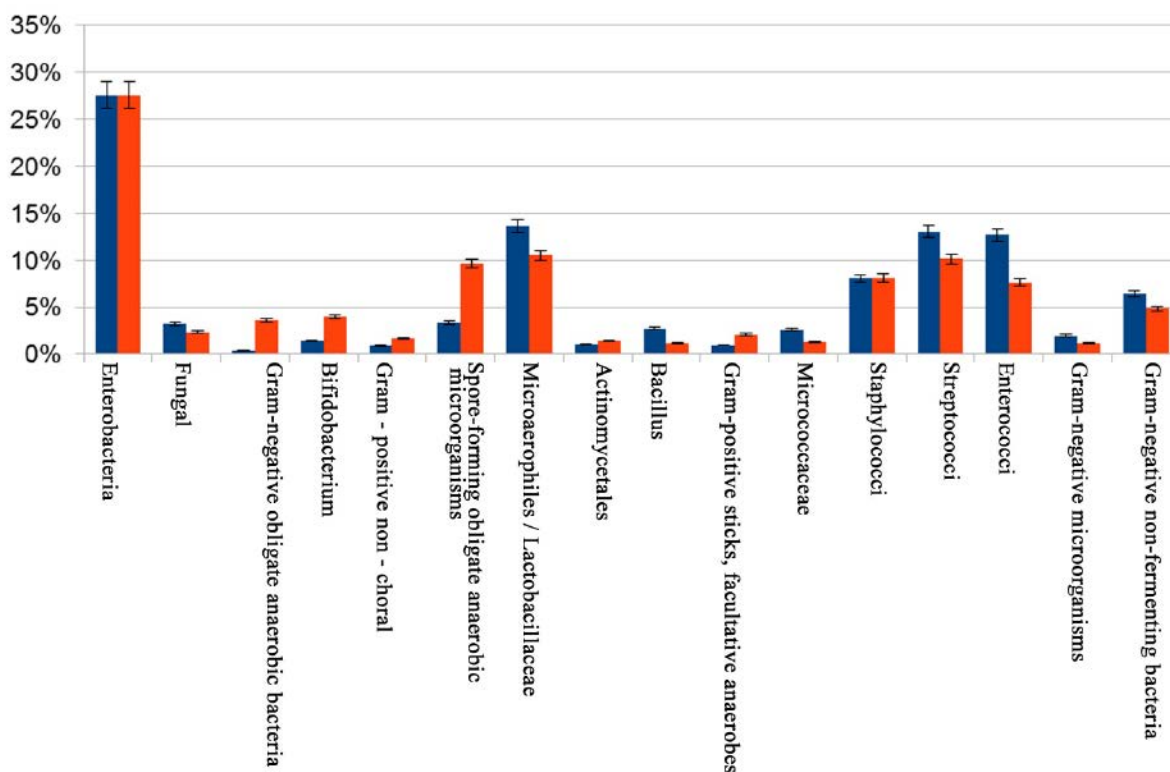


Figure 3. Distribution of microbiota by taxonomic groups

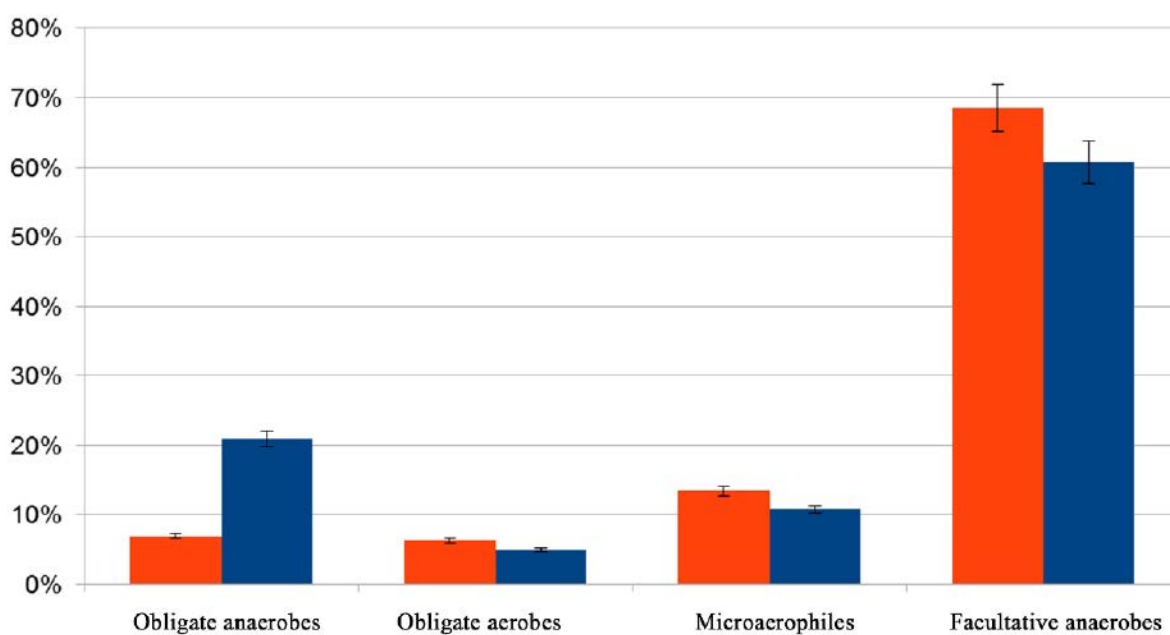


Figure 4. Distribution of isolated microorganisms by types of respiration

Table 1. Ratios within the indigenous microflora

	CRC	Comparison Group
Lactobacilli/Bifidobacteria	9.4	2.6
The proportion of lactobacilli	13.6%	10.5%
The proportion of bifidobacteria	1.5%	4.0%
Spore/non-sporemicroorganisms	3.8	5.8

The assessment of the presence of indigenous (autochthonous) microflora in relation to the total microbial number (the total number of isolated isolates of microorganisms) in the studied groups of patients is shown in Table 1.

Attention is drawn to the significant difference in the ratios of lactobacilli and bifidobacteria. The data obtained indicate a decrease in the number of bifidobacteria in patients with CRC (1.5%), which causes a threefold difference in the ratio of bifidobacteria/lactobacilli.

The study revealed a decrease in the proportion of bifidobacteria in the group of patients with CRC (1.5%), while in the comparison group bifidobacteria occupy 4% of the microbiome. The high peak of *B. longum* in patients of the comparison group, clearly visible in Figure 2, looks especially bright, while the representation of this species alone is almost 3% (2.9%) of the entire microbiota. In patients with CRC, *B. longum* also dominates, but in the overall picture of the microbiota, bifidobacteria are lost; the number of *B. longum* in patients with CRC is about 1% of the total microflora (1.1%). The ratio between spore and non-spore obligate anaerobes is also noteworthy, since in the CRC group it is 3.8, while in the comparison group it is 5.8, which is due to the high rate of occurrence of *Clostridium spp.* in patients of the comparison group (46 isolates in the CRC group and 175 in the comparison group).

DISCUSSION

The human intestine is a biocenosis with numerous connections both between the macroorganism and the microbiota, and within the microbial community. The data obtained demonstrate significant changes in the microbiota in patients with colorectal cancer. When grouping microorganisms by type of respiration, the most pronounced changes occur in the group of anaerobic microorganisms — the proportion of anaerobes

in patients with colorectal cancer was less than 6.9%, and in the comparison group — 20.9%.

At the same time, there is a decrease in the level of microbial diversity, expressed by the Shannon biodiversity Index.

In patients with colorectal cancer, the Shannon index was 4.46; at the same time, the total number of isolated microorganisms was 236, while 280 species of microorganisms were isolated in a smaller control group and the Shannon biodiversity index was 4.8. We especially clearly see a decrease in the representation of bifidobacteria in patients with CRC. The proportion of bifidobacteria in the group of patients with colorectal cancer was 1.5% of the microbiome, while in the comparison group it reached 4.0%. The species composition of bifidobacteria in patients with CRC was represented by three species: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, while in patients with benign disease of the rectum and anus, the species composition of bifidobacteria is represented by five species: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. catenulatum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. adolescentis*. In the group of patients with colorectal cancer, the proportion of spore gram—positive anaerobes amounted to 3.3%, while in the comparison group, spore anaerobes were a significant component of the microflora with a proportion of almost 9.65%. However, potentially oncogenic *Clostridium septicum* was found only in patients with colorectal cancer. The representation of enterococci was higher in the CRC group; 12.7% of the total microbiome, *E. faecalis* and *E. faecium* were among the most common bacteria, with a share of 4.8% each in the microbiota. Given the data on the potential oncogenicity of *Enterococcus*, further studies of the role of *Enterococcus* in the carcinogenesis of colorectal cancer seem appropriate. *Pseudomonas aeruginosa* was not widely represented in both groups, but given the propensity of *P. aeruginosa* to colonize damaged tissues, the high incidence in cancer patients (2.2% in the CRC group and 1.1% in patients without cancer) does not seem accidental.

In further studies of marker microorganisms associated with colorectal cancer, attention should be paid to the presence of the following microorganisms: *Clostridium septicum*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, as well as to the ratio of microorganisms between groups of bifidobacteria and lactobacilli, spore and non-spore anaerobes and the representation of anaerobic microorganisms in general.

CONCLUSION

In patients with colorectal cancer, the composition and diversity of the intestinal microbiota changes: the biodiversity of the intestinal microflora decreases, the representation and incidence of occurrence of bifidobacteria and spore gram-positive anaerobes decreases, the incidence of occurrence of enterococci increases, potentially oncogenic microorganisms such as *Clostridium septicum* are isolated.

Whether the observed changes are the cause or consequence of colorectal cancer remains to be found out in further studies, which could potentially reveal both the molecular nature of the interactions of indicator microorganisms with macroorganism tissues, and approach the question of the diagnostic significance of the specific fullness of the intestinal microbiome.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Marina A. Sukhina, Sergey I. Achkasov, Sergei M. Yudin

Collection and processing of the material: Marina A. Sukhina, Matvey H. Stavtsev

Statistical processing: Marina A. Sukhina, Matvey H. Stavtsev

Writing of the text: Matvey H. Stavtsev

Editing: Marina A. Sukhina, Sergey I. Achkasov, Sergei M. Yudin

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Marina A. Sukhina — candidate of Sciences in Biology, Head of the Department of Microbiological and Immunological Research, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology and Parasitology, Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency; ORCID: 0000-0003-4795-0751

Matvey H. Stavtsev — junior researcher Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0009-0005-0104-4843

Sergey I. Achkasov — corresponding member RAS, professor, doctor of medical sciences, director of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0000-0001-9294-5447

Sergey M. Yudin — doctor of medical sciences, professor, Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency; ORCID: 0000-0002-7942-8004

REFERENCES

1. de Martel C, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Heal International Agency for Research on Cancer*. 2020;8(2): e180–e190. doi: [10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
2. Lawson JS, Glenn WK, Whitaker NJ. Breast Cancer as an Infectious Disease. *Women's Heal*. 2010;6(1):5–8. doi: [10.2217/whe.09.73](https://doi.org/10.2217/whe.09.73)
3. Mason AL, Gilady SY, MacKey JR. Mouse mammary tumor virus in human breast cancer: Red herring or smoking gun? *Am J Pathol Elsevier Inc*. 2011;179(4):1588–1590. doi: [10.1016/j.ajpath.2011.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.08.003)
4. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020 November; 11:1–13. doi: [10.3389/fimmu.2020.615056](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.615056)
5. Lotfollahzadeh S, Recio-Boiles A C.B.C.C. Colon Cancer. 2022. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): S p. PMID:29262132.
6. Arnold M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–691. doi: [10.1136/gutjnl-2015-310912](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912)
7. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol*. Nature Publishing Group, 2014;12(10):661–672. doi: [10.1038/nrmicro3344](https://doi.org/10.1038/nrmicro3344)
8. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society, 2008;359(20):2143–2153. doi: [10.1056/](https://doi.org/10.1056/)

NEJMr0802968

9. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007;21(20):2525–2538. doi: [10.1101/gad.1593107](#)
10. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer.* 2002;99(2):260–266. doi: [10.1002/ijc.10332](#)
11. Drewes JL, Housseau F, Sears CL. Sporadic colorectal cancer: Microbial contributors to disease prevention, development and therapy. *Br J Cancer.* Nature Publishing Group, 2016;115(3):273–280. doi: [10.1038/bjc.2016.189](#)
12. Tlaskalova-Hogenova H, et al. Microbiome and colorectal carcinoma: Insights from germ-free and conventional animal models. *Cancer J. (United States).* 2014;20(3):217–224. doi: [10.1097/ppo.000000000000052](#)
13. Zhu Q, et al. Analysis of the intestinal lumen microbiota in an animal model of colorectal cancer. *PLoS One.* 2014;9(3):1–10. doi: [10.1371/journal.pone.0090849](#)
14. Kajihara T, et al. Clinical characteristics and risk factors of enterococcal infections in Nagasaki, Japan: A retrospective study. *BMC Infect. Dis. BMC Infectious Diseases.* 2015;15(1):1175–6. doi: [10.1186/s12879-015-1175-6](#)
15. Amarnani R, Rapose A. Colon cancer and enterococcus bacteremia co-affection: A dangerous alliance. *J Infect Public Health.* King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, 2017;10(5):681–684. doi: [10.1016/j.jiph.2016.09.009](#)
16. Li S, et al. Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments. *Cancer Biol Med.* 2022. Vol. 19, № 2. P. 147–162. doi: [10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0651](#)
17. Ruiz PA, et al. Fail to Inhibit Proinflammatory Gene Expression in Intestinal. 2016. doi: [10.4049/jimmunol.174.5.2](#)
18. Wang X, Huycke MM. Extracellular Superoxide Production by Enterococcus faecalis Promotes Chromosomal Instability in Mammalian Cells. *Gastroenterology.* 2007;132(2):551–561. doi: [10.1053/j.Gastro.2006.11.040](#)
19. Mirza NN, McCloud JM, Cheetham MJ. Clostridium septicum sepsis and colorectal cancer — A reminder. *World J Surg Oncol.* 2009;7:73. doi: [10.1186/1477-7819-7-73](#)
20. Kuperman AA, et al. Deep microbial analysis of multiple placentas shows no evidence for a placental microbiome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2020;127(2):159–169. doi: [10.1111/1471-0528.15896](#)
21. Milani C, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):1–67. doi: [10.1128/MMBR.00036-17](#)
22. Collado MC, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep Nature Publishing Group.* 2016;6(October 2015):1–13. doi: [10.1038/srep23129](#)
23. Alessandri G, et al. Bifidobacterial Dialogue With Its Human Host and Consequent Modulation of the Immune System. *Front Immunol.* 2019;10(October). doi: [10.3389/fimmu.2019.02348](#)
24. Bunesova V, Lacroix C, Schwab C. Mucin Cross-Feeding of Infant Bifidobacteria and Eubacterium hallii. *Microb Ecol Microbial Ecology.* 2018;75(1):228–238. doi: [10.1007/s00248-017-1037-4](#)
25. Den Besten G, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325–2340. doi: [10.1194/jlr.R03601](#)
26. Ríos-Covián D, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol.* 2016;7(FEB):1–9. doi: [10.3389/fmicb.2016.00185](#)
27. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. doi: [10.1080/19490976.2015.1134082](#)
28. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome.* 2019;7(1):1–15. doi: [10.1186/s40168-019-0704-8](#)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109>



Surgical treatment of familial adenomatous polyposis in children: cross-sectional study

Linara R. Khabibullina¹, Alexander Yu. Razumovsky², Olga V. Shcherbakova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital (Leninsky Ave., 117, Moscow, 119571, Russia)

²Pirogov Russian National Research Medical University, (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117997, Russia)

ABSTRACT *Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant disease caused by the APC gene mutation, characterized by colon adenomas and colorectal cancer, including in children. The issue of timing and indications for surgical treatment of FAP in childhood remains debatable.*

AIM: to identify predictors of surgery for FAP in pediatric patients.

PATIENTS AND METHODS: a retrospective case-control study included 50 children with FAP from January 2000 to April 2023 were analyzed. Two groups were formed: patients who underwent surgery of FAP under the age of 18 (case), and patients who did not undergo surgery at this age (control). We analyzed potential predictors: the age of manifestation, the clinical, the characteristics of adenomas, the anemia and family history, polyposis of the upper gastrointestinal tract.

RESULTS: in the surgical group, the proportion of patients with more than 100 adenomas was higher (23 (88%) versus 11 (45%) ($p = 0.002$)). It was revealed that the number of adenomas was more than 100 at the time of the first colonoscopy (OR 12 (95% CI (3–80), $p = 0.02$) and the presence of colon bleeding (OR 5.8 (95% CI 1–35, $p = 0.03$) are independent predictors of proctocolectomy in children.

CONCLUSION: the number of adenomas over 100 and colorectal bleeding are independent predictors of proctocolectomy in childhood.

KEYWORDS: *familial adenomatous poliposis, colproctectomy, children, ARS gene*

CONFLICT OF INTEREST: *the authors declare no conflict of interest*

FOR CITATION: Khabibullina L.R., Razumovsky A.Yu., Shcherbakova O.V. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis in children: cross-sectional study. *Koloproktologia*. 2023;22(3):104–109. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Khabibullina L.R., Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117997, Russia; phone: +7 (937) 998-21-31; e-mail: habibull.lin@yandex.ru.

Received — 16.05.2023

Revised — 09.06.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

INTRODUCTION

Adenomatous polyposis syndrome (APS), familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant disease of the gastrointestinal tract characterized by the development of large intestine adenomas and colorectal cancer at the age, as a rule, older than 18 years in the absence of radical surgery [1,2]. APS is the second most common cause of colorectal cancer among hereditary polyposis syndromes [3]. The prevalence of the disease is 1–3 cases per 10,000, with the same lesion of both genders [4]. The disease is caused by various pathogenic variants of the APC (Adenomatous Polyposis Coli) gene — a tumor suppressor that suppresses the transmission of signals via the Wnt signaling pathway

through the encoded protein [5,6]. A third of the pathogenic variants of the APC gene were found in its central region in the area between 1250 to 1464 codons and, according to some authors, causes a severe APS phenotype with early onset of the disease, early malignancy and a large number (hundreds and thousands) of adenomas in the large intestine [7,8]. Treatment of APS is reduced to the removal of the large intestine. At the same time, the question of the timing and indications for surgical treatment in childhood remains debatable. On the one hand, APS does not increase the risk of earlier development of colorectal cancer from adenoma, despite the fact that large intestine adenocarcinoma under the age of 18 is a relatively rare event [4,9,10]. Therefore, some specialists, including in our

country, are convinced of the need to find more reasoned indications for proctocolectomy in children and to perform surgery at an older age [11]. Others consider it necessary to perform surgery immediately after verifying the diagnosis of APS, since the malignancy of adenomatous polyps develops in 100% of cases, which means it is only a matter of time [12]. Ambiguities in surgical treatment of children with APS prompted us to analyze our own experience to identify predictors.

PATIENTS AND METHODS

An observational retrospective case-control study was done. It included 50 patients with APS who were on control at the Russian Children's Clinical Hospital from January 2000 to April 2023. The inclusion criteria were the age of the patient under 18 years, the presence of large intestine adenomas (according to the histological conclusion) and/or a confirmed pathogenic variant in the *APC* gene. The study did not include patients with other polyposis syndromes (juvenile polyposis syndrome, Peitz-Jaegers syndrome). Patient data (clinical and demographic characteristics of patients, photo and video materials of instrumental tests, protocols of pathomorphology) were obtained from case histories (paper, electronic) of the unit's archive. After receiving all the information, a data analysis was performed. The following factors were identified as potential predictors of surgical treatment for children with APS: gender, age at the time of the manifestation of the disease, family history of APS (presence of a parent with APS), clinical picture (intestinal bleeding), the presence of hereditary syndromes, as well as polyposis of the upper gastrointestinal tract (stomach and duodenum), as well as the same characteristics of adenomas (their number, size and degree of dysplasia at the time of the first colonoscopy (at the initial treatment of patients). The adenomas were counted *per haustra*. The size of the polyps was assessed by an endoscopist comparing the adenomas with 5 mm endoscopic biopsy forceps. Information on the degree of dysplasia (high

and low degree) was obtained from the protocols of pathomorphology.

Statistical Methods

The data analysis was carried out using the GraphPad Prism statistical software package, version 9.3.1 (GraphPad Software, USA). The description of quantitative indicators was carried out with the indication of the median (25th; 75th percentiles), taking into account the incorrect distribution of variables. According to quantitative indicators, the groups were compared using the Mann-Whitney test, according to categorical ones — the χ^2 exact Fisher test. The differences between the groups were recognized as statistically significant at $p < 0.05$. Statistical relationships of potential predictors with the target outcome (surgery) were analyzed using univariate and multivariate logistic regression analyses. The multivariate analysis included indicators associated (at $p < 0.1$) with the target outcome based on the results of the univariate analysis. The relationship of potential predictors with the studied outcome was described with an indication of the odds ratio (OR) and 95% coincidence interval (CI). To test the diagnostic value of the multivariate regression model, the area under the curve (AUC), the likelihood ratio and the Hosmer-Lemeshov test were calculated.

RESULTS

The case histories of 50 patients with APS were analyzed. Two groups were formed from the number of patients who met the selection criteria: patients who underwent radical surgical treatment for APS (colectomy, proctocolectomy) under the age of 18 (case group), and patients who did not have surgery at this age (control group). Surgical treatment of APS was proctocolectomy with simultaneous J-pouch and the pouch-anal anastomosis, preventive ileostomy with subsequent closure of the ileostomy in 19 (73%) patients. Another type of procedure was colectomy with mucosectomy with ileorectal anastomosis in 7 (27%) patients. The median age at the time of surgery was 16 (14; 17) years.

Table 1. Comparative characteristics of operated children and non-operated children with FAP

Indicators	Children with FAP		<i>p</i>
	Operated (<i>n</i> = 26)	Non-operated (<i>n</i> = 24)	
Gender (female), abs. (%)	12 (46)	12 (50)	0.785
Age of APS debut, years	13.5 (8.5; 15)	14 (9.5; 14.5)	0.665
Age of the first colonoscopy, years	15 (11; 16)	14 (11; 15)	0.553
Family history of APS*, abs. (%)	21 (81)	19 (79)	0.887
Intestinal bleeding, abs. (%)	17 (65)	10 (41)	0.162
Maximum size of polyps**, mm	5.5 (4; 8.2)	5 (4; 8.5)	0.706
The number of polyps more than 100 **, abs. (%)	23 (88)	11 (46)	0.002
High degree of dysplasia**, abs. (%)	3 (11)	2 (8)	> 0.999
Stomach polyposis**, abs. (%)	8 (42)	6 (28)	0.509
Polyposis of duodenum**, abs. (%)	1 (5)	2 (9)	> 0.999
Presence of hereditary syndromes, abs (%)	3 (11)	4 (16)	0.697
History of polypectomy, abs (%)	6 (23)	10 (42)	0.128

Note: APS — Adenomatous Polyposis Syndrome Duodenum; * The presence of a parent with APS; ** At the time of diagnosis of APS

A comparative analysis revealed that operated and non-operated patients with APS were comparable in gender, age at the time of the onset of the disease, the presence of a family history of APS, hereditary syndromes, as well as the size and degree of polyp dysplasia. There was also no difference in the groups in concomitant polyposis of the upper gastrointestinal tract (stomach, duodenum) and in the number of endoscopic polypectomies performed in the history. In the group of operated patients, the proportion of patients with more than 100 adenomas was higher (23 (88%) versus 11 (45%) ($p = 0.002$)). Intestinal bleeding was more common in the group of operated patients in 17 (65%) patients than in the latter group — in 10 (41%) patients. However, statistical significance in the parameter could not be achieved ($p = 0.1$) (Table 1).

It was revealed by univariant analysis that the predictor 'the number of adenomas over 100' was

significantly associated with surgery in childhood OR 9.06 (95% CI 2–33) (Table 2). Predictors with a value of $p < 0.1$, such as the number of adenomas over 100, the presence of intestinal bleeding and the presence of a history of polypectomies are included in the multivariate regression analysis. It was revealed that the probability of surgery in patients with more than 100 adenomas at the time of the first colonoscopy (OR 12.38 (95% CI (3–80), $p = 0.02$) and the presence of intestinal bleeding (OR 5.8 (95% CI 1–35, $p = 0.03$), are independent predictors of proctocolectomy in childhood (Table 2).

The diagnostic value of the regression model was determined. The area under the curve was 0.82 (95% CI 0.7–0.94), the predictive value of a positive result was 74%, the predictive value of a negative result was 83%, the likelihood ratio was 18.5 ($p = 0.0004$), the Hosmer-Lemeshov test was 5.1 ($p = 0.5$), which significantly confirms the predictive value of the obtained model.

Table 2. *Univariate and multivariate analyses of risk factors for surgery*

Indicators	Univariate analysis OR (95% CI), <i>p</i>	Multivariate analysis OR (95% CI), <i>p</i>
The number of adenomas at the first colonoscopy > 100	9 (2–33)	12.38 (3–80)
Intestinal bleeding	2.6 (0.8–7.7)	5.8 (1–35)
History of endoscopic polypectomy	0.39 (0.1–1.2)	0.2 (0.03–1.1)

DISCUSSION

The priority task in the treatment of patients with APS is the prevention of CRC, and, of course, maintaining a balance between the treatment and its radicality and the quality of life of patients.

Indications for surgery in APS in adults are suggested to consider an increase in the number of adenomas in follow-up, the size of adenomas > 6 mm in diameter, as well as the development of adenocarcinoma [13,14]. According to the ESPGAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) guidelines, surgery in APS in children should be performed in the presence of a large number of adenomas > 10 mm in diameter, or > 500 polyps > 2 mm in diameter, or with the so-called ‘carpet covering’ of the large intestine with adenomas. At the same time, it is clarified that these are weak recommendations with low quality of evidence. The guidelines also note the importance of deciding on the time of the surgery, taking into account social and personal factors, as well as the level of education [4]. Several studies were also conducted in order to find a correlation between the rate of progression of polyposis and the influence of this factor on surgical treatment of children with APS. However, no such correlation was found [15,16].

The approach of Russian surgeons for children with APS, as well as the factors on the basis of which a decision is made towards surgery remain uncertain and often subjective and may sometimes contradict existing recommendations.

With APS, there are situations when the severity of polyposis reaches a point at which endoscopic control of the large intestine is no longer accurate and safe to prevent CRC and

relieve symptoms of the disease — the so-called ‘uncontrolled polyposis’. These situations, regardless of the patient’s age, require radical surgery. On the other hand, with a small polypous load of the large intestine, as well as compliance and a positive attitude of the patient to regular endoscopies, it is possible to perform colonoscopies with polypectomy of the largest or macroscopically altered adenomas, or with the removal of all existing adenomas with their minimal number and radical surgery at a later date. The results of our study have shown that the factor on the basis of which the decision was made on the need for surgery in children with APS was a large number of adenomas, namely the factor ‘the number of polyps is more than 100’. It has also been demonstrated that factors such as a large number of large intestine adenomas and intestinal bleeding are independent predictors of proctocolectomy in childhood.

CONCLUSION

Indications for surgery for pediatric patients with APS remains actual among specialists dealing with this problem. The study demonstrated that the probability of surgery for a child with APS is higher with a large number of adenomas (more than 100) of the large intestine and the presence of intestinal bleeding.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study:

Linara R. Khabibullina, Olga V. Shcherbakova

Collection and processing of the material:

Linara R. Khabibullina

Statistical processing: *Linara R. Khabibullina*

Writing of the text: *Linara R. Khabibullina*

Editing: *Olga V. Shcherbakova, Alexander Yu. Razumovsky*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Linara R. Khabibullina — pediatric surgeon, department of surgery, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID 0000-0002-1515-0699

Olga V. Sherbakova — Doctor of Medical Sciences, pediatric surgeon, head of department of surgery, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID 0000-0002-8514-3080

Alexander Yu. Razumovsky — Doctor of Medical Sciences, professor, correspondent member of Russian academy of sciences, pediatric surgeon, head of pediatric thoracic surgery department, Filatov Children's Clinical Hospital; ORCID 0000-0002-9497-4070

REFERENCES

1. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991;253:665–669. doi: [10.1126/science.1651563](https://doi.org/10.1126/science.1651563)
2. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 1990;100:1658–1664. doi: [10.1016/0016-5085\(91\)90666-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90666-9)
3. Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Semenov D.A., et al. Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics*. 2017;16(2):11–18. (In Russ.).
4. Hyer W, Cohen S, Attard T, et al. Management of familial adenomatous polyposis in children and adolescents: position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:428–41. doi: [10.1097/MPG.0000000000002247](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002247)
5. Kinzler KW, Vogelstein B. Colorectal tumors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 1998;269–270. doi: [10.4065/74.1.107-a](https://doi.org/10.4065/74.1.107-a)
6. Van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, et al. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell*. 2002;111:241–250. doi: [10.1016/s0092-8674\(02\)01014-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01014-0)
7. Friedl W, Aretz S. Familial adenomatous polyposis: experience from a study of 1164 unrelated German polyposis patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2005;3:95–114. doi: [10.1186/1897-4287-3-3-95](https://doi.org/10.1186/1897-4287-3-3-95)
8. Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Hereditary Colorectal Tumor Registry. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*. 2003;21:1698–1707. doi: [10.1200/JCO.2003.09.118](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.118)
9. Liu A, Chung P, Au Y. Early Development of Colonic Adenocarcinoma With Minimal Polyposis in a Young Child With Metastatic Hepatoblastoma and Germline APC Mutation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2021;43(8):1191–1193. doi: [10.1097/MPH.0000000000002209](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002209)
10. Buendia MA, Shelly J, Kenneth Ng, et al. Original Study Early Onset Colorectal Adenocarcinoma in a 15-Year-Old with Pathogenic Germline Mutations in APC and MLH1: A Case Report. *Clinical Colorectal Cancer*. 2021;20(3):197–200.
11. Munck A, Gargouri L, Alberti C, et al. Evaluation of guidelines for management of familial adenomatous polyposis in a multicenter pediatric cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:296–302, doi: [10.1097/MPG.0b013e3182198f4d](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182198f4d)
12. Barnard J. Screening and surveillance recommendations for pediatric gastrointestinal polyposis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48: S75–8. doi: [10.1097/mpg.0b013e3181a15ae8](https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181a15ae8)
13. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223–63. doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435)
14. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(5), 963–982.e2. doi: [10.1016/j.gie.2020.01.028](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.028)
15. Sarvepalli S, Burke CA, Monachese M. Natural history of colonic poliposis in young patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;1-8. doi: [10.1016/j.gie.2018.05.021](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.05.021)

16. Anele CC, Xiang J, Martin I, et al. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience. *JPGN*. 2020;71:612–616. doi: [10.1097/MPG.0000000000002845](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002845)
17. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, et al. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2022;58–59. doi: [10.1016/j.bpg.2022.101793](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2022.101793)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-110-111>



Комментарии редколлегии к статье

«Хирургическое лечение аденоматозного полипозного синдрома у детей», авторы: Хибибуллина Л.Р., Разумовский А.Ю., Щербакова О.В.

Представленная статья «Хирургическое лечение аденоматозного полипозного синдрома у детей» посвящена одной из наиболее актуальных проблем детской колопроктологии — выбору метода лечения детей при обнаружении у них множественных аденом толстой кишки. При этом вопрос мало обсуждается в мировой литературе, а убедительные показания для хирургического лечения не определены до настоящего времени. Поэтому представленные отечественные данные обладают особой ценностью. Согласно определению, аденоматозный полипозный синдром — это редкое наследственное заболевание, характеризующееся развитием в молодом возрасте множественных (более 20) аденом толстой кишки [1]. В настоящее время к аденоматозным полипозным синдромам можно отнести семейный аденоматоз толстой кишки (обусловленный наличием патогенных вариантов в гене *APC* и сопровождающийся неизбежной злокачественной трансформацией полипов в подавляющем большинстве случаев после 18-летнего возраста), *MutYH*-ассоциированный полипоз (обусловленный наличием биаллельных мутаций в гене *MutYH*), а также более редко встречающийся РРАР-полипоз (обусловленный наличием патогенных вариантов в генах *POLE/POLD1*), смешанный полипоз. Указанные наследственные полипозные синдромы несколько отличаются друг от друга по клиническим проявлениям, онкологическому риску и этиологическому фактору (локализации и типу патогенных вариантов в генотипе). В связи с этим подходы к лечению даже у взрослых пациентов имеют принципиальные отличия. Поводом для хирургического лечения с удалением всей толстой кишки при этом служат либо острые жизнеугрожающие состояния (кишечная непроходимость, продолжающееся кишечное кровотечение и т.д.) либо высокий риск развития колоректального рака. Именно колоректальный рак является наиболее грозным последствием несвоевременного лечения полипозных синдромов. При этом вопрос о возрасте выполнения профилактической операции является наиболее дискуссионным в настоящее время. С одной стороны, безукоризненным

выглядит подход в госпитале Святого Марка (Лондон, Великобритания), согласно которому все носители патогенного варианта в гене *APC* с множественными аденомами (независимо от их количества и размеров) были оперированы в возрасте 18 лет [2]. Таким образом, может быть достигнута почти полная профилактика развития рака толстой кишки у оперированных пациентов в будущем, однако психоэмоциональные последствия травматичной операции не берутся в расчет. С другой стороны, согласно опубликованным данным, объединяющим многие регистры полипоза в Европе, из 1073 случаев колоректального рака при семейном аденоматозе толстой кишки только 2 были зарегистрированы у детей в возрасте 11–15 лет, и 15 (1,4%) — у молодых людей 16–20 лет [3]. В таком случае невысокий риск малигнизации аденом в возрасте до 20 лет дает возможность отложить выполнение профилактической операции на несколько лет, позволяя закончить обучение, создать семью, т.е. занять свое место в обществе. Таким образом, показаниями к колоректальной хирургии в педиатрии при любом из полипозных синдромов может служить подтвержденное наличие или подозрение на рак толстой кишки, а также состояния, не поддающиеся эндоскопическому лечению и/или нарушающие нормальное физиологическое развитие ребенка [4]. В публикуемой статье приведены результаты наблюдения за 50 детьми, прошедшими лечение в клинике за 23-летний период. При этом, несмотря на то, что авторы не включали в исследование пациентов с ювенильным полипозом и синдромом Пейтца–Егерса, данные о результатах генетического исследования не приведены, хотя при наличии некрупных полипов в толстой кишке (медиана максимального размера составила 5 и 5,5 мм) основой дифференциального диагноза является проведение молекулярно-генетического исследования [5]. Известно, что одним из основных симптомов именно при синдроме Пейтца–Егерса и ювенильном полипозе (при котором также иногда встречаются аденоматозные полипы в толстой кишке) является кишечное кровотечение, служащее поводом для обращения к врачу [6,7]. Представленный ретроспективный

анализ не дает, к сожалению, возможности узнать, что являлось показанием к удалению толстой кишки 26 пациентам, тем более что ни в одном случае не было выявлено в препарате рака. Постулируемые авторами в качестве независимых предикторы выполнения колпроктэктомии явились таковыми лишь для указанной ретроспективной выборки, а целесообразность выполнения операции осталась невыясненной. Весьма вероятно, что проведенные вмешательства можно было отложить до совершеннолетия и физиологического созревания пациентов. В то же время

данные о дальнейшей судьбе пациентов обеих групп могли бы дать исчерпывающую информацию о правомерности выбранной авторами тактики лечения. В качестве заключения считаем важным отметить, что установление диагноза наследственного полипозного синдрома должно основываться на результатах комплексного всестороннего обследования, включающего как инструментальные методы, так и молекулярно-генетические. Выбор лечебной тактики у детей с наследственным полипозным синдромом должен быть максимально ответственным и взвешенным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шелыгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И., и соавт. Аденоматозный полипозный синдром. *Колопроктология*. 2022;21(2):10–24.
2. Vasen HFA, Ghorbanoghli Z, de Ruijter B, et al. Optimizing the timing of colorectal surgery in patients with familial adenomatous polyposis in clinical practice. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2019;54(6):733–739.
3. Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2008;57:704–713.
4. Fahy AS, Moir CR. Current approaches to pediatric polyposis syndromes. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31:132–142.
5. Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., и соавт. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):51–57.
6. Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., и соавт. Синдром Лейтца–Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021;20(2):85–96.
7. Пикунов Д.Ю., Логинова А.Н., Кузьминов А.М., и соавт. Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки. *Колопроктология*. 2022;21(2):25–33.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-112-120>



Валидация и культурная адаптация опросника по оценке влияния колостомы на качество жизни

Хомяков Е.А.^{1,2}, Пикунов Д.Ю.¹, Мамедли З.З.³, Карачун А.М.⁴, Костенко Н.В.^{5,11}, Жилин И.В.⁶, Игнатов И.С.^{7,12}, Медведников А.А.^{8,13}, Москалев А.И.¹, Хакамов Т.Ш.⁹, Скопинцев В.Б.^{10,14}, Лукмонов С.Н.³, Самсонов Д.В.⁴, Разувайлова А.Г.¹¹, Ли Ю.Б.⁷, Радостев С.И.^{8,13}, Аюпов Р.Т.⁹, Мальгина Н.В.^{10,14}, Ачкасов С.И.^{1,2}, Рыбаков Е.Г.¹

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

²ФГБОУ РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, г. Москва, 125993, Россия)

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Каширское ш., д. 24, г. Москва, 115478, Россия)

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, г. Санкт-Петербург, 197758, Россия)

⁵ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (ул. Татищева, д. 2, г. Астрахань, 414056, Россия)

⁶ГУЗ «Краевая клиническая больница» (ул. Коханского, д. 7, г. Чита, 672038, Россия)

⁷ГБУ РО «Областная клиническая больница» (ул. Интернациональная, д. 3, г. Рязань, 390039, Россия)

⁸ГБУЗ ООД (ул. Фрунзе, д. 32, г. Иркутск, 664035, Россия)

⁹ГАУЗ РКОД Минздрава РБ (просп. Октября, д. 73/1, г. Уфа, 450054, Россия)

¹⁰ФГБОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия)

¹¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия)

¹²ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ (ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия)

¹³ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России (ул. Красного Восстания, д. 1, г. Иркутск, 664003, Россия)

¹⁴ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» (Писцовая ул., д. 10, г. Москва, 127015, Россия)

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: число стомированных пациентов в России достигает 140 тысяч человек. Наличие стомы на передней брюшной стенке крайне негативно сказывается на образе тела и качестве жизни соответствующей категории больных.

ЦЕЛЬ: языковая и культурная адаптация опросника по оценке влияния колостомы на качество жизни (ВККЖ) в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: официальный перевод опросника ВККЖ был выполнен согласно современным рекомендациям ВОЗ и EORTC. В исследовании приняли участие 137 пациентов из 9 центров (3 национальных и 6 региональных) из разных округов России, в структуре которых есть специализированное отделение, где концентрируются и могут наблюдаться целевые больные.

РЕЗУЛЬТАТЫ: опросник по оценке влияния колостомы на качество жизни показал обратную негативную связь с функциональными и симптоматическими шкалами EORTC QLQ-C30, (все $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: опросник ВККЖ достоверно определяет группу больных со значимым нарушением качества жизни и может быть использован в Российской клинической практике повсеместно, вне зависимости от региона проживания пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: качество жизни, стома, рак прямой кишки

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хомяков Е.А., Пикунов Д.Ю., Мамедли З.З., Карачун А.М., Костенко Н.В., Жилин И.В., Игнатов И.С., Медведников А.А., Москалев А.И., Хакамов Т.Ш., Скопинцев В.Б., Лукмонов С.Н., Самсонов Д.В., Разувайлова А.Г., Ли Ю.Б., Радостев С.И., Аюпов Р.Т., Мальгина Н.В., Ачкасов С.И., Рыбаков Е.Г. Валидация и культурная адаптация опросника по оценке влияния колостомы на качество жизни. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 3, с. 112–120. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-112-120>

Validation and adaptation of the Russian version colostomy impact score (CIS)

Evgeniy A. Khomyakov^{1,2}, Dmitry Yu. Pikunov¹, Zaman. Z. Mamedli³, Aleksey M. Karachun⁴, Nicolay V. Kostenko^{5,11}, Ivan V. Zhilin⁶, Ivan S. Ignatov^{7,12}, Andrey A. Medvednikov^{8,13}, Aleksey I. Moskalev¹, Tagir Sh. Khakamov⁹, Viktor B. Skopintsev^{10,14}, Seidrachim N. Lukmonov³, Denis V. Samsonov⁴, Angela G. Razuvaeva¹¹, Yulia B. Lee⁷, Sergey I. Radostev^{8,13}, Rustem T. Ayupov⁹, Natalia V. Malgina^{10,14}, Sergey I. Achkasov^{1,2}, Evgeny G. Rybakov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Kashirskoe Shosse, 24, Moscow, 115478, Russia)

⁴"National Medical Research Center of Oncology na N.N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation (Leningradskaya st., 68, p. Pesochnyi, 197758, St. Petersburg, Russia)

⁵Alexandro-Mariinsky clinical hospital (Tatisheva st., 2, Astrakhan, 414056, Russia)

⁶Chita regional clinical hospital (st. Kokhanskogo, 7, Chita, 672038, Russia)

⁷Ryazan Regional Clinical Hospital (Internatsionalnaya st., 3, Ryazan, 390039, Russia)

⁸Irkutsk Regional Oncological Centre (Frunze st., 32, Irkutsk, 664035, Russia)

⁹GAUZ RKOD of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (av. October, 73/1, Ufa, 450054, Russia)

¹⁰Pirogov Russian national research medical university (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117513, Russia)

¹¹Astrakhan State Medical University (Bakinskaya st., 121, Astrakhan, 414000, Russia)

¹²Ryazan State Medical University (Vysokovolt'naya st., 9, Ryazan, 390026, Russia)

¹³Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya st., 1, Irkutsk, 664003, Russia)

¹⁴Municipal clinical hospital № 24 of the Moscow Healthcare department (Pistovaya st., 10, Moscow, 127015, Russia)

ABSTRACT *BACKGROUND: the number of people with intestinal stomas in Russia reaches 140 thousand people. For any outcomes stoma on the anterior abdominal wall has an extremely negative effect on the body image and quality of life of this patient.*

AIM: validation and cultural adaptation of the CIS questionnaire in the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS: the official translation of the CIS questionnaire was performed according to current WHO and EORTC guidelines. The study involved 137 patients from 9 centers (3 national and 6 regional) from different districts of Russia.

RESULTS: the stoma impact on quality-of-life questionnaire showed an inverse negative relationship with the EORTC QLQ-C30 global quality of life scale, physical, role, emotional and social functioning (all $p < 0,05$).

CONCLUSION: the CIS Questionnaire reliably identifies a group of patients with a significant impairment in the quality of life and can be used in Russia.

KEYWORDS: QoL, stoma, CIS, rectal cancer

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Khomyakov E.A., Pikunov D.Yu., Mamedli Z.Z., Karachun A.M., Kostenko N.V., Zhilin I.V., Ignatov I.S., Medvednikov A.A., Aleksey I. Moskalev, Khakamov T.Sh., Skopintsev V.B., Lukmonov S.N., Samsonov D.V., Razuvaeva A.G., Li Yu.B., Radostev S.I., Aupov R.T., Malgina N.V., Achkasov S.I., Rybakov E.G. Validation and adaptation of the Russian version colostomy impact score (CIS). *Koloproktologia*. 2023;22(3):112–120. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-112-120>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Хомяков Евгений Александрович, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салаяма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: evgeniy.khomyakov@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Khomyakov E.A., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: evgeniy.khomyakov@gmail.com

Дата поступления — 18.04.2023
Received — 18.04.2023

После доработки — 16.06.2023
Revised — 16.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023
Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) под качеством жизни (КЖ) подразумевается восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых он проживает, его целей, ожиданий, стандартов и проблем. Это широкая концепция, на которую комплексно влияет физическое здоровье человека, психологическое состояние, личные убеждения, социальные связи и его отношение к характерным особенностям окружающей среды [1].

Наличие стомы на передней брюшной стенке крайне негативно сказывается на образе тела и качестве жизни соответствующей категории больных [2]. Число лиц с различного рода кишечными стомами на передней брюшной стенке в России достигает 140 тысяч человек. Социальную значимость проблемы подчеркивает факт, что в специализированных кабинетах реабилитации на учете стоят только 80 тысяч человек, что указывает на явный недостаточный охват помощью этой чрезвычайно уязвимой категории больных [3].

Для оценки КЖ стомированных больных было разработано несколько опросников, ни один из которых не стал универсальным в силу громоздкости, сложности в восприятии, отсутствии культурной и этнической валидации. Вопрос простого в использовании клинического инструмента, позволившего бы достоверно оценить влияние стомы на КЖ длительное время оставался открытым.

В 2017 году датскими специалистами была разработана шкала оценки влияния колостомы на качество жизни у пациентов с колоректальным раком [4]. Данная шкала содержит 7 вопросов и, по имеющимся данным, имеет точность 85,7% для выявления пациентов со значительным влиянием стомы на качество жизни [5].

Опросник по оценке влияния колостомы на качество жизни (ВККЖ) уже был валидирован в нескольких странах и зарекомендовал себя как надежный инструмент оценки [5,7]. Целью настоящей работы является языковая и культурная адаптация опросника по оценке влияния стомы на качество жизни в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Переводу на русский язык подверглась англоязычная версия опросника colostomy impact score (CIS)

[4]. Два профессиональных русскоязычных переводчика из медицинской сферы независимо друг от друга выполнили перевод опросников на русский язык. В дальнейшем на совместной встрече переводчиков и коллектива отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России оба варианта были обсуждены. Результатом стала окончательная версия, учитывающая замечания в ходе дискуссии и удовлетворившая всех присутствующих. Выработанный компромиссный вариант был переведен на английский язык с помощью профессионального агентства переводов, при этом специалист, занимавшийся переводом, не был знаком с оригинальной версией. Получившийся в результате двойного перевода текст был сопоставлен с оригинальным опросником — принципиальных различий не обнаружено. Таким образом, официальный перевод опросника был выполнен согласно современным рекомендациям ВОЗ и EORTC (Европейской организации по изучению и лечению рака).

Переведенная шкала ВККЖ состоит из 7 пунктов. Ответы на каждый пункт дают оценку от 0 до 8 баллов в соответствии с инструкцией к опроснику. Нормативы балльной оценки каждого вопроса были предложены авторами оригинального опросника на основании мультивариантного анализа в соответствии с полученными индексами вклада того или иного показателя. Все баллы суммируются, общий балл составляет от 0 до 38, при этом более высокие баллы отражают большую значимость проблем и/или осложнений, связанных со стомой. Согласно исходным данным точка отсечки в 10 баллов делит пациентов на группу с незначительным влиянием колостомы на качество жизни (пациенты с оценкой 0–9 баллов) и группу со значимыми последствиями хирургического лечения (пациенты с оценкой 10–38 баллов) [4].

Учитывая гипотетические различия в восприятии влияния стомы на качество жизни пациентов из разных регионов России, нами было принято решение о мультицентровом характере исследования. В процедуре валидации приняли участие 9 медицинских центров (3 национальных и 6 региональных) из разных округов России, в структуре которых есть специализированное отделение, где концентрируются и могут наблюдаться целевые больные. Учитывая, что в национальных медицинских центрах проходят лечение больные со всей России, нами была проведена стратификация не по лечебному учреждению, а по регионам жительства пациентов, принявших

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of included patients

Федеральный округ России	Южный	Центральный	Северо-западный	Приволжский	Сибирский	Дальневосточный
N	11 (61%)	54 (63,8%)	33 (78,6%)	15 (68,2%)	13 (54,2%)	11 (64,8%)
Тип опроса						
Онлайн	7 (63,6%)	17 (31,5%)	5 (15,1%)	8 (53,3%)	2 (15,4%)	8 (72,7%)
Очно	4 (36,4%)	37 (68,5%)	28 (84,9%)	7 (46,7%)	11 (84,6%)	3 (27,3%)
Возраст, лет	57,8 ± 12,1	61,5 ± 11,4	62,7 ± 10,8	60,8 ± 11,1	66,9 ± 15,9	60,1 ± 7,7
Пол						
Мужской	5 (45,5%)	25 (46,3%)	11 (33,3%)	6 (40,0%)	8 (61,5%)	7 (63,6%)
Женский	6 (54,5%)	29 (53,7%)	22 (66,7%)	9 (60,0%)	5 (38,5%)	4 (36,4%)
Срок наблюдения, мес.	14,7 ± 6,8	23 ± 27,9	26,3 ± 18,6	9,4 ± 2,8	21,6 ± 18,4	17 ± 9,2
Стадия КРР						
I	0	8 (14,8%)	9 (27,3%)	0	0	4 (36,4%)
II	8 (72,7%)	18 (33,3%)	17 (51,5%)	9 (60,0%)	6 (46,1%)	4 (36,4%)
III	3 (27,3%)	28 (51,9%)	7 (21,2%)	6 (40,0%)	7 (53,9%)	3 (27,3%)

участие в опросе. В исследование включали пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение по поводу колоректального рака с постоянной колостомой, от момента формирования которой прошло не менее 6 месяцев при онкологическом контроле заболевания. Пациенты с IV стадией заболевания из анализа исключались. Процедура валидации подразумевала самостоятельное прохождение опроса в онлайн формате или бумажной форме.

Валидация опросника по качеству жизни стомированных больных подразумевала параллельное заполнение пациентом опросников ВККЖ, EORTC QLQ-C30 и ответ на ключевой вопрос «насколько сильно стома повлияла на качество Вашей жизни?» с возможными вариантами ответа: «не повлияла/незначительно» и «значимо повлияла».

Конвергентную валидность исследовали при помощи поиска корреляций между категориями валидируемого опросника с одной стороны и функциональными и симптоматическими шкалами опросника EORTC QLQ-C30 с другой. Соотношения между категориями опросников оценивали при помощи коэффициента Спирмена при условии, что распределение отличалось от нормального. Дополнительно изучали различия в категориях шкал валидируемого опросника у пациентов с разным уровнем качества жизни. Для оценки воспроизводимости полученных результатов была применена система тест — ретест. Опросник был повторно направлен 64 случайно отобранным пациентам, у которых с момента первого заполнения прошло не менее 1 месяца.

Результаты анкетирования были занесены в электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности в исследовании приняли участие 209 пациентов (78 (37,3%) мужчин и 131 (62,7%) женщина), радикально оперированных по поводу колоректального рака (КРР). Восемьдесят пять человек прошли опрос онлайн. Очно заполнили опросник 124 респондента.

Семьдесят два человека были исключены из исследования по причине неполных данных опросников, наличия у пациентов тонкокишечной стомы или сроков после хирургического вмешательства менее 6 месяцев. Таким образом, в анализ были включены данные 137 пациентов с постоянной колостомой.

Характеристика включенных в работу больных представлена в таблице 1.

Достоверных различий в качестве жизни пациентов, проходивших лечение в разных центрах, выявлено не было ($p > 0,05$). Однако при распределении респондентов по округу проживания отмечена значимо высокая гетерогенность по полу ($p = 0,01$), типу заполнения опросника ($p = 0,01$) и по стадии заболевания ($p = 0,01$).

При корреляционном анализе функциональных шкал опросника EORTC QLQ-C30 и влияния стомы на качество жизни отмечается достоверная отрицательная связь по 5 функциональным шкалам и положительная — по всем симптоматическим шкалам, за исключением показателя одышки (все $p < 0,05$). Медианный балл по шкалам опросников EORTC QLQ-C30 и влияния стомы на качество жизни представлен в таблице 2.

С целью оценки связи восприятия пациента и балльного индекса влияния стомы на качество жизни нами был проведен ROC-анализ по ключевому вопросу: «насколько сильно стома повлияла на качество Вашей жизни?». Согласно полученным результатам, площадь под кривой составила 0,715, что

Таблица 2. Медианный балл опросников
Table 2. The median score of questionnaires

	шкалы EORTC QLQ C30	r	p
ВККЖ, баллы	13 (2;18)		
Глобальное КЖ	58 (50;83)	−0,72	0,001
Социальное	58 (50;66)	−0,81	0,001
Когнитивное	100 (75;100)	−0,42	1,0
Эмоциональное	66 (41;83)	−0,65	0,001
Ролевое	58 (50;75)	−0,7	0,001
Физическое	66 (41;83)	0,68	0,01
Усталость	33 (11;55)	0,68	0,001
Тошнота и рвота	0 (0;16)	0,5	0,02
Боль	16 (0;50)	0,54	0,01
Одышка	33 (0;66)	0,57	0,4
Бессонница	33 (0;66)	0,49	0,03
Потеря аппетита	33 (0;66)	0,61	0,001
Запоры	0 (0;33)	0,72	0,001
Диарея	33 (0;66)	0,75	0,01
Финансовые затруднения	33 (0;66)	0,92	0,001

соответствует хорошей прогностической значимости модели с чувствительностью и специфичностью 0,79 и 0,53, соответственно, на уровне отметки в 10 баллов по шкале оценки влияния колостомы на качество жизни (Рис. 1).

При оценке различий между группами пациентов со значимым и незначительным влиянием стомы на качество жизни (Рис. 2) установлены достоверно более высокие показатели по шкалам глобального,

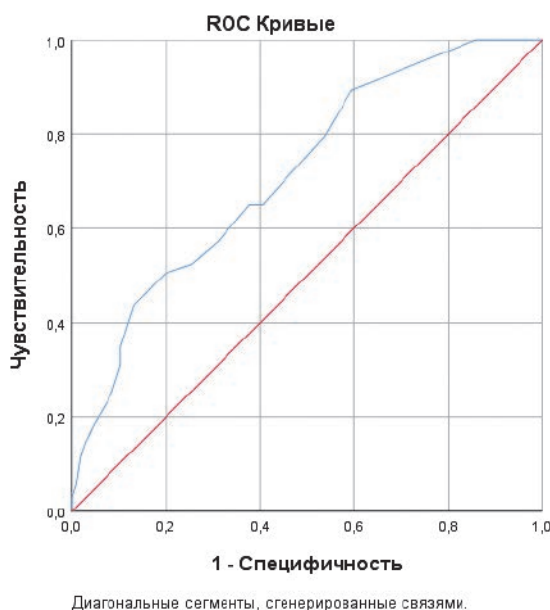


Рисунок 1. ROC-кривая распределения больных с высоким и низким уровнем влияния колостомы на качество жизни в зависимости от ответа на контрольный вопрос

Figure 1. ROC-curve. Sensitivity and specificity of the questionnaire in detecting patients with low quality of life

физического, ролевого, функционального и социального функционирования по данным опросника EORTC QLQ-C30 в группе пациентов с незначительным влиянием стомы (все $p < 0,05$).

Равным образом, при сравнительном анализе групп пациентов с разной степенью выраженности влияния стомы на качество жизни нами были получены достоверные различия в показателях усталости ($p = 0,001$), тошноты и рвоты ($p = 0,04$), болевом синдроме ($p = 0,01$), бессоннице ($p = 0,01$), потере аппетита ($p = 0,01$), запорах ($p = 0,01$), диарее ($p = 0,01$) и финансовыми затруднениями ($p < 0,001$) у пациентов со значимым влиянием при точке отсечки 10 баллов (Рис. 3).

Для оценки воспроизводимости результатов исследования нами была применена система тест-ретест. Опросник повторно был выдан 64 случайно отобраным пациентам, ранее заполнившим анкету. При анализе распределения по группам больных с выраженным и со слабовыраженным влиянием стомы на качество жизни отмечается попадание в ту же категорию тяжести у 57 (89%) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов из разных регионов России, принявших участие в валидации, переведенная версия опросника продемонстрировала убедительную корреляцию с уровнем качества жизни пациентов. Показатели качества жизни по функциональным шкалам опросника EORTC QLQ-C30 были значимо ниже у лиц, которые отмечали выраженное влияние стомы на их повседневную деятельность.

Важно отметить, что при этом на качество жизни пациентов могут влиять совершенно разнообразные факторы. Экономические, культурные, религиозные нормы и доступ к медицинским услугам различаются в разных странах, что требует адаптации опросников и изучения обстоятельств, которые могут оказать влияние на качество жизни конкретных пациентов. Валидация опросника по оценке влияния стомы на качество жизни была уже ранее проведена на других языках, что указывает на высокий потенциал опросника для использования в реальной клинической практике. В настоящий момент шкала валидирована на датском, английском, китайском, немецком, португальском, испанском и шведском языках [5].

При валидации шкалы по оценке влияния колостомы на качество жизни в разных странах наибольшую прогностическую значимость опросник показал в Китае (площадь под кривой = 0,84), а самую низкую — в Португалии (площадь под кривой = 0,63). Наибольшую чувствительность шкала имела также

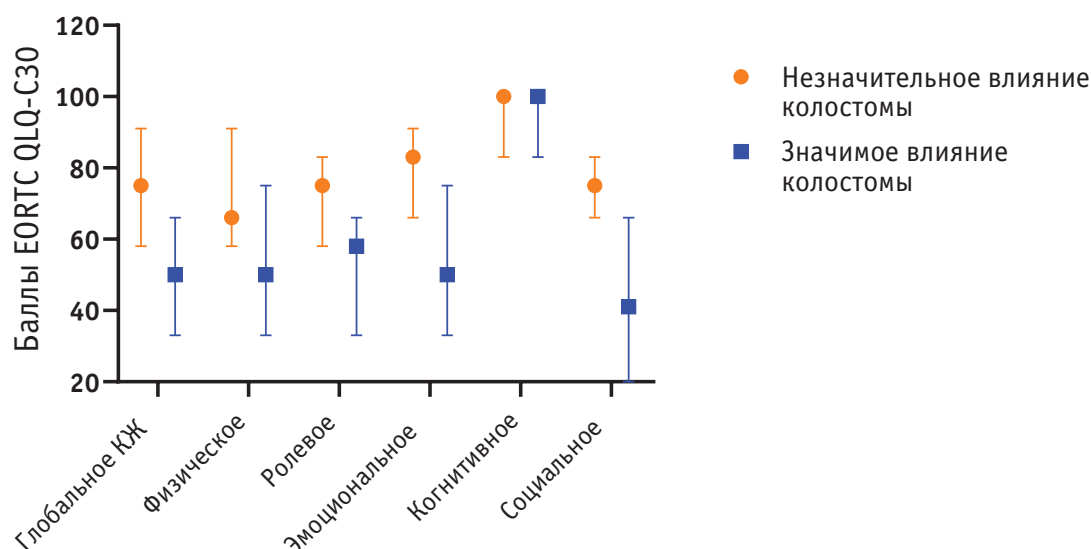


Рисунок 2. Функциональные шкалы EORTC QLQ-C30. Различия между группами пациентов со значимым и незначительным влиянием колостомы на качество жизни

Figure 2. EORTC QLQ-C30 functional subscales. Differences between groups of patients with significant and insignificant effects of stoma on quality of life

в китайской и шведской популяции пациентов (85,1% и 80,8%, соответственно). Наивысший показатель специфичности отмечался в Дании (61,5%), а самый низкий — в Австралии (37,1%) [5]. Чувствительность и специфичность опросника у российских пациентов составила 0,79 и 0,53, соответственно, на уровне отметки в 10 баллов по шкале оценки влияния стомы

на качество жизни (площадь под кривой составила 0,715).

Вне зависимости от страны проживания, основной проблемой стомированных больных являются парастомальные осложнения, которые затрудняют уход за стомой и снижают качество жизни больных [9]. Наиболее значимыми факторами, по данным

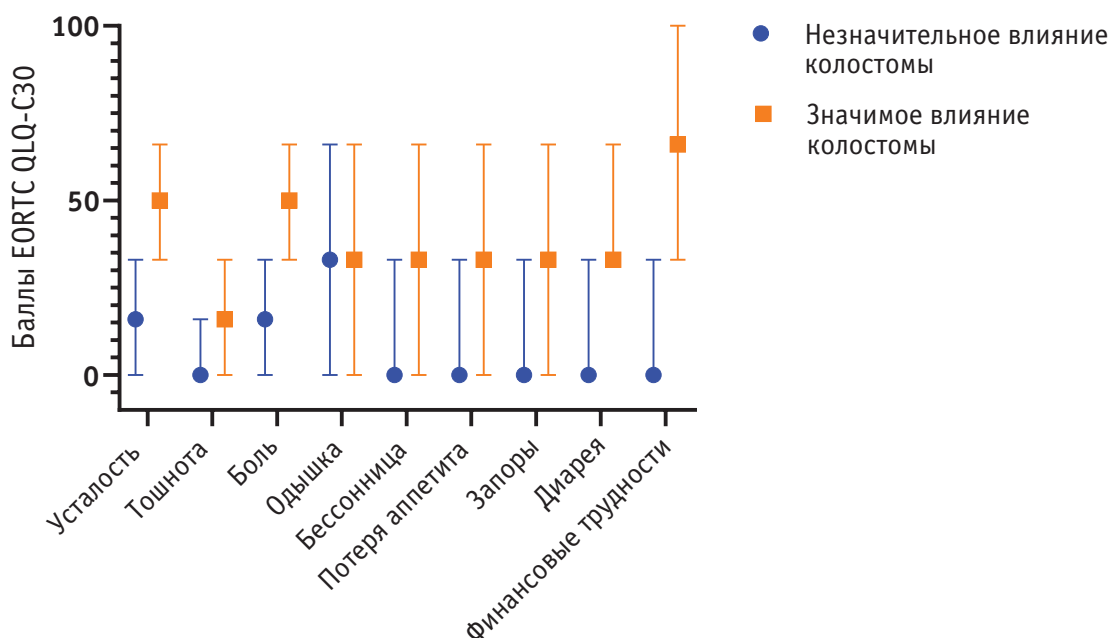


Рисунок 3. Симптоматические шкалы EORTC QLQ-C30. Различия между группами пациентов со значимым и незначительным влиянием колостомы на качество жизни

Figure 3. EORTC QLQ-C30 Symptom subscales. Differences between groups of patients with significant and insignificant effects of stoma on quality of life

проведенного нами исследования, являлись парастомальная грыжа и дерматит вокруг стомы, жалобы на которые предъявляли 48 (35,0%) и 30 (21,9%) респондентов, соответственно. Очевидным преимуществом опросника по оценке влияния стомы на качество жизни является отражение обстоятельств ухода за ней, что обуславливает наш выбор опросника для валидации. С практической точки зрения это значит, что при сильном негативном влиянии стомы на качество жизни возможно предметно оценить именно тот фактор, который усугубляет состояние пациента для его персонифицированной коррекции. Возможность сравнительной объективной оценки эффективности проведения реабилитационных мероприятий программ дополнительно усиливает практическую значимость валидируемого опросника.

Ограничением настоящего исследования является риск систематической ошибки при отборе пациентов. На основании проведенного анализа пока нельзя достоверно сказать, как реагируют на факт формирования стомы различные демографические группы, проживающие на территории Российской Федерации.

Тем более, что в разных регионах доступность средств ухода за стомой и возможность консультации в специализированном кабинете реабилитации может значительно отличаться. Дополнительным ограничением исследования является высокая гетерогенность пациентов, принявших участие в опросе в регионах по базовым характеристикам. В этом ключе перспективным выглядит направление научных исследований, посвященных поиску факторов снижения качества жизни стомированных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Русскоязычная версия опросника по оценке влияния колостомы на качество жизни пациентов является валидным инструментом с хорошей прогностической значимостью (площадь под кривой = 0,71). Точка отсечки в 10 баллов определяет группу больных со значимым влиянием колостомы на качество жизни с чувствительностью и специфичностью 0,79 и 0,53, соответственно.

Приложение 1. Опросник по оценке влияния колостомы на качество жизни

Целью этого опросника является оценка влияния работы Вашей стомы на повседневную жизнь. Пожалуйста, при ответе на каждый вопрос выберите только один пункт. Может быть непросто выбрать только один вариант ответа в связи с тем, что у некоторых пациентов симптомы меняются изо дня в день. Мы просим Вас отметить один ответ, который наилучшим образом описывает Вашу повседневную жизнь.

Беспокоит ли Вас неприятный запах от калоприемника?	
☐ Нет, никогда	0
☐ Да, но реже одного раза в неделю	0
☐ Да, как минимум один раз в неделю	2
Как часто нарушается герметичность Вашего калоприемника?	
☐ Никогда	0
☐ Реже одного раза в неделю	2
☐ Как минимум один раз в неделю	4
Как бы Вы описали консистенцию стула по стоме?	
☐ Отдельные твердые комки	8
☐ Оформленный, колбасовидный	0
☐ Мягкий, полуоформленный	3
☐ Жидкий	6
☐ Смешанный	6
Испытываете ли Вы боли в области стомы?	
☐ Нет, никогда	0
☐ Да	5
Имеются ли у Вас проблемы с уходом за кожей вокруг стомы?	
☐ Нет, никогда	0
☐ Да	4
Имеется ли у Вас грыжа в области стомы?	
☐ Нет	0
☐ Да, есть небольшая грыжа (менее 10 см)	2
☐ Да, у меня большая грыжа (более 10 см)	7
Кто осуществляет уход за Вашей стомой?	
☐ Я все делаю самостоятельно	0
☐ Мне нужна помощь и поддержка в этом процессе	8

Интерпретация

0–9 — незначительное влияние стомы на качество жизни

10–38 — значительное влияние стомы на качество жизни

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г.

Сбор и обработка материала: Хомяков Е.А., Мамедли З.З., Костенко Н.В., Жилин И.В., Игнатов И.С., Медведников А.А., Хакамов Т.Ш., Скопинцев В.Б., Лукмонов С.Н., Самсонов Д.В., Разувайлова А.Г., Ли Ю.Б., Радостев С.И., Аюпов Р.Т., Мальгина Н.В., Москалев А.И.

Написание текста: Хомяков Е.А., Пикунов Д.Ю.

Редактирование: Пикунов Д.Ю., Ачкасов С.И., Рыбаков Е.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Evgeniy A. Khomyakov, Evgeny G. Rybakov

Collection and processing of material: Evgeniy A. Khomyakov, Zaman Z. Mamedli, Nicolay V. Kostenko, Ivan V. Zhilin, Ivan S. Ignatov, Andrey A. Medvednikov, Tagir Sh. Khakamov, Viktor B. Skopintsev, Seidrahkhim N. Lukmonov, Denis V. Samsonov, Angela G. Razuvailova, Yulia B. Lee, Sergey I. Radostev, Rustem T. Ayupov, Natalia V. Malgina, Aleksey I. Moskaev

Text writing: Evgeniy A. Khomyakov, Dmitry Yu. Pikunov

Editing: Dmitry Yu. Pikunov, Sergey I. Achkasov, Evgeny G. Rybakov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Хомяков Е.А. — к.м.н., научный сотрудник, ассистент кафедры колопроктологии; ORCID 0000-0002-3399-0608

Пикунов Д.Ю. — к.м.н., старший научный сотрудник; ORCID 0000-0001-7040-6979

Мамедли З.З. — д.м.н., заведующий хирургическим отделением №3; ORCID 0000-0002-9289-1247

Карачун А.М. — д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии; ORCID: 0000-0001-6641-7229

Костенко Н.В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи, заведующий кафедры хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии; ORCID 0000-0002-5326-2624

Жилин И.В. — врач-колопроктолог; ORCID 0000-0002-2405-0198

Игнатов И.С. — к.м.н., заведующий отделением онкологии, ассистент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ; ORCID 0000-0002-8550-1909

Медведников А.А. — к.м.н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии; ORCID 0000-0003-4795-4904

Москалев А.И. — к.м.н., руководитель образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-3038-1524

Хакамов Т.Ш. — врач-онколог; ORCID 0000-0003-0235-4112

Скопинцев В.Б. — к.м.н., врач-хирург, кафедра общей хирургии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова; ORCID 0009-0001-2351-435X

Лукмонов С.Н. — аспирант; ORCID 0009-0009-7854-4829

Самсонов Д.В. — к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии; ORCID: 0000-0002-2642-5440

Разувайлова А.Г. — ассистент кафедры; ORCID 0009-0003-2438-2138

Ли Ю.Б. — врач-колопроктолог; ORCID 0000-0002-4362-6762

Радостев С.И. — врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения, ассистент кафедры факультетской хирургии; ORCID 0000-0001-9299-0002

Аюпов Р.Т. — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части; ORCID 0009-0004-8459-9889

Мальгина Н.В. — доцент кафедры общей хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; ORCID 0000-0002-6649-3632

Ачкасов С.И. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, профессор кафедры; ORCID 0000-0001-9294-5447

Рыбаков Е.Г. — д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела онкопроктологии; ORCID 0000-0002-3919-9067

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Evgeniy A. Khomyakov — 0000-0002-3399-0608

Dmitry Yu. Pikunov — 0000-0001-7040-6979

Zaman Z. Mamedli — 0000-0002-9289-1247

Aleksey M. Karachun — 0000-0001-6641-7229

Nicolay V. Kostenko — 0000-0002-5326-2624

Ivan V. Zhilin — 0000-0002-2405-0198

Ivan S. Ignatov — 0000-0002-8550-1909

Andrey A. Medvednikov — 0000-0003-4795-4904

Aleksey I. Moskaev — 0000-0002-3038-1524

Tagir Sh. Khakamov — 0000-0003-0235-4112
 Viktor B. Skopintsev — 0009-0001-2351-435X
 SeidraKhim N. Lukmonov — 0009-0009-7854-4829
 Denis V. Samsonov — 0000-0002-2642-5440
 Angela G. Razuvaiova — 0009-0003-2438-2138
 Yulia B. Lee — 0000-0002-4362-6762

Sergey I. Radostev — 0000-0001-9299-0002
 Rustem T. Ayupov — 0009-0004-8459-9889
 Natalia V. Malgina — 0000-0002-6649-3632
 Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447
 Evgeny G. Rybakov — 0000-0002-3919-9067

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Quality of Life Assessment Group. What quality of life? / The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum*. 1996;17(4):354–6. PMID: 9060228
2. Näsvall P, Dahlstrand U, Löwenmark T, et al. Quality of life in patients with a permanent stoma after rectal cancer surgery. *Qual Life Res*. 2017 Jan;26(1):55–64. doi: [10.1007/s11136-016-1367-6](https://doi.org/10.1007/s11136-016-1367-6)
3. Суханов В.Г. Организация системы реабилитации пациентов с нарушениями функций выделения. *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2017;1:26–33.
4. Thyø A, Emmertsen KJ, Pinkney TD, et al. The colostomy impact score: development and validation of a patient reported outcome measure for rectal cancer patients with a permanent colostomy. A population-based study. *Colorectal Dis*. 2017 Jan;19(1):025–033. doi: [10.1111/codi.13566](https://doi.org/10.1111/codi.13566)
5. Kristensen HØ, Thyø A, Jøssing Emmertsen K, et al. Translation and international validation of the Colostomy Impact score. *Colorectal Dis*. 2021 Jul;23(7):1866–1877. doi: [10.1111/codi.15635](https://doi.org/10.1111/codi.15635)
6. Kristensen HØ, Krogsgaard M, Christensen P, et al. Validation of the colostomy impact score in patients ostomized for a benign condition. *Colorectal Dis*. 2020 Dec;22(12):2270–2277. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32741098. doi: [10.1111/codi.15290](https://doi.org/10.1111/codi.15290)
7. Wang J, Zhong C, Kristensen HØ, et al. Validation of the Chinese version of the colostomy impact score in rectal cancer patients with permanent colostomy. *Colorectal Dis*. 2022 Jun;24(6):773–781. doi: [10.1111/codi.16068](https://doi.org/10.1111/codi.16068)
8. Canova C, Giorato E, Roveron G, et al. Validation of a stoma-specific quality of life questionnaire in a sample of patients with colostomy or ileostomy. *Colorectal Dis*. 2013 Nov;15(11):e692–8. doi: [10.1111/codi.12324](https://doi.org/10.1111/codi.12324)
9. Ketterer SN, Leach MJ, Fraser C. Factors Associated With Quality of Life Among People Living With a Stoma in Nonmetropolitan Areas. *Nurs Res*. 2021 Jul-Aug 01;70(4):281–288. doi: [10.1097/NNR.0000000000000511](https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000511)

REFERENCES

1. WHO Quality of Life Assessment Group. What quality of life? / The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum*. 1996;17(4):354–6. PMID: 9060228
2. Näsvall P, Dahlstrand U, Löwenmark T, et al. Quality of life in patients with a permanent stoma after rectal cancer surgery. *Qual Life Res*. 2017 Jan;26(1):55–64. doi: [10.1007/s11136-016-1367-6](https://doi.org/10.1007/s11136-016-1367-6)
3. Sukhanov V.G. Organization of the rehabilitation system for patients with impaired excretory functions. *Medical and social problems of disability*. 2017;1:26–33. (in Russ.).
4. Thyø A, Emmertsen KJ, Pinkney TD, et al. The colostomy impact score: development and validation of a patient reported outcome measure for rectal cancer patients with a permanent colostomy. A population-based study. *Colorectal Dis*. 2017 Jan;19(1):025–033. doi: [10.1111/codi.13566](https://doi.org/10.1111/codi.13566)
5. Kristensen HØ, Thyø A, Jøssing Emmertsen K, et al. Translation and international validation of the Colostomy Impact score. *Colorectal Dis*. 2021 Jul;23(7):1866–1877. doi: [10.1111/codi.15635](https://doi.org/10.1111/codi.15635)
6. Kristensen HØ, Krogsgaard M, Christensen P, et al. Validation of the colostomy impact score in patients ostomized for a benign condition. *Colorectal Dis*. 2020 Dec;22(12):2270–2277. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32741098. doi: [10.1111/codi.15290](https://doi.org/10.1111/codi.15290)
7. Wang J, Zhong C, Kristensen HØ, et al. Validation of the Chinese version of the colostomy impact score in rectal cancer patients with permanent colostomy. *Colorectal Dis*. 2022 Jun;24(6):773–781. doi: [10.1111/codi.16068](https://doi.org/10.1111/codi.16068)
8. Canova C, Giorato E, Roveron G, et al. Validation of a stoma-specific quality of life questionnaire in a sample of patients with colostomy or ileostomy. *Colorectal Dis*. 2013 Nov;15(11):e692–8. doi: [10.1111/codi.12324](https://doi.org/10.1111/codi.12324)
9. Ketterer SN, Leach MJ, Fraser C. Factors Associated With Quality of Life Among People Living With a Stoma in Nonmetropolitan Areas. *Nurs Res*. 2021 Jul-Aug 01;70(4):281–288. doi: [10.1097/NNR.0000000000000511](https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000511)

ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ КИШЕЧНИКА*



Цель программы:

повысить информированность пациентов и членов их семей о возможных осложнениях после обширной резекции тонкой кишки и маршрутизации на пути лечения и мониторинга состояния

Кому Вы можете сообщить о данной программе?

18+

Взрослые пациенты (старше 18 лет) после обширной резекции тонкой кишки

ПОМОГИТЕ ВАШЕМУ ПАЦИЕНТУ НАЙТИ ВЕРНЫЙ ПУТЬ
К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ
ТОНКОЙ КИШКИ

ПЕРЕДАЙТЕ НОМЕР БЕСПЛАТНОЙ ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ

8-800-775-30-49

С 9:00 до 18:00 по московскому времени (кроме выходных)



Критерии обширной резекции

Остаточная длина тонкой кишки 2 метра и меньше, либо резекция тонкой кишки в объёме ~70% с любым из перечисленных ниже анатомических вариантов:

- ✓ еюностома
- ✓ еюоколоноанастомоз
- ✓ илеоколоноанастомоз
- ✓ толсто-тонкокишечный анастомоз
- ✓ гемиколэктомия с наложением еюотрансверзоанастомоза
- ✓ дуоденоилеоанастомоз
- ✓ энтероэнтероанастомоз



*«Непрерывность терапии в условиях ограниченного доступа к ЛПУ»

реклама

ОБРАТИВШИСЬ НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ, ПАЦИЕНТ ПОЛУЧИТ ИНФОРМАЦИЮ О:



возможных осложнениях после обширной резекции тонкой кишки и к какому врачу обратиться



возможном пути пациента к терапии



существующих пациентских организациях



вопросах оформления инвалидности, частоты мониторинга состояния и образе жизни



существующих федеральных центрах экспертизы



ЧТОБЫ ПОМОЧЬ ВАШЕМУ ПАЦИЕНТУ НАЙТИ ВЕРНЫЙ ПУТЬ
К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ ТОНКОЙ
КИШКИ ПРОСТО **ПЕРЕДАЙТЕ НОМЕР БЕСПЛАТНОЙ ГОРЯЧЕЙ
ЛИНИИ И ЛИСТОВКУ ДЛЯ ПАЦИЕНТА**

8-800-775-30-49

С 9:00 до 18:00 по московскому времени
(кроме выходных)



Программа финансируется компанией ООО «Такеда Фармасьютикалс»,
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Оператор программы – компания ООО «МБК»,
129085, г. Москва, ул. Годовикова, д. 9, стр. 9, этаж 4

VV-MEDMAT-82249 Март 2023
Информация для специалистов здравоохранения

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-121-127>



Пенетрирующий вариант болезни Крона. Сложности диагностики и предоперационного планирования (клинический случай)

Беликова М.Я.^{1,2}, Горшенин Т.Л.^{1,3}, Боровик И.К.^{1,2}, Сизов Ю.А.¹

¹СПБ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» (Народная ул., д. 21, корп. 2, г. Санкт-Петербург, 193079, Россия)

²ФГБУН «Институт Мозга Человека им. Н.П. Бехтерева» РАН (ул. Академика Павлова, д. 9, г. Санкт-Петербург, 197376, Россия)

³ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (Пискаревский пр., д. 47, г. Санкт-Петербург, 195067, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: продемонстрировать сложности дифференциальной диагностики пенетрирующего варианта болезни Крона и злокачественного новообразования кишечника.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: представлено клиническое наблюдение пациентки старшей возрастной группы с дебютом болезни Крона в виде ее пенетрирующего варианта.

РЕЗУЛЬТАТЫ: по данным срочного обследования в день поступления у пациентки в правой подвздошной области был выявлен межкишечный инфильтрат с признаками абсцедирования, вовлекающий стенки кишечника, переднюю брюшную стенку, осложненный острой кишечной непроходимостью. Был выставлен предварительный диагноз: опухоль толстой кишки, осложненная параканкрозным воспалением и острой кишечной непроходимостью. Состояние пациентки и наличие двух жизнеугрожающих осложнений потребовали проведения срочного оперативного вмешательства в объеме расширенной правосторонней гемиколэктомии. Первичное гистологическое исследование также не исключало опухолевый генез изменений, и только повторный пересмотр гистологических препаратов с иммуногистохимическим анализом позволил установить диагноз болезни Крона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: болезнь Крона может дебютировать в любом возрасте, в том числе с его осложненных форм, что, в свою очередь, требует обязательного включения данной патологии в дифференциальный ряд на этапе обследования пациента наряду со злокачественными образованиями кишечника, особенно при локализации изменений в правой подвздошной области, для выбора оптимальной хирургической тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона, опухоль толстой кишки, КТ-перфузия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Беликова М.Я., Горшенин Т.Л., Боровик И.К., Сизов Ю.А. Пенетрирующий вариант болезни Крона. Сложности диагностики и предоперационного планирования (клинический случай). *Колoproктология*. 2023; т. 22, № 3, с. 121–127. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-121-127>

Crohn's disease penetrating form. Difficulties of diagnostics and preoperative planning (clinical case)

Mariya Ya. Belikova^{1,2}, Timofey L. Gorshenin^{1,3}, Irina K. Borovik^{1,2}, Yuriy A. Sizov¹

¹St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "The Hospital for Veterans of Wars" (Narodnaya st., 21/2, Saint Petersburg, 193079, Russia)

²The Federal State-Funded Institution of Science "Institute of the Human Brain named after N.P. Bekhtereva" of the Russian Academy of Sciences (Akademika Pavlova st., 9, Saint Petersburg, 197376, Russia)

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (pr. Piskarevskiy, 47, Saint Petersburg, 195067, Russia)

ABSTRACT

AIM: to demonstrate the difficulties of differential diagnosis of the penetrating variant of Crohn's disease and malignant neoplasm of the intestine.

PATIENTS AND METHODS: a clinical case of a patient of an older age group with the onset of a penetrating variant

of Crohn's disease is presented.

RESULTS: according to the results of an urgent check-up on the day of admission, the patient had an abdominal mass in the right iliac region, involving the intestinal wall, anterior abdominal wall, complicated by acute intestinal obstruction. Preliminary diagnosis: colon tumor complicated by inflammation and acute intestinal obstruction. The patient's condition and two life-threatening complications required an urgent surgical intervention — extended right-sided hemicolectomy. The primary histological examination also did not allow us to exclude the tumor nature, but a second revision of histology with immunohistochemical analysis made it possible to establish the diagnosis of Crohn's disease.

CONCLUSION: Crohn's disease can debut at any age, including complicated forms. This requires the inclusion of this pathology in the differential diagnosis with malignant neoplasms of the intestine, especially when the changes are located in the right iliac region. This will help to optimize the surgical approach.

KEYWORDS: Chron's disease, colon cancer, CT perfusion

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Belikova M.Ya., Gorshenin T.L., Borovik I.K., Sizov Yu.A. Crohn's disease penetrating form. Difficulties of diagnostics and preoperative planning (clinical case). *Koloproktologia*. 2023;22(3):121–127. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-121-127>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Боровик Ирина Константиновна, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Народная ул., д. 21, к. 2, Санкт-Петербург, 193079, Россия; тел.: +7 (911) 152-57-87; e-mail: dr.borowik@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Irina K. Borovik, St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "The Hospital for Veterans of Wars", Narodnaya st., 21/2, Saint Petersburg, 193079, Russia; e-mail: dr.borowik@yandex.ru

Дата поступления — 17.04.2023

Received — 17.04.2023

После доработки — 14.06.2023

Revised — 14.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Этиология данного заболевания до конца не установлена. В подавляющем большинстве случаев болезнь Крона поражает илеоцекальный отдел. Каскад гуморальных и клеточных реакций при данном заболевании приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных саркоидных гранул, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток [1,2].

К сожалению, не во всех случаях формируются классические гранулемы, что значительно затрудняет диагностику. Также отсутствуют патогномоничные иммуногистохимические маркеры, что также создает значительные трудности в постановке диагноза [1,3,4]. Успехи в консервативном лечении болезни Крона уменьшили потребность в хирургическом лечении. Тем не менее, существует ряд осложнений заболевания, требующих неотложного оперативного вмешательства. К таковым относятся: кишечная непроходимость, перфорация кишечника, внутрибрюшной абсцесс, желудочно-кишечное кровотечение. В этих случаях целью оперативного вмешательства является устранение жизнеугрожающего состояния [5]. Среди осложнений заболевания наиболее частой является острая кишечная непроходимость.

Илеоцекальная резекция является наиболее распространенным вмешательством в этих случаях. В настоящее время лидирующие позиции в лечении осложнений болезни Крона завоевывает лапароскопическая хирургия [6].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациентка С., 55 лет, поступила в СПб ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн» (ГВВ) в экстренном порядке 19.05.2022 г. с жалобами на боли в правой подвздошной области, выраженную слабость, недомогание, повышение температуры до 38,5°C, тошноту, неустойчивый стул.

Анамнез заболевания: со слов пациентки, ухудшение с марта 2022 года, когда появились подъемы температуры тела до 38°C, преимущественно, в вечернее время, которые связывала с новой коронавирусной инфекцией, при этом тест COVID-19 не выполняла, за врачебной помощью не обращалась, лечилась амбулаторно жаропонижающими средствами.

За 3 недели до госпитализации появились боли в правой подвздошной области. В день поступления обратилась к врачу УЗДГ в условиях амбулаторно-консультативного отделения ГВВ, выполнено УЗИ брюшной полости, по его данным заподозрено злокачественное новообразование (ЗНО) слепой кишки, с амбулаторного приема больная направлена на госпитализацию.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Пациентка пониженного питания, астенической конституции, температура тела 37,3 °С.

При физикальном осмотре: живот вздут, при пальпации мягкий, болезненный в правой подвздошной области, где определяется инфильтрат, размерами до 10×9 см. Перитонеальных симптомов нет. Перистальтика усилена.

С учетом вышеописанных данных, сложилось впечатление о новообразовании слепой кишки, осложненном острой кишечной непроходимостью и перифокальным воспалением.

Хронология основных событий представлена на рисунке 1.

В приемном отделении пациентке выполнен стандартный объем обследований: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, лучевые методы обследований. В лабораторных анализах отмечена анемия — Hb = 99 г/л (N = 120–150 г/л), лейкоцитоз 17×10^9 (N = $4-9 \times 10^9$), в биохимическом анализе крови — высокий уровень С-реактивного белка — 144 мг/л (N = 0–5 мг/л). Остальные показатели в пределах референсных значений. При УЗИ: в правой подвздошной области петли кишечника со слабо прослеживаемой перистальтикой в виде неподвижного образования размерами ~79×45×69 мм, свободной жидкости перифокально не определяется. При обзорной рентгенографии органов брюшной полости выявлены тонкокишечные горизонтальные уровни жидкости с газом над ними в проекции мезогастрия. Экспресс-тест и ПЦР-тест на коронавирус — отрицательные.

В день поступления пациентке была проведена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и малого таза. Исследование выполнено на 64-срезовом компьютерном томографе GEOptima 660 с внутривенным болюсным контрастированием и трехфазным сканированием по стандартному

протоколу в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы, дополнено применением перфузионной программы. На полученных томограммах стандартного протокола в правой подвздошной области был выявлен васкуляризированный межкишечный инфильтрат с признаками абсцедирования общими размерами 7×5×5 см. В инфильтрат были вовлечены прямая и косая мышцы передней брюшной стенки, стенки поперечной ободочной кишки и терминальный отдел подвздошной кишки с деформацией и сужением их просветов, развитием обструктивной непроходимости (Рис. 2).

В зоне инфильтративных изменений отмечалось выраженное циркулярное утолщение стенок проксимальной трети поперечной ободочной кишки на протяжении 6 см, с неравномерным сужением ее просвета, с умеренным равномерным накоплением контрастного препарата.

Подобные фокальные утолщения стенок кишки, согласно данным литературы, чаще соответствуют опухолевому поражению, поэтому при оценке стандартного протокола КТ было предположено, что изменения могут быть представлены первичной опухолью с инвазией параколической клетчатки, терминального отдела подвздошной кишки и мышц передней брюшной стенки, осложненная параканкрозным воспалением и абсцедированием [1].

Однако при оценке результатов перфузионной КТ было выявлено, что утолщенные стенки поперечной ободочной кишки на большем протяжении характеризовались низкими числовыми показателями скорости кровотока (blood flow (BF) — 22,51 мл/100 г/мин.), отсутствием подъема кинетической кривой на графике «плотность-время» и синим окрашиванием на цветной параметрической карте скорости кровотока (Рис. 3а), что не характерно для опухолевого процесса и в большинстве случаев соответствует отеку при воспалении. В то же время локально в стенке

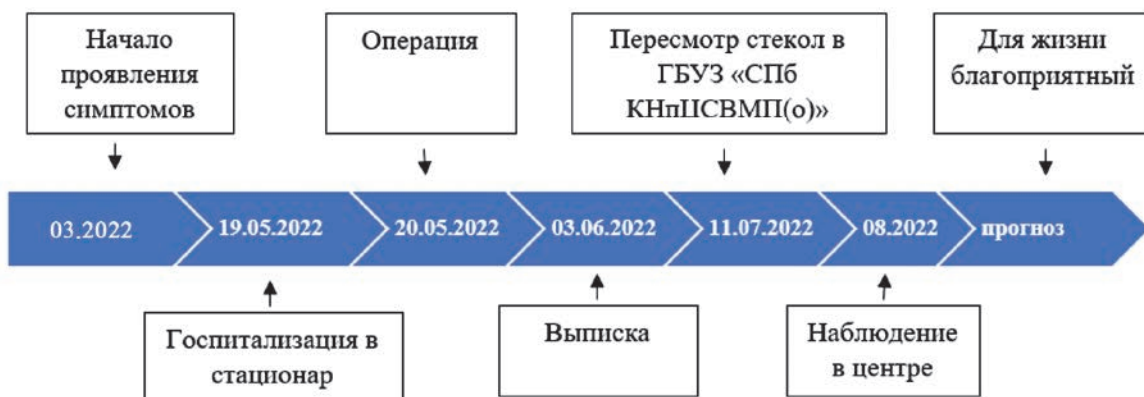


Рисунок 1. Временная шкала: хронология развития болезни у пациентки С., ключевые события и прогноз

Figure 1. Timeline: chronology of the development of the disease in patient S., key events and prognosis

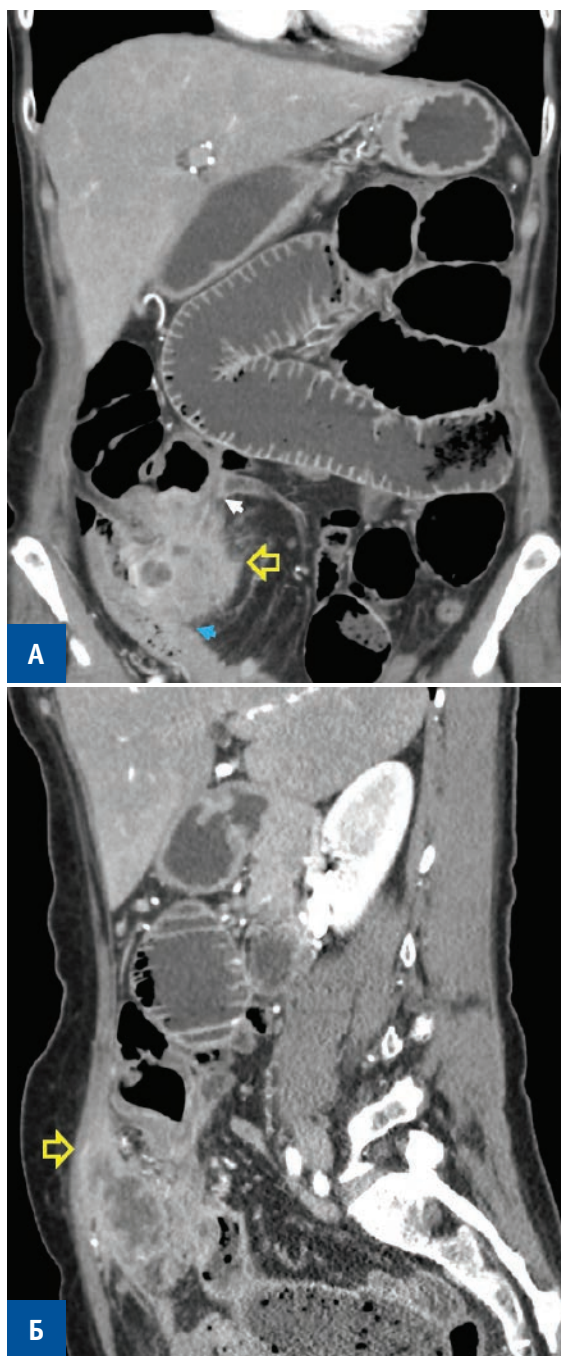


Рисунок 2. КТ. Стандартный протокол. Венозная фаза. А — коронарная проекция: межкишечный инфильтрат в правой подвздошной области (желтая стрелка), вовлекающий стенки поперечной ободочной кишки (белая стрелка) и терминального отдела подвздошной кишки (голубая стрелка). Б — сагиттальная плоскость: межкишечный инфильтрат с признаками абсцедирования инфильтрирует мышцы передней брюшной стенки (стрелка)

Figure 2. CT. Portal phase. A — coronal plane: interintestinal infiltrate in the right iliac region (yellow arrow) involving the walls of the transverse colon (white arrow) and the terminal ileum (blue arrow). Б — sagittal plane: interintestinal abscess infiltrates the abdominal wall (arrow)

кишки в месте контакта с межкишечным инфильтратом также определялся единичный участок гиперперфузии, характеризующийся высокими числовыми показателями скорости кровотока (BF — 85,28 мл/100 г/мин.) (Рис. 36).

Солидный компонент межкишечного инфильтрата на параметрических картах также демонстрировал высокие числовые показатели скорости кровотока (BF — максимально до 156,9 мл/100 мл/мин.), что выражалось в его интенсивном красно-желтом окрашивании на цветных параметрических картах, что не позволяло исключить его опухолевую природу (Рис. 4).

Учитывая распространённость процесса и вышеописанные высокие показатели перфузии в инфильтрате, было предположено, что выявленные изменения могли быть представлены внеорганным опухолевым процессом с инвазией стенки толстой кишки извне и параканкротическим воспалением. Наличие двух жизнеугрожающих осложнений, а именно, абсцесса и непроходимости, не позволили выполнить

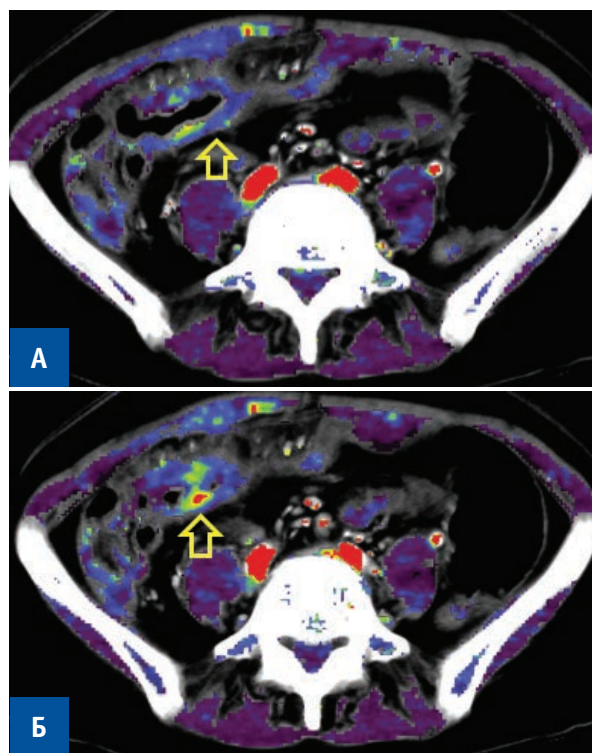


Рисунок 3. Перфузионная КТ. Параметрические карты BF. А — синее окрашивание утолщенных стенок поперечного отдела ободочной кишки (стрелка); Б — локальный участок гиперперфузии в утолщенной стенке кишки на границе с межкишечным инфильтратом (стрелка)

Figure 3. CT perfusion. Parametric map blood flow (BF): А — blue color of the thickened walls of the transverse colon (arrow); Б — local area of hyperperfusion in the thickened intestinal wall at the border with interintestinal infiltrate (arrow)

колоноскопию до оперативного вмешательства в виду сложности подготовки — очистки кишечника до правых отделов и возможной перфорации кишки на фоне проведения процедуры.

На основании проведенных исследований был выставлен клинический диагноз: ЗНО восходящей ободочной кишки cT4bN0M0, осложненное кишечной непроходимостью и параканкрозным абсцессом.

Особенностью данного случая было то, что до получения гистологического заключения, основываясь на выполненных исследованиях, представление об осложненной опухоли ободочной кишки было наиболее правомочным. Тем не менее, данное состояние требовало дифференциальной диагностики с воспалительными заболеваниями кишечника, однако ургентность ситуации не позволила сделать этого. С учетом отсутствия перитонеальных симптомов и декомпенсированной степени кишечной непроходимости решено

было начать интенсивную предоперационную подготовку, проводимую в условиях хирургического отделения, была начата эмпирическая антибактериальная терапия (цефтриаксон и метронидазол в стандартных дозировках), инфузия кристаллоидов в объеме 2 л. За ночь состояние больной стабилизировалось, явления непроходимости кишечника клинически не нарастали. На следующий день на консилиуме принято решение об оперативном лечении.

В срочном порядке по абсолютным показаниям 20.05.2022 г. выполнена операция: видео-ассистированная расширенная правосторонняя гемиколэктомия.

Протокол операции: под комбинированной анестезией в верхней параумбиликальной точке доступом по Hasson установлен 10 мм троакар. Карбокисперитонеум 12 мм рт.ст. Лапароскопия: в брюшной полости выпота нет, петли тонкой кишки в дистальных отделах раздуты до 3–4 см в диаметре, заполнены жидким содержимым и газом, в проксимальных — спавшиеся, перистальтируют; в правой подвздошной области опухолевый(?) инфильтрат, состоящий из стенки поперечной ободочной кишки, тонкой кишки и врастающий в мышцы передней брюшной стенки. Рабочие троакары установлены в типичных местах. С техническими сложностями выполнена медиальная мобилизация правой половины ободочной кишки с клипированием подвздошно-ободочных сосудов у места их отхождения от верхних брыжеечных сосудов. Клипированы средние ободочные сосуды. Выполнена латеральная мобилизация правой половины ободочной кишки и поперечной ободочной кишки. Далее опухолевый конгломерат в пределах здоровых тканей отсечен от передней брюшной стенки с частью мышц передней брюшной стенки с образованием в ней дефекта около 10 см в диаметре. При латеральной мобилизации вскрылся абсцесс объемом около 50 мл. Взят посев. К опухолевому конгломерату интимно подпаяна стенка мочевого пузыря. При мобилизации вскрылся его просвет. Дефект стенки пузыря ушит нитью V-Lock двумя рядами швов. Минилапаротомия по средней линии живота. Мобилизованный конгломерат извлечен (Рис. 5). В границах — дистально 40 см подвздошной кишки, проксимально — средняя треть поперечной ободочной кишки выполнена резекция. Сформирован илеотрансверзоанастомоз аппаратами NTLC 75 (синяя кассета) «бок-в-бок». Дренажи установлены в малый таз и по правому фланку. Минилапаротомная и троакарные раны ушиты.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи из брюшной полости удалены на 2-е сутки. Мочевой катетер удален на 10-е сутки. Больная

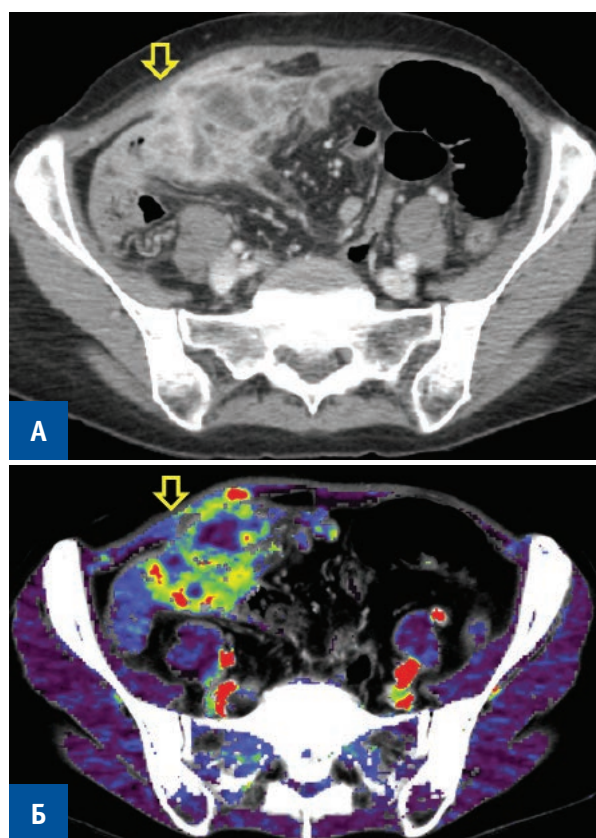


Рисунок 4. А — КТ. Стандартный протокол. Венозная фаза. Аксиальная плоскость — межкишечный инфильтрат в правой подвздошной области с признаками абсцедирования (стрелка); Б — Перфузионная КТ. Параметрическая карта BF, демонстрирующая признаки интенсивного кровотока в стенках инфильтрата (стрелка)

Figure 4. А — CT. Portal phase. Axial plane — interintestinal abscess in the right iliac region (arrow); Б — Perfusion CT. Parametric map BF with signs of intense blood flow in the infiltrate (arrow)

выписана на амбулаторное лечение на 14-е сутки. Заживление ран первичное.

При гистологическом исследовании удаленного препарата: мягкотканая забрюшинная опухоль с неясным гистогенезом и биологическим потенциалом (13×7×5 см) с изъязвлением участка поперечной ободочной кишки и псевдоинвазией тонкой кишки со сформированным свищевым ходом и множественными некрозами (воспалительная миофибробластическая опухоль(?) воспалительный вариант нодулярной липоматозной опухоли(?)).

Пациентка была выписана с диагнозом — злокачественное новообразование поперечной ободочной кишки рТ3N0M0Gx, осложненное острой кишечной непроходимостью и параканкротическим абсцессом, направлена в Центр амбулаторной онкологической помощи ГВВ.

В дальнейшем выполнен пересмотр гистологических препаратов и парафиновых блоков с иммуногистохимическим исследованием в условиях Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический): в пределах исследованного материала — морфологическая картина хронического трансмурального илеоколита с поражением червеобразного отростка, с участками изъязвления и абсцедирования, лимфоузлы без метастазов, в пределах исследованного материала убедительных данных за неопластический процесс не получено.

Также гистологические препараты и парафиновые блоки проанализированы в АО «Северо-Западный Центр доказательной медицины»: выявленные изменения не несут признаков опухолевого поражения, с учетом характера и локализации воспаления соответствуют осложненной болезни Крона с поражением подвздошной кишки, правых отделов ободочной кишки, червеобразного отростка.



Рисунок 5. Удаленный препарат

Figure 5. Remote macroreparation

После получения результатов гистологического и иммуногистохимического исследования пациентка направлена для наблюдения в Центр воспалительных заболеваний кишечника на базе Санкт-Петербургской городской клинической больницы № 31, где состоит в настоящее время на учете. При выполнении контрольных клинического и биохимического анализов крови отсутствуют отклонения: Нв = 145 г/л, СРБ = 3 мг/л. Остальные показатели также в пределах референсных значений. Планируется колоноскопия для оценки возможного рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении у пациентки с пенетрирующим вариантом болезни Крона отсутствие известного и характерного для данной болезни длительного анамнеза и соответствующих клинических проявлений, а также распространенность выявленных патологических изменений при стандартном протоколе КТ и наличие осложнений в виде внутрибрюшного абсцесса и острой кишечной непроходимости, потребовавшие срочного хирургического лечения, затруднили своевременную постановку правильного диагноза на этапе обследования. В свою очередь, ретроспективный анализ показал, что локализация инфильтративных изменений в правой подвздошной области, вне зависимости от клинико-анамнестических данных, должна настораживать, в том числе и относительно осложненного течения болезни Крона, а перфузионная КТ является эффективной вспомогательной опцией в оценке патологических состояний толстой кишки, демонстрирующей, что не только опухоли, но и воспалительные инфильтраты, в том числе с признаками абсцедирования, могут характеризоваться высокими перфузионными показателями, что требует дальнейшего изучения возможностей этой методики в дифференциальной диагностике опухолевого и воспалительного процесса.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Разработка концепции: *Беликова М.Я., Горшенин Т.Л.*
Сбор и обработка материалов: *Боровик И.К., Сизов Ю.А.*

Написание текста, визуализация и отображение данных: *Горшенин Т.Л., Беликова М.Я., Боровик И.К., Сизов Ю.А.*

Редактирование: *Горшенин Т.Л., Беликова М.Я.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept of the study: *Mariya Ya. Belikova, Timofey L. Gorshenin*

Collection and processing of the material:
Irina K. Borovik, Yuriy A. Sizov
 Writing of the text, data visualization:
Timofey L. Gorshenin, Mariya Ya. Belikova, Irina K. Borovik, Yuriy A. Sizov
 Editing: *Timofey L. Gorshenin, Mariya Ya. Belikova*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беликова Мария Яковлевна — д.м.н., профессор отдела учебно-методической работы ФГБУН «Институт Мозга Человека им. Н.П. Бехтерева» Российской Академии Наук, заведующая отделением компьютерной томографии СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; ORCID 0000-0002-6768-7711

Горшенин Тимофей Леонидович — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, заведующий отделением абдоминальной хирургии СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; ORCID 0009-0000-0079-4849

Боровик Ирина Константиновна — аспирант лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт Мозга Человека им. Н.П. Бехтерева» Российской Академии Наук, врач-рентгенолог СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; ORCID 0000-0002-5959-6879

Сизов Юрий Анатольевич — врач-хирург отделения абдоминальной хирургии СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; ORCID 0000-0003-3946-7268

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Mariya Ya. Belikova — Advanced Doctor in Medical Sciences, Head of the Department of Computed Tomography of the St. Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “The Hospital for Veterans of Wars”; Professor in the Educational and Methodological Department of the Federal State-Funded Institution of Science “Institute of the Human Brain named after N.P. Bekhtereva” of the Russian Academy of Sciences; ORCID 0000-0002-6768-7711

Timofey L. Gorshenin — Ph.D. of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Head of the Department of Surgery of the St. Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “The Hospital for Veterans of Wars”; ORCID 0009-0000-0079-4849

Irina K. Borovik — Postgraduate of the Neuroimaging Laboratory of the Federal State-Funded Institution of Science “Institute of the Human Brain named after N.P. Bekhtereva” of the Russian Academy of Sciences; Radiologist, Department of Computed Tomography, St. Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “The Hospital for Veterans of Wars”; ORCID 0000-0002-5959-6879

Yuriy A. Sizov — Surgeon of the Department of Surgery of the St. Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “The Hospital for Veterans of Wars”; ORCID 0000-0003-3946-7268

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелев Э.Г., Китаев С.В., Беляев Г.Ю., и соавт. КТ диагностика заболеваний, проявляющихся утолщением стенки толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;2(162):107–119. doi: [10.31146/1682-8658-ecg-162-2-107-119](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-107-119) — EDN UGBRQV
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. ГЭОТАР Медиа. 2008; 754 с.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колоректология*. 2020;19(2):8–38. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)

4. Spinelli A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Feb 23;16(2):179–189. PMID: 34635910. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab177](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177)
5. Kosmidis C, Anthimidis G. Emergency and elective surgery for small bowel Crohn's disease. *Tech Coloproctol*. 2011 Oct;15 Suppl 1:S1–4. PMID: 21901520. doi: [10.1007/s10151-011-0728-y](https://doi.org/10.1007/s10151-011-0728-y)
6. Ford MM. Crohn's Disease Obstructions. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021 Jul;34(4):227–232. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34305471; PMCID: PMC8292001. doi: [10.1055/s-0041-1729926](https://doi.org/10.1055/s-0041-1729926)

REFERENCES

1. Koshelev E.G., Kitayev S.V., Belyaev G.Yu., et al. CT diagnosis of diseases manifested by thickening of the colon wall. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2):107–119. (In Russ). doi: [10.31146/1682-8658-ecg-162-2-107-119](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-107-119).
2. Gastroenterologiya. Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. V.T. Ivashkina, T.L. Lapinoj. GEOTAR Media. 2008; 754 s. (in Russ).
3. Crohn's disease. Clinical Recommendations (preliminary version). *Koloproktologiya*. 2020;19(2):8–38. (in Russ). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)

4. Spinelli A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Feb 23;16(2):179–189. PMID: 34635910. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab177](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177)
5. Kosmidis C, Anthimidis G. Emergency and elective surgery for small bowel Crohn's disease. *Tech Coloproctol*. 2011 Oct;15 Suppl 1:S1–4. PMID: 21901520. doi: [10.1007/s10151-011-0728-y](https://doi.org/10.1007/s10151-011-0728-y)
6. Ford MM. Crohn's Disease Obstructions. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021 Jul;34(4):227–232. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34305471; PMCID: PMC8292001. doi: [10.1055/s-0041-1729926](https://doi.org/10.1055/s-0041-1729926)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-128>



Комментарии редколлегии к статье

«Пенетрирующий вариант болезни Крона. Сложности диагностики и предоперационного планирования (клинический случай)», авторы: Беликова М.Я., Горшенин Т.Л., Боровик И.К., Сизов Ю.А.

Пенетрирующая форма болезни Крона является наиболее сложной в диагностическом плане и в выборе вариантов лечения. Считается, что «золотым стандартом» в установлении осложненной формы БК является КТ или МР энтерография, а в качестве контроля за воспалительным процессом на фоне консервативной терапии наиболее безопасным, быстрым и информативным методом служит УЗИ кишечника.

В представленной статье описана весьма нестандартная тактика в отношении сложного в диагностическом плане пациента. Пациент поступил с клиникой нарушения кишечной проходимости, по данным КТ выявлен инфильтрат с абсцедированием (в области передней брюшной стенки в правой подвздошной области), а также престенотическое расширение тонкой кишки. При этом возникают сомнения в диагнозе — рак толстой кишки, однако пациенту не выполняется попытка дренирования абсцесса. Следует подчеркнуть, что любой гнойник подлежит обязательному дренированию. В случае с БК по данному вопросу существует однозначное мнение и в более чем в 90% случаев дренирование абсцесса под контролем УЗИ или КТ приводит к положительному исходу, позволяет назначить адекватную специфическую терапию и почти в 70% наблюдений подвести пациента к плановой операции.

Авторы работы подробно описывают КТ исследование с перфузией. Данная методика весьма спорная для использования в качестве диагностики как БК,

так и рака толстой кишки. Основным ограничением служит большая лучевая нагрузка и ограниченная зона исследования. С нашей точки зрения, использовать данную методику в подобной ситуации рутинно не рекомендуется, ввиду отсутствия доказательной базы, сравнительных исследований и систематических обзоров.

После консервативной терапии авторы статьи описывают положительную динамику со стороны клинического состояния пациентки, однако, несмотря на это, принимается решение оперировать с предварительным диагнозом рак толстой кишки. Интраоперационно вскрывается абсцесс в брюшную полость, описывается расширение кишки. Однако после резекции выполняется илеотрансверзоанастомоз «бок-в-бок» аппаратом. С нашей точки зрения, в данной ситуации превышены показания к анастомозу — гнойный процесс в брюшной полости и наличие нарушения кишечной проходимости являются достоверными и независимыми предикторами осложнений в послеоперационном периоде, особенно несостоятельности кишечного анастомоза.

Несмотря на все вышеуказанные замечания и комментарии, нельзя не отметить сложность диагностики пенетрирующей формы БК. В лечении подобного рода пациентов необходим мультидисциплинарный подход, что позволит грамотно и своевременно оказывать им специализированную помощь.

PENTAX
MEDICAL



Авторизованный сервисный центр
Официальный дистрибьютор

Boston
Scientific

Официальный дистрибьютор
в России

SpyGlass™ DS

Видеохоледохоскопия

NEW



Acquire™

EUS игла
для тонкоигольной
БИОПСИИ
(гистология)

NEW



Endomed

8-800-100-17-61

WWW.ENDOMED.BIZ

OFFICE@ENDOMED.BIZ

Endomed

Инсуффлятор и ирригатор



Совместимы с эндоскопами:

Pentax, Olympus, Fujifilm, SonoScape,
Aohua

OMOM®

Капсульная эндоскопия

Высокое качество изображения по
самой доступной **ЦЕНЕ** в России





Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», созданная 3 октября 1991 г. по инициативе врачей-колопроктологов РФ, является уникальной в своей сфере и одной из старейших общественных медицинских организаций. На данный момент в Ассоциации состоит более 800 колопроктологов практически из всех субъектов РФ



ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОРГАНИЗАЦИИ

- совершенствование и улучшение лечебно-диагностической помощи больным с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности;
- профессиональная подготовка, специализация врачей-колопроктологов, повышение их профессионального, научного и интеллектуального уровня;
- защита профессиональных и личных интересов врачей-колопроктологов в государственных, общественных и других организациях в РФ и за рубежом;
- разработка и внедрение новых организационных и лечебно-диагностических технологий и более рациональных форм организации помощи колопроктологическим больным в практику работы региональных колопроктологических центров, отделений и кабинетов;
- издание научно-практического медицинского журнала «Колопроктология», входящего в перечень рецензируемых журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки РФ;
- международное сотрудничество с организациями и объединениями колопроктологов и врачей смежных специальностей, участие в организации и работе различных зарубежных конференций;
- организация и проведение Всероссийских Съездов колопроктологов, а также общероссийских межрегиональных и региональных конференций, симпозиумов и семинаров по актуальным проблемам колопроктологии.

ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

- более низкие регистрационные взносы на участие в Общероссийских научно-практических мероприятиях;
- преимущества при зачислении на цикл повышения квалификации;
- информационная поддержка и юридически-правовая защита членов Ассоциации;
- членам Ассоциации выдается сертификат установленного Правлением образца.



АДРЕС АССОЦИАЦИИ

123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2

Тел.: 8 (499) 642-54-41 доб. 1215

Факс: 8 (499) 199-04-09

E-mail: info@akr-online.ru

Главный бухгалтер:

Артамонова П.Ю.

polinav@mail.ru

www.akr-online.ru

Членами Ассоциации могут быть граждане РФ и иностранные граждане, имеющие высшее медицинское образование, прошедшие специализацию по колопроктологии, работающие в области колопроктологии не менее 3-х лет, признающие Устав организации и участвующие в ее деятельности

ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОГОВ НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Ординатура по специальности:

- Анестезиология-реаниматология
- Ультразвуковая диагностика
- Гастроэнтерология
- Колопроктология
- Эндоскопия

Профессиональная переподготовка:

- Колопроктология
- Эндоскопия

Повышение квалификации:

- Колопроктология
- Эндоскопия
- Колоноскопия. Теория и практика выполнения
- Обеспечение анестезиологического пособия колопроктологическим больным
- Лапароскопические технологии в колопроктологии
- Функциональные методы диагностики и лечения болезней толстой кишки
- УЗ-методы диагностики в колопроктологии
- Гастроэнтерология
- Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Колопроктология: симуляционный курс по отработке практических навыков»

НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ОТДЕЛ:

123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2, каб. А002 (цокольный этаж)

Заведующая учебной частью –

Шадина Наталья Евгеньевна

тел.: +7 (499) 642-54-41 доб. 2002

e-mail: edu@gnck.ru, info@gnck.ru

Реквизиты для уплаты членских взносов:

ИНН 7734036405; КПП 773401001; БИК 044525411

Р/сч. 40703810300350000028

в Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва

к/сч. 30101810145250000411

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-129-133>



Развитие метгемоглобинемии в послеоперационном периоде на фоне приема Алмагеля (клинические наблюдения)

Половинкин В.В.^{1,2}, Волков А.В.^{1,2}

¹ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия)

²ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра общей хирургии (ул. Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия)

РЕЗЮМЕ

Зафиксировано развитие «беспричинной» метгемоглобинемии у двух пациентов на фоне пареза кишечника с гастростазом в раннем послеоперационном периоде и самовольный прием пациентами препарата Алмагель для купирования изжоги.

В представленных наблюдениях в лечении применялись препараты, которые могут вызывать метгемоглобинемию: ропивакаин, метоклопрамид, кетопрофен. Тем не менее, учитывая парность представленных случаев, нельзя исключить влияния препарата Алмагель на метгемоглобинообразование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Представленные наблюдения демонстрируют проявления редкой и плохо распознаваемой лекарственной метгемоглобинемии, вероятно, в результате приема антацидного препарата Алмагель. Своевременная диагностика и лечение этого состояния обеспечивают быструю обратимость сложного многофакторного биохимического процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метгемоглобинемия, Алмагель, парез кишечника, гастростаз

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Половинкин В.В., Волков А.В. Развитие метгемоглобинемии в послеоперационном периоде на фоне приема Алмагеля (клинические наблюдения). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 3, с. 129–133. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-129-133>

Methemoglobinemia in the postoperative period against the background of taking Almagel (clinical case)

Vadim V. Polovinkin^{1,2}, Artem V. Volkov^{1,2}

¹State Budgetary Healthcare Institution Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after S.V. Ochapovsky (1 May st., 167, Krasnodar, 350086, Russia)

²Kuban State Medical University, Surgery Department for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists (Sedina st., 4, Krasnodar, 350063, Russia)

ABSTRACT

Methemoglobinemia were recorded in two patients with intestinal paresis and gastrostasis in the early postoperative period and unauthorized intake of Almagel by patients for the relief of heartburn.

In the presented cases, drugs that can cause methemoglobinemia were used in the treatment: ropivacaine, metoclopramide, ketoprofen. Nevertheless, taking into account the pairing of the presented cases, it is impossible to exclude the effect of the drug Almagel on methemoglobin genesis.

CONCLUSION: the presented cases demonstrate manifestations of rare and poorly recognized drug methemoglobinemia, probably as a result of taking the antacid drug Almagel. Timely diagnosis and treatment of this condition ensures the rapid reversibility of a complex multifactorial biochemical process.

KEYWORDS: methemoglobinemia, Almagel, intestinal paresis, gastrostasis

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Polovinkin V.V., Volkov A.V. Methemoglobinemia in the postoperative period against the background of taking Almagel (clinical case). *Koloproktologia*. 2023;22(3):129–133. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-129-133>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Волков Артем Викторович, ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, 350086, тел.: +7 (928) 434-00-75; e-mail: doctor-volkov@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Volkov Artem Viktorovich, State Budgetary Healthcare Institution Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after S.V. Ochapovsky of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, 1 May st., 167, Krasnodar, 350086, Russia; tel.: +7 (928) 434-00-75; e-mail: doctor-volkov@mail.ru

Дата поступления — 22.03.2023
Received — 22.03.2023

После доработки — 14.06.2023
Revised — 14.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023
Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Развитие метгемоглобинемии у пациентов в хирургическом стационаре — редкое явление, а наличие связи этого состояния с приемом антацидного препарата описано в единичных работах. Алмагель — антацидный препарат, в состав которого входят действующие вещества: гидроксид магния и алгелдрат. В 5 мл суспензии содержат 100 мг гидроксида магния и 300 мг гидроксида алюминия. Дополнительные компоненты: масло лимона, дигидрат сахарината, метилпарагидроксибензоат, гиэтеллоза, сорбитол, вода, бутилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, дигидрат сахарината натрия. Отпуск в аптеках разрешён без рецепта [1].

Метгемоглобин представляет собой форму окисленного гемоглобина. Последний отличается от нормального гемоглобина наличием в геме не двухвалентного (Fe^{2+}), а трехвалентного железа (Fe^{3+}), которое не способно обратимо связывать кислород [2–4]. Это состояние может приводить к различным опасным для жизни явлениям: гипоксической энцефалопатии, нарушению сознания, судорогам, аритмиям, инфаркту миокарда и даже к смерти. Сохранение метгемоглобина в физиологических пределах и его сокращение в виде функционального гемоглобина (Fe^{2+}) обеспечиваются ферментативными и иными механизмами защиты эритроцитов [5,6]. Физиологический уровень метгемоглобина в крови составляет от 0% до 2%. Концентрации метгемоглобина от 10% до 20% переносятся хорошо и протекают бессимптомно, но уровни выше этого часто связаны с развитием специфических клинических проявлений, а концентрация метгемоглобина 70% и выше может привести к смерти [6–8].

Приобретенная метгемоглобинемия может быть вызвана определенными лекарствами, химическими веществами или пищевыми продуктами [9]. Чаще всего развитие лекарственной метгемоглобинемии связывают с применением местных анестетиков: прилокаина, бензокаина, тетракаина и реже лидокаина. Guay J. в 2009 опубликовал метаанализ, в котором проанализировал 242 наблюдения метгемоглобинемии в результате применения местных анестетиков [10], которые по своему действию являются непрямыми окислителями. Реакции, связанные с метгемоглобинемией, вызванной местными анестетиками,

включают: гидролиз амида до амина, метаболизм амина до соответствующих частиц и прямое окисление гемоглобина метаболитом амина. Природа амина, высвобождающегося при гидролизе, является основным фактором, определяющим метгемоглобинообразующую способность амидов [11]. Риск развития метгемоглобинемии связан с применяемой дозой препарата и возрастом пациента (высокий риск у детей младше 6 месяцев и у недоношенных). Кроме того, метгемоглобинемия развивается чаще на фоне анемии, заболеваний легких, сердечной недостаточности, сепсиса.

Публикации о развитии метгемоглобинемии на фоне приема антацидных препаратов мы обнаружили в трех отечественных работах. Старков Ю.Г. с соавт. (2014) описывает развитие метгемоглобинемии на фоне приема препарата Алмагель А [12]. По мнению авторов, это состояние связано с тем, что в состав этого препарата входит бензокаин — местный анестетик, который является метгемоглобинообразующим агентом. Аналогичные работы опубликованы Тепаевым Р.Ф. с соавт. в 2018 [13] и Емельяновой Э.А. с соавт. в 2021 году [15].

В наших клинических примерах пациенты использовали обычный Алмагель — препарат, который они длительно эпизодически применяли в догоспитальный период и не отмечали каких-либо осложнений.

Клинические наблюдения

1. Пациентка А., 62 лет, ИМТ 38,29 кг/м², находилась на лечении с диагнозом: рак сигмовидной кишки рТ2N0M0, G1, I стадии, 2 клиническая группа. Сопутствующая патология: дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки, бессимптомная форма; язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, стадия ремиссии; эрозивный гастрит; гипертоническая болезнь 2 стадии, риск 3, ХСН I степени, II ФК по NYHA; ожирение II степени.

Выполнена робот-ассистированная дистальная резекция сигмовидной кишки, формирование сигмо-ректального анастомоза «конец-в-конец» и превентивной петлевой внебрюшинной илеостомы. В послеоперационном периоде — парез кишечника, сопровождающийся гастростазом. Проводились стандартные мероприятия: стимуляция кишечника ропивакасином, введенным в эпидуральный катетер, инфузионная терапия регуляторами водно-электролитного и кислотно-основного состояния, подкожно

низкомолекулярные гепарины, при развитии болевого синдрома ВАШ больше 3 баллов — кетопрофен, а при ВАШ 6 баллов — внутримышечно трамадол. Пациентке перед операцией проводилась антибиотикопрофилактика (амоксциллин + клавулановая кислота). На 4-е сутки ухудшение состояния, одышка, чувство нехватки воздуха, снижение сатурации до 76%. На КТ грудной клетки — тромбоэмболия сегментарной А3, субсегментарной А8 слева. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Пациентка переведена в реанимационное отделение. По анализам КЩС: pH — 7,465, MetHb — 46,8%. Установлено развитие метгемоглобинемии. Проведена оксигенотерапия. При контроле анализа на следующие сутки MetHb — 2,3%. Переведена в колопроктологическое отделение. Выяснено, что за 4 часа до ухудшения состояния пациентка самостоятельно выпила Алмагель в объеме 2 мерных ложек, что соответствует 10 мл.

2. Пациентка Б., 50 лет, ИМТ 25,71 кг/м². Диагноз: рак нижнеампулярного отдела прямой кишки рТ3N1bM0, IIIb стадии, состояние после комплексного лечения (ХЛТ с 09.03.21 по 27.04.21, хирургического лечения НППК с формированием превентивной илеостомы от 28.07.2021, 8-ми курсов адъювантной ПХТ), 2 клиническая группа. Сопутствующая патология: кисты печени, кистозное новообразование поджелудочной железы. Госпитализирована для закрытия превентивной илеостомы.

Выполнено иссечение петлевой илеостомы с резекцией участка подвздошной кишки, формирование ручного двурядного илео-илеоанастомоза «бок-в-бок». Пациентке перед операцией проводилась антибиотикопрофилактика (амоксциллин + клавулановая кислота). В послеоперационном периоде — парез кишечника с гастростазом. Проводились стандартные мероприятия: стимуляция кишечника через эпидуральный катетер препаратом ропивакаин, инфузионная терапия регуляторами водно-электролитного и кислотно-основного состояния, низкомолекулярные гепарины. Пациентка получала метоклопрамид. При развитии болевого синдрома ВАШ больше 3 баллов — кетопрофен, а при ВАШ 6 баллов — внутримышечно трамадол. На 5-е сутки ухудшение состояния, одышка, снижение сатурации до 78%. Выполнена КТ грудной клетки — патологии нет. Переведена в реанимационное отделение, где проводилась оксигенотерапия и мониторинг витальных функций. В анализах при переводе: pH — 7,433, MetHb — 43,8%. На фоне проведения оксигенотерапии на следующие сутки MetHb — 2,6%. Переведена в колопроктологическое отделение. Установлено, что накануне пациентка выпила 5 мл Алмагеля и в день ухудшения состояния выпила еще 5 мл препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе имеется достаточно публикаций о причинах развития приобретенной метгемоглобинемии. Метгемоглобинообразующими агентами могут быть многие лекарственные препараты (местные анестетики, анальгетики, антипиретики, антибиотики, противоопухолевые, противомаларийные и противорвотные препараты), химические вещества, токсины, а также пищевые продукты и питьевая вода с высоким содержанием органических и неорганических нитритов/нитратов и других веществ. Тем не менее, чем бы не вызывалась приобретенная метгемоглобинемия, химические процессы одни и те же. Окислители, поступающие извне либо образующиеся в ходе метаболических реакций в организме, могут как прямым путем окислять железо гемоглобина, переводя его в трехвалентное состояние, так и опосредованно через образование свободных радикалов.

В обоих представленных наблюдениях в комплексном лечении применялись лекарственные препараты, которые могут вызывать развитие метгемоглобинемии: ропивакаин — местный анестетик из класса аминомидов, у которого нежелательные реакции сходны с реакциями на другие местные анестетики амидного типа (прилокаин, бензокаин, тетракаин, лидокаин, мепивакаин, тримекаин и др.); метоклопрамид — противорвотный препарат центрального действия, блокирующий допаминовые рецепторы; кетопрофен — НПВС [14,15].

Тем не менее, учитывая парность случаев, мы не можем исключить влияния Алмагеля на метгемоглобинообразование и, в связи с этим, предлагаем свою гипотезу механизма развития этого состояния.

В настоящее время существуют несколько самостоятельных теорий, по которым химические вещества делят на кислоты и основания: теория Аррениуса, теория Брэнстеда–Лоури, теория Льюиса и теория Усановича. Очевидно, что кислотно-основные реакции так же можно рассматривать с позиций разных теорий. Согласно теории Аррениуса, они являются реакцией нейтрализации, а согласно теории Брэнстеда–Лоури, эти реакции представляют собой борьбу за протон.

Эффект Вериге–Бора гласит, что сродство гемоглобина к кислороду обратно пропорционально как кислотности, так и концентрации двуокиси углерода [16]. Действительно, в периферических тканях с относительно низким значением pH и высокой концентрацией CO₂ сродство гемоглобина к кислороду падает. И, наоборот, в лёгочных капиллярах выделение CO₂ и сопутствующее ему повышение pH крови приводит к увеличению сродства гемоглобина к кислороду. Именно таким образом уровень pH

и концентрация CO_2 влияют на связывание и освобождение O_2 гемоглобином.

Реакция связывания кислорода гемоглобином в виде $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$ в действительности отражает неполную картину, поскольку не учитывает дополнительные лиганды H^+ и CO_2 . Чтобы объяснить влияние концентрации ионов H^+ на связывание кислорода, следует записать эту реакцию в иной форме $\text{HHb}^+ + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2 + \text{H}^+$, где HHb^+ протонированная форма гемоглобина. Из этого уравнения следует, что кривая насыщения гемоглобина кислородом зависит от концентрации ионов H^+ . Гемоглобин связывает и O_2 , и ионы H^+ , но между этими двумя процессами существует обратная зависимость. Если парциальное давление кислорода велико (что наблюдается, например, в лёгких), то гемоглобин связывает его, освобождая при этом ионы H^+ . При низком парциальном давлении кислорода (что имеет место в тканях) связываться с гемоглобином будут ионы H^+ .

На основании вышеизложенного, механизм влияния Алмагеля на развитие метгемоглобинемии может быть следующим. Препарат Алмагель, попадая в желудок, входит в реакцию с кислой средой, которая образована за счет соляной кислоты. При взаимодействии образуются соли алюминия и магния, вода и протоны (H^+), которые в обычных условиях транзитом идут по кишечнику. Но в наших клинических примерах эвакуация была нарушена из-за пареза кишечника и развития гастростаза. Кроме того, необходимо учитывать, что на фоне пареза кишечника из-за вздутия его петель и уменьшения экскурсии диафрагмы развивается гипоксия тканей. Свободные радикалы, которыми являются протоны H^+ , путем диффузии попадают в кровеносное русло. В результате, за счет взаимодействия протона с ионами Fe^{2+} меняется степень окисления железа на Fe^{3+} с образованием метгемоглобина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные два наблюдения демонстрируют клинические и лабораторные проявления редкой и плохо распознаваемой лекарственной

метгемоглобинемии — серьезного осложнения, развитие которого может быть связано с приемом различных лекарственных средств. Своевременная диагностика и лечение этого состояния обеспечивают быструю обратимость сложного многофакторного биохимического процесса.

К списку препаратов, способствующих напрямую или косвенно развитию метгемоглобинемии, вероятно, можно отнести и антацидное лекарственное средство Алмагель.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Половинкин В.В.

Сбор и обработка материала: Половинкин В.В., Волков А.В.

Написание текста: Половинкин В.В., Волков А.В.

Редактирование: Половинкин В.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Vadim V. Polovinkin

Collection and processing of material: Vadim V. Polovinkin, Artem V. Volkov

Text writing: Vadim V. Polovinkin, Artem V. Volkov

Editing: Vadim V. Polovinkin

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Половинкин В.В. — д.м.н., заведующий отделением колопроктологии ГБУЗ НИИ-ККБ №1, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО КУБГМУ; ORCID 0000-0003-3649-1027

Волков А.В. — к.м.н., врач-колопроктолог НИИ-ККБ №1, доцент кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО КУБГМУ; ORCID 0000-0002-2753-3208

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Vadim V. Polovinkin — MD, Head of the Department of Coloproctology of SBHI Research Institute-KB No. 1, Head of the Department of General Surgery of SBEIHP KubanSMU; ORCID 0000-0003-3649-1027

Artem V. Volkov — Candidate of Medical Sciences, coloproctologist of the SBHI Research Institute-KB No. 1, Associate Professor of the Department of General Surgery of SBEIHP KubanSMU; ORCID 0000-0002-2753-3208

ЛИТЕРАТУРА

1. Толмачева Е.А. Справочник Видаль 2022. Лекарственные препараты в России. «Издательство «Видаль Рус». 2022. doi: https://www.vidal.ru/drugs/almagel__6701
2. Шперлинг И.А., Рязанцева Н.В., Куприна Н.П., и соавт. О составе мембранно-связанного гемоглобина при метгемоглобинемиях. *Современные наукоемкие технологии*. 2004;6:104–105. doi: <http://econf.rae.ru/article/381>
3. Canning J, Levine M. Case files of the medical toxicology fel-

lowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure. *J Med Toxicol*. 2011;7(2):139–146. doi: [10.1007/s13181-011-0151-9](https://doi.org/10.1007/s13181-011-0151-9)

4. Douglas WW, Fairbanks VF. Methemoglobinemia induced by a topical anesthetic spray (cetacaine). *Chest*. 1977;71(5):587–591. doi: [10.1378/chest.71.5.587](https://doi.org/10.1378/chest.71.5.587)

5. Казанец Е.Г. Метгемоглобинемии. Детская больница. 2009;1:38–42. http://www.technomedica.ru/site_files/docs/tech-

nomedika/polyhem/methemoglobinimii.pdf

6. Gay HC, Amaral AP. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5(1):15. doi: [10.1007/s40800-018-0081-4](https://doi.org/10.1007/s40800-018-0081-4)
7. Rehman HU. Methemoglobinemia. *West J Med.* 2001;175:193–196. doi: [10.1136/ewj.3.193175](https://doi.org/10.1136/ewj.3.193175)
8. Kwok S, Fischer JL, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:16. doi: [10.1186/1752-1947-2-16](https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-16)
9. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emergmed.* 1999;34(5):646–656. doi: [10.1016/S0196-0644\(99\)70167-8](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(99)70167-8)
10. Guay J. Methemoglobinemia Related to Local Anesthetics: A Summary of 242 Episodes. *Anesthesia & Analgesia.* 2009 March;108(3):837–845. doi: [10.1213/ane.0b013e318187c4b1](https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c4b1)
11. McLean S, Murphy BP, Starmer GA, et al. Methemoglobin formation induced by aromatic amines and amides. *J Pharm Pharmacol.* 1967 Mar;19(3):146–54. doi: [10.1111/j.2042-7158.1967.tb08056.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1967.tb08056.x)
12. Старков Ю.Г., Казеннов В.В., Выборный М.И., и соавт. Развитие тяжелой метгемоглобинемии на фоне приема Алмагеля А. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;7:91–93.
13. Тепаев Р.Ф., Вишневский В.А., Кузин С.А., и соавт. Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина. Клинический случай. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(5):396–401. doi: [10.15690/pf.v15i5.1962](https://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1962)
14. Habib Ur Rehman. Methemoglobinemia. *West J Med.* 2001 Sep;175(3):193–196. doi: [10.1136/ewj.175.3.193](https://doi.org/10.1136/ewj.175.3.193)
15. Емельянова Э.А., Асекритова А.С., Моякунов Д.А. Метгемоглобинемия, индуцированная Алмагелем А. *Современные проблемы науки и образования.* 2021; 6. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31340>
16. Воробьев А.М. Руководство по гематологии в 3 т. «Издательство «Ньюдиамед», 2007.

REFERENCES

1. Tolmacheva E.A. Handbook Vidal 2022. medicinal products in Russia. "Publishing house" Vidal Rus". 2022. (in Russ.). doi: https://www.vidal.ru/drugs/almagel__6701
2. Shperling I.A., Ryazantseva N.V., Kuprina N.P., et al. On the composition of membrane-bound hemoglobin in methemoglobinemia. *Modern high-tech technologies.* 2004;6:104–105. (in Russ.). doi: <http://econf.rae.ru/article/381>
4. Canning J, Levine M. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure. *J Med Toxicol.* 2011;7(2):139–146. doi: [10.1007/s13181-011-0151-9](https://doi.org/10.1007/s13181-011-0151-9)
4. Douglas WW, Fairbanks VF. Methemoglobinemia induced by a topical anesthetic spray (cetacaine). *Chest.* 1977;71(5):587–591. doi: [10.1378/chest.71.5.587](https://doi.org/10.1378/chest.71.5.587)
5. Kazanets E.G. Methemoglobinemia. *Children's Hospital.* 2009;1:38–42. (in Russ.). http://www.technomedica.ru/site_files/docs/technomedika/polyhem/methemoglobinimii.pdf
6. Gay HC, Amaral AP. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5(1):15. doi: [10.1007/s40800-018-0081-4](https://doi.org/10.1007/s40800-018-0081-4)
7. Rehman HU. Methemoglobinemia. *West J Med.* 2001;175:193–196. doi: [10.1136/ewj.3.193175](https://doi.org/10.1136/ewj.3.193175)
8. Kwok S, Fischer JL, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:16. doi: [10.1186/1752-1947-2-16](https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-16)
9. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emergmed.* 1999;34(5):646–656. doi: [10.1016/S0196-0644\(99\)70167-8](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(99)70167-8)
10. Guay J. Methemoglobinemia Related to Local Anesthetics: A Summary of 242 Episodes. *Anesthesia & Analgesia.* 2009 March;108(3):837–845. doi: [10.1213/ane.0b013e318187c4b1](https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c4b1)
11. McLean S, Murphy BP, Starmer GA, et al. Methemoglobin formation induced by aromatic amines and amides. *J Pharm Pharmacol.* 1967 Mar;19(3):146–54. doi: [10.1111/j.2042-7158.1967.tb08056.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1967.tb08056.x)
12. Starkov Yu.G., Kazennov V.V., Vyborny M.I., et al. The development of severe methemoglobinemia against the background of taking almagel A. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2014;7:91–93. (in Russ.).
13. Tepaev R.F., Vishnevsky V.A., Kuzin S.A., et al. Methemoglobinemia associated with benzocaine intake. Clinical case. *Pediatric pharmacology.* 2018;15(5):396–401. (in Russ.). doi: [10.15690/pf.v15i5.1962](https://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1962)
14. Habib Ur Rehman. Methemoglobinemia. *West J Med.* 2001 Sep;175(3):193–196. doi: [10.1136/ewj.175.3.193](https://doi.org/10.1136/ewj.175.3.193)
15. Emelyanova E.A., Asekritova A.S., Moyakunov D.A. Methemoglobinemia induced by almagel A. *Modern problems of science and education.* 2021; 6. (in Russ.). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31340>
16. Vorobyev A.M. Guide to hematology in 3 volumes. "Publishing house "New diamed". 2007. (in Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-134-139>



Сравнительная характеристика шкал оценки качества жизни стомированных пациентов (обзор литературы)

Бабазада Р.И., Ваганов А.А., Корольков А.Ю., Морозов В.П.

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: проведение сравнительной характеристики различных шкал оценки качества жизни стомированных пациентов с целью дать наиболее полную и объективную оценку качества жизни стомированных пациентов. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** в статье дана сравнительная оценка наиболее распространенным на текущий момент шкалам оценки качества жизни стомированных пациентов. Проанализированы литературные источники из медицинских баз данных PubMed, MedLine, Scopus. Изученные источники литературы опубликованы в разных странах мира, что позволило выделить как общемировые, так и специфические для отдельных стран критерии оценки качества жизни пациентов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** исходя из опыта применения шкал оценки качества жизни стомированных пациентов в разных странах, можно сделать заключение, что наибольшую научную и практическую ценность представляют специфичные шкалы SQOLS и Stoma-QOL, не утрачивает своего научного значения неспецифичная шкала SF-36. Эти шкалы чаще других используются в различных лечебных и научных учреждениях для изучения жизни стомированных пациентов. Они просты и удобны в применении, их надежность и валидность доказаны специально проведенными исследованиями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стомы, оценка качества жизни, шкалы оценки качества жизни

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бабазада Р.И., Ваганов А.А., Корольков А.Ю., Морозов В.П. Сравнительная характеристика шкал оценки качества жизни стомированных пациентов (обзор литературы). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 3, с. 134–139. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-134-139>

Comparative characteristics of scales for assessing the quality of life of stoma patients (review)

Rza Ilgar oglu Babazada, Alexey A. Vaganov, Andrey Yu. Korolkov, Viktor P. Morozov

First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (Lev Tolstoy st., 6-8, St. Petersburg, 197022, Russia)

ABSTRACT

AIM: to compare various scales for assessing the quality of life of stoma patients in order to provide the most complete and objective assessment. **MATERIALS AND METHODS:** literature sources from the medical databases PubMed, MedLine, Scopus were analyzed. The studied literature sources were published in different countries, which made it possible to identify both global and country-specific criteria for assessing the quality of life of patients. **CONCLUSION:** the specific SQOLS and Stoma-QOL scales are of the greatest scientific and practical value, and the nonspecific SF-36 scale does not lose its scientific significance. These scales are most often used in various medical and scientific institutions to study the life of ostomy patients. They are simple and easy to use, their reliability and validity have been proven by specially conducted studies.

KEYWORDS: stoma, assessment quality of life, quality of life, assessment scale

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Babazada R.I., Vaganov A.A., Korolkov A.Yu., Morozov V.P. Comparative characteristics of scales for assessing the quality of life of stoma patients (review). *Koloproktologia*. 2023;22(3):134–139. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-134-139>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Бабазада Рза Ильгар оглы, ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия, тел.: +7 (904) 551-23-81; e-mail: rza.babaew@yandex.ru

CORRESPONDENCE ADDRESS: Babazada Rza Ilgar oglu, First St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia, Lev Tolstoy st., 6-8, St. Petersburg, 197022, Russia; tel.: +7 (904) 551-23-81; e-mail: rza.babaew@yandex.ru

Дата поступления — 09.01.2023
Received — 09.01.2023

После доработки — 14.06.2023
Revised — 14.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023
Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Оценка качества жизни пациентов с кишечными стомами является крайне актуальной проблемой в современной колопроктологии ввиду того, что операции по формированию стомы весьма распространены и часто применяются при оперативном лечении онкологических и хирургических заболеваний кишечника [20]. В связи с ростом колоректальных заболеваний увеличивается и число оперативных вмешательств, заканчивающихся формированием толсто- или тонкокишечных стом.

По данным некоторых авторов, 65% оперативных вмешательств на кишечнике завершается выведением стомы [24]. При болезни Крона после тотальной колэктомии постоянная стома накладывается в 31.4% случаев, после сегментарной колэктомии — в 34.7%. По данным В03, число стомированных пациентов в России составляет 100–150 человек на 100 тыс. населения [24]. В ряде случаев, выведение стомы является временной мерой, но даже временное наложение колостомы вносит кардинальные изменения в качество жизни пациентов.

После наложения кишечной стомы качество жизни пациентов снижается из-за появившихся проблем с осуществлением трудовой/учебной и повседневной деятельности, нередко эти изменения сопровождаются разрушением сложившихся социальных взаимоотношений [1,2]. У некоторых больных неудовлетворенность качеством жизни приводит к социальной дезадаптации личности.

Вполне понятно желание пациентов избавиться от стомы, но, рассчитывая на хорошие результаты предстоящего восстановительного вмешательства, они не оценивают риски операции по удалению стомы. Активно настаивая на операции, часто ставят хирурга в трудное положение. Известно, что реконструктивно-восстановительные операции на кишечнике, которые часто приходится выполнять при удалении стомы, отличаются особой сложностью и высоким риском развития послеоперационных осложнений, в ряде случаев такие операции заканчиваются повторным наложением кишечной стомы. Поэтому планирование восстановительных операций на кишечнике должно базироваться на взвешенной оценке показаний и противопоказаний к оперативному вмешательству. При этом особое внимание

должно уделяться объективной оценке качества жизни больного с функционирующей колостомой, возможным негативным последствиям оперативного вмешательства и прогнозу на изменение качества жизни после удаления стомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье дана сравнительная характеристика наиболее распространенных на текущий момент шкал оценки качества жизни стомированных пациентов. Проанализированы литературные источники из медицинских баз данных PubMed, MedLine, Scopus. Изученные источники литературы опубликованы в разных странах мира, что позволило выделить как общемировые, так и специфические для отдельных стран критерии оценки качества жизни пациентов. Медицинская литература изобилует публикациями, описывающими снижение качества жизни пациентов с кишечной стомой [1–7], при этом не предлагаются конкретные критерии для объективной оценки особенностей жизни пациентов со стомами. В ряде публикаций приводятся обобщенные критерии, демонстрирующие разницу между качеством жизни пациентов с и без стомы [8–11]. Многие авторы утверждают, что обобщенные критерии недостаточно точно отражают влияния стомы на качество жизни пациентов [12–15]. В связи с вышесказанным, следует отметить, что для правильного понимания влияния стомы на различные аспекты жизни пациентов требуется применение специфичных критериев, учитывающих особенности жизни таких пациентов. Такие шкалы можно эффективно использовать в дифференцированном подходе к лечению больных со стомами и улучшению их качества жизни.

Важно отметить, что у пациентов с различными вариантами стом (илео-, колостома и др.) причины и обстоятельства, влияющие на качество жизни различаются и это также необходимо учитывать, разрабатывая принципы дифференцированного подхода к пациентам с кишечными стомами. Кроме того, специализированные шкалы можно использовать для ранней диагностики некоторых негативных последствий формирования стомы и своевременно проводить их профилактику.

Исходя из выше сказанного, особого внимания заслуживает «Шкала качества жизни со стомой» (SQ0LS)

[16]. Шкала представлена 21 рубрикой, 19 из них включают вопросы, составленные по образцу шкалы Ликерта. Указанные 19 рубрик подразделяются на тематические подгруппы: 6 рубрик посвящены вопросам трудовых и социальных функций, 5 — вопросам сексуальной жизни и удовлетворенности внешним видом. В 6 рубриках представлены вопросы, освещающие особенности функционирования стомы. И 2 рубрики отображают уникальные и важные параметры — финансовые издержки при уходе за стомой и выраженность кожного раздражения вокруг стомы [16].

При анализе надежности опросника установлено, что коэффициент альфа Кронбаха и коэффициент внутриклассовой корреляции во всех рубриках приближались к рекомендуемому значению — 0,8, что доказывало надежность шкалы и возможность ее использования для оценки качества жизни пациентов со стомой [16]. Достоверность оценочных значений шкалы была подтверждена также исследованиями, которые показали разные результаты для пациентов с положительным воздействием стомы на качество жизни, и для пациентов, чье качество жизни после наложения стомы ухудшилось [16]. Таким образом, многосторонние расчеты убедительно продемонстрировали достоверность результатов, получаемых при применении шкалы SQOLS.

Немаловажным обстоятельством при изучении качества жизни стомированных пациентов является оценка текущего статуса относительно состояния здоровья в рамках своего общества. С целью оценки данного параметра могут применяться такие шкалы, как «Acceptance of Illness Scale» (AIS) («Шкала принятия заболевания» и «Health-related quality of life survey» (HRQOL) (Анкета качества жизни, связанного с состоянием здоровья) [17].

Шкала AIS включает в себя 8 утверждений, характеризующих социальные аспекты жизни пациента:

1. «У меня имеются проблемы, вызванные ограничениями в связи с заболеванием»
2. «В связи с состоянием здоровья я не могу заниматься любимым делом»
3. «Заболевание заставляет чувствовать себя нежеланным»
4. «Состояние здоровья делает меня более зависимым от окружающих, чем я хотел бы»
5. «Заболевание делает меня обузой для семьи и окружающих»
6. «В связи с состоянием здоровья я не ощущаю себя ценным членом общества»
7. «Уровень личной эффективности не достигает той степени, которую я хотел бы иметь»
8. «Я уверен, что люди, контактирующие со мной, испытывают неловкость от необходимости общения со мной» [17].

Опросник HRQOL включает в себя 4 основные рубрики: состояние здоровья и методы отдыха после оперативного вмешательства, трудности в послеоперационном периоде, влияние ограничений на повседневную жизнь после операции, самооценка наблюдаемых изменений во внешности и окружении после операции [17].

Достоинством выше описанных шкал является широкий охват социальных аспектов жизни пациентов, перенесших различные оперативные вмешательства, которые коренным образом изменили их образ жизни, однако они не дают специфическую оценку качества жизни стомированных пациентов. Указанный факт одновременно можно расценивать как достоинство анкет, потому что универсальность шкал HRQOL и AIS позволяет использовать их в повседневной работе врача при многих заболеваниях, так и недостаток в связи с низкой специфичностью, не позволяющей достоверно оценить здоровье пациента с кишечной стомой.

Кардинальное изменение качества жизни пациентов со стомой является общемировой проблемой [18]. Исследование качества жизни пациентов в Больнице св. Павла при Медицинском колледже тысячелетия в Эфиопии выявило существенное влияние стомы на повседневную жизнь: нарастающие признаки депрессии/тревоги, дискомфорт в связи с воспалительными процессами в парастомальной области, нарушение герметичности калоприемников, навязчивые запахи, невозможность заниматься любимой деятельностью [18]. В качестве оценочного инструмента была применена анкета «City of Hope Quality of Life — Ostomy Questionnaire (COH-QOL-Ostomy)» («Анкета качества жизни пациентов со стомой Города Надежды»). Эта анкета включает в себя 2 раздела. Первый раздел включает 42 вопроса, охватывающих демографические критерии, диагноз, проведенное лечение, особенности стомы и другие индивидуальные характеристики: такие как диета, работа, общая активность. Во втором разделе представлены 43 критерия, которые, в свою очередь, объединены в 4 подгруппы: физическое благополучие; психологическое благополучие; социальное и духовное благополучие. Большее или меньшее количество баллов, полученных в результате анкетирования, характеризуют качество жизни в каждой подгруппе. Общая оценка качества жизни осуществляется путем обработки всех полученных числовых значений в процессе опроса [18]. В анкетах, которые обычно используются для изучения образа жизни стомированных больных, содержится большое количество критериев общего характера, не учитывающих особенности этнической/расовой принадлежности пациентов, поэтому конечная оценка результатов исследования требует

коррекции с учетом своеобразие социокультурной жизни в той или иной стране. Если в одних странах отношение к данной когорте пациентов толерантное, то в других странах, в связи с иным уровнем образования, культуры, обычаев и др., пациенты со стомой могут сталкиваться с нетерпимостью и непониманием, и это будет оказывать существенное влияние на их повседневную жизнь. Необходимо учитывать, что определенные затруднения при опросе и оценке качества жизни может вызвать табуированность некоторых тем, в частности тем, касающихся сексуальной жизни и внешности в ряде стран, что искажает итоговые результаты и, как следствие, снижает объективность оценки состояния пациента [19].

Таким образом, из-за широкой вариативности культурных особенностей в различных странах создание универсальных инструментов для оценки качества жизни пациентов представляет определенные трудности, в связи с этим имеется необходимость в разработке удобной и полной шкалы, которую можно легко модифицировать, применив дополнительные критерии, учитывающие этнические, социальные и культурные аспекты жизни стомированных пациентов.

Значительную часть пациентов со стомой составляют лица, перенесшие оперативные вмешательства по поводу колоректального рака [20]. Хирургическое лечение этого заболевания на текущий момент является «золотым стандартом», дает хорошие результаты и широко распространено, но формирование по-жизненной колостомы накладывает отпечаток на всю дальнейшую жизнь пациента [20]. В связи с этим большой интерес представляет проблема психической и социальной адаптации пациентов к новым реалиям своего существования после перенесенного хирургического вмешательства и наложения кишечной стомы, а также проблема построения прогноза на течение послеоперационного периода с планированием профилактики негативных последствий, влияющих на качество жизни.

Для решения таких задач Zhang Y. et al., на основании данных литературы и консультаций с экспертами, составили оригинальную анкету оценки качества жизни пациентов со стомами — Stoma-QoL-Chinese (Китайская анкета качества жизни пациентов со стомой) [20]. Анкета включает в себя два раздела: первый охватывает общие статистические данные (пол, возраст, профессия и т.д.), второй раздел — все аспекты, связанные с наличием стомы (время, прошедшее после операции, тип стомы, тип калоприемника, перистомальные осложнения, способность к самостоятельному уходу за стомой, взаимодействие с медицинским персоналом, полноту знаний и навыков о своем состоянии, нарушение герметичности калоприемника за последние 3 месяца).

Основой для создания шкалы Stoma-QoL-Chinese стали: Social Support Revalued Scale (SSRS) (Шкала оценки социальной поддержки) и Ostomy Adjustment Inventory (OAI-23) (Оценка приспособленности к стоме) [20].

Шкала Social Support Revalued Scale была разработана в Китае ученым Shuiyuan Xiao в 1986 году. Она включает в себя 3 раздела: субъективную поддержку, объективную поддержку и оказание поддержки при использовании стомы. Оценивая качество жизни по данной анкете, можно набрать от 11 до 60 баллов. Чем меньше баллов набирается в сумме, тем ниже показатель качества жизни пациента [20].

Анкета Ostomy Adjustment Inventory является модификацией шкалы Ostomy Self-Adjustment Scale (OSAS) (Шкала самостоятельной приспособленности пациента к стоме). Шкала Ostomy Adjustment Inventory представлена четырьмя категориями, суммарно с двадцатью утверждениями: принятие своего состояния (9 утверждений); постоянное беспокойство (5 утверждений); социальные взаимоотношения (4 утверждения); негативное отношение к своему положению (2 утверждения).

В свою очередь, в 2011 г. Gao and Yuan, ориентируясь на особенности китайских пациентов, модифицировали шкалу Stoma-QoL-Chinese. Для этого авторы выполнили ранжирование каждого вопроса по образцу шкалы Ликерта, каждый вопрос включал в себя оценочный интервал от 0 до 4 (0 — полностью согласен, 4 — полностью не согласен).

Ernest Laia et al., в 2018 г. оценивая качество жизни стомированных больных, применили шкалу Stoma-QoL [21]. Мотивируя применение этой шкалы Ernest Laia et al., отметили, что такие шкалы как SQOLS, SCQLI (Stoma Care Quality of Life Index) и Ostomy Adjustment Scale (OAS), недостаточно распространены и применялись в малых группах пациентов, а у шкалы SCQLI низкий показатель валидности. Следовательно, достоверность результатов, получаемых с помощью этих шкал не высока [21]. Дополнительно следует сказать, что при применении Stoma-QoL, в отличие от других шкал, производится не механический подсчет баллов, а имеется возможность, отвечая на вопросы, ранжировать проблему с учетом ее социальной значимости для пациента со стомой [22]. Например, проблемам взаимодействия пациентов с членами семьи и друзьями присваивается больше баллов, чем проблемам, связанным с неудобствами при уходе за стомой. При таком подходе Stoma-QoL позволяет врачу выделить первостепенные проблемы и построить тактику общения и лечения сообразно полученным результатам.

Шкала Stoma-QoL состоит из 20 вопросов, ответы на которые представлены четырьмя вариантами:

Таблица 1. Сравнительная характеристика специфичности шкал, применяемых для оценки качества жизни пациентов с кишечными стомами**Table 1.** Comparative characteristics of the specificity of the scales used to assess the quality of life of patients with intestinal stoma

Шкала	Оценка трудовых и социальных функций	Особенности функционирования стомы	Финансовые издержки при уходе за стомой	Физиологические изменения
SQOLS	+	+	+	+
AIS	+	–	–	–
HRQOL	+	–	–	–
COH-QOL-ostomy	+	–	–	+
SSRS	+	+	–	–
OAI-23	+	–	–	–
STOMA-QOL-Chinese	–	+	–	+
STOMA-QOL	+	–	–	–
SF-36	+	–	–	+

Примечание: «+» — критерий учтен в шкале; «–» — критерий отсутствует в шкале

«Всегда», «Иногда», «Редко», «Почти никогда». Вопросы формируются в 4 подгруппы, каждая из которых охватывает важнейшие сферы жизни человека: взаимоотношения с членами семьи и друзьями; взаимоотношения с окружающими людьми в целом; сон; сексуальная активность. В ходе исследования Ernest Laia et al. пришли к выводу, что анкета Stoma-QOL весьма эффективна в оценке качества жизни пациентов со стомой [21].

Prieto L. et al. провели математическую оценку надежности шкалы Stoma-QOL. Надежность внутренней согласованности, рассчитанная как альфа Кронбаха, составила 0,92 и показала высокую надежность опросника. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по времени введения баллов составил $> 0,88$ ($p < 0,01$), доказывая высокую надежность повторного тестирования. Калибровка показателей шкалы по странам, рассчитанная как ICC, составила 0,81 (0,67–0,91 95% ДИ) и подтвердила культурную сопоставимость между европейскими странами, включенными в исследование [23].

Для оценки качества жизни пациентов возможно применение шкал, не специфичных в отношении стомированных пациентов. Такие шкалы, несмотря на отсутствие специфических критериев, позволяют создать общее представление о благополучии и функциональной активности больного со стомой [23]. Примером такой шкалы является SF-36, которая нашла применение при оценке качества жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и язвенным колитом [23]. SF-36 включает в себя 36 вопросов, объединенных в 8 тематических рубрик: физиологические функции, ограничение повседневной деятельности в связи с физиологическими нарушениями, боль, общее самочувствие, жизнедеятельность, социальная активность, ограничение повседневной деятельности в связи с эмоциональными нарушениями, психическое здоровье. Полученные

в результате анкетирования баллы подвергаются математической обработке, и на основании полученных данных выстраивается общая оценка физического и психического благополучия пациента [23]. Yarlas A. и соавт., изучив специальную литературу, пришли к заключению, что шкала SF-36 является надежной, достоверной и демонстративной при оценке качества жизни пациентов с язвенным колитом.

В таблице 1 приведена сравнительная характеристика шкал, применяемых для оценки качества жизни пациентов с кишечными стомами. Из представленной таблицы видно, что наиболее полную информацию о качестве жизни пациентов с кишечными стомами можно получить, применив шкалу SQOLS. Эта анкета содержит самый полноценный объем специальных критериев, учитывающих многообразные особенности жизнедеятельности стомированных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из опыта применения шкал оценки качества жизни стомированных пациентов в разных странах, можно сделать заключение, что наибольшую научную и практическую ценность представляют специфичные шкалы SQOLS и Stoma-QOL, не утрачивает своего научного значения неспецифичная шкала SF-36. Эти шкалы чаще других используются в различных лечебных и научных учреждениях для изучения жизни стомированных пациентов. Она проста и удобна в применении, их надежность и валидность доказаны специально проведенными исследованиями.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: Бабазада Р.И., Ваганов А.А.

Сбор и обработка материалов: Бабазада Р.И.

Написание текста: Бабазада Р.И., Ваганов А.А.

Редактирование: Ваганов А.А., Морозов В.П., Корольков А.Ю.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Rza Ilgar oglu Babazada, Alexey A. Vaganov

Collection and processing of the material: Rza Ilgar oglu Babazada

Writing of the text: Rza Ilgar oglu Babazada, Alexey A. Vaganov

Editing: Alexey A. Vaganov, Andrey Yu. Korolkov, Viktor P. Morozov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Бабазада Р.И. — клинический ординатор, ПСПбГМУ имени И.П. Павлова; ORCID 0000-0002-6361-6692

Ваганов А.А. — к.м.н., врач-хирург, ПСПбГМУ имени И.П. Павлова; ORCID 0000-0002-0815-7032

Корольков А.Ю. — д.м.н., профессор, ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова

Морозов В.П. — д.м.н., профессор, ПСПбГМУ имени И.П. Павлова

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Rza Ilgar oglu Babazada — 2-year clinical intern, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; ORCID 0000-0002-6361-6692
Alexey A. Vaganov — PhD, surgeon, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; ORCID 0000-0002-0815-7032

Andrey Yu. Korolkov — M.D., Professor, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Viktor P. Morozov — M.D., Professor, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nilsson LO, Kock NG, Kylberg F, Myrvold HE, et al. Sexual adjustment in ileostomy patients before and after conversion to continent ileostomy. *Dis Colon Rectum*. 1981;24:287–90.
2. Follick MJ, Smith TW, Turk DC. Psychosocial adjustment following ostomy. *Health Psychol*. 1984;3:505–17.
3. Foulis W, Mayberry JF. Elderly ileostomists and their social problems. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:276–8.
4. Gerharz EW, Weingartner K, Dopatka T, Kohl UN, et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: results of a retrospective interdisciplinary study. *J Urol*. 1997;158:778–85.
5. Walsh BA, Grunert BK, Telford GL, et al. Multidisciplinary management of altered body image in the patient with an ostomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 1995;22:227–36.
6. Nugent KP, Daniels P, Stewart B, et al. Quality of life in stoma patients. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1569–74.
7. Bekkers MJ, van Knippenberg FC, van den Borne HW, et al. Psychosocial adaptation to stoma surgery: a review. *J Behav Med*. 1995;18:1–31.
8. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Prospective analysis of quality of life after reversal of a defunctioning loop ileostomy. *Colorectal Dis*. 2002;4:167–71.
9. O'Leary DP, Fide CJ, Foy C, et al. Quality of life after low anterior resection with total mesorectal excision and temporary loop ileostomy for rectal carcinoma. *Br J Surg*. 2001;88:1216–20.
10. Kuzu MA, Topcu O, Ucar K, et al. Effect of sphincter sacrificing surgery for rectal carcinoma on quality of life in Muslim patients. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1359–66.
11. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:361–9.
12. Bekkers MJ, van Knippenberg FC, van Dulmen AM, et al. Survival and psychosocial adjustment to stoma surgery and nonstoma bowel resection: a 4-year follow-up. *J Psychosom Res*. 1997;42:235–44.
13. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Objective assessment of quality of life following panproctocolectomy and ileostomy for ulcerative colitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2001;83:321–4.
14. Nordin K, Pahlman L, Larsson K, et al. Health-related quality of life and psychological distress in a population-based sample of Swedish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J*

Gastroenterol. 2002;37:450–7.

15. Camilleri-Brennan J, Munro A, Steele RJ. Does an ileoanal pouch offer a better quality of life than a permanent ileostomy for patients with ulcerative colitis? *J Gastrointest Surg*. 7:814–9.
16. Baxter NN, Novotny PJ, Jacobson T, et al. A Stoma Quality of Life Scale. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2006;49(2), 205–212. doi: [10.1007/s10350-005-0275-6](https://doi.org/10.1007/s10350-005-0275-6)
17. Szpilewska K., Juzwizyn J., Bolanowska Z., et al. Acceptance of disease and the quality of life in patients with enteric stoma. *Pol. Przegl. Chir*. 2018;2018 Feb 28;90(1):13–17. doi: [10.5604/01.3001.0011.5954](https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.5954)
18. Wuletaw Chane Zewude, Tilahun Derese, Yisihak Suga, Berhanetsehay Teklewold. Quality of Life in Patients Living with Stoma. *Ethiop J Health Sci*. 2021;31(5):993. doi: [10.4314/ejhs.v31i5.11](https://doi.org/10.4314/ejhs.v31i5.11)
19. Kement M, Gezen C, Aydin H, Haksal M, et al. A descriptive survey study to evaluate the relationship between socio-demographic factors and quality of life in patients with a permanent colostomy. *Ostomy Wound Manage*. 2014;60(10):18–23.
20. Zhang Y, Xian H, Yang Y, et al. Relationship between psychosocial adaptation and health-related quality of life of patients with stoma: A descriptive, cross-sectional study. *Journal of Clinical Nursing*. 2019;28(15–16):2880–2888. doi: [10.1111/jocn.14876](https://doi.org/10.1111/jocn.14876)
21. Laia E, Peterson AC, Liu G, et al. Sutherland: Psychometric validation of the Stoma-QOL questionnaire in a Canadian cross-sectional sample of colostomy and ileostomy patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018, 53(6):721–726. doi: [10.1080/00365521.2018.1457713](https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1457713)
22. Prieto L, Thorsen H, Juul K. Development and validation of a quality of life questionnaire for patients with colostomy or ileostomy. *Health and Quality of Life Outcomes*. October 2005. 3, 62. doi: [10.1186/1477-7525-3-62](https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-62)
23. Yarlaz A, Bayliss M, Cappelleri JC, et al. Psychometric validation of the SF-36® Health Survey in ulcerative colitis: results from a systematic literature review. *Quality of Life Research*. 2017;27(2):273–290. doi: [10.1007/s11136-017-1690-6](https://doi.org/10.1007/s11136-017-1690-6)
24. Программа ВОЗ, “SINDI”, 2001. с.340 / WHO Program, “SINDI”, 2001. p.340 (in Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-140-148>



Современные методы оценки жизнеспособности стенки кишки (обзор литературы)

Валиев А.А.¹, Хасанов Р.Ш.², Галимова Л.Л.³, Гатауллин И.Г.²

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (ул. Сибирский тракт, д. 31, г. Казань, 420029, Россия)

²Казанская ГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Бутлерова, д. 36, г. Казань, 420012, Россия)

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: освещение современных методов оценки жизнеспособности стенки кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: поиск необходимой литературы осуществлялся в монографиях, статьях, журналах, справочных материалах на поисковых системах электронных библиотек и сайтов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: несмотря на развитие науки и техники на настоящий момент, самым распространенным методом оценки жизнеспособности стенки кишки остается визуальный, который включает в себя такие параметры, как цвет кишки, перистальтика, пульсация артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: исходя из подобранной литературы, следует вывод, что такие методы, как гиперспектральная визуализация, мультимодальная когерентная томография являются перспективными, но для определения их ценности в клинической практике нужны дальнейшие исследования. На сегодняшний день наиболее изученным и применяемым методом является флуоресцентная ангиография, позволяющая оценить жизнеспособность кишки на большом протяжении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жизнеспособность кишки, визуальная оценка

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Валиев А.А., Хасанов Р.Ш., Галимова Л.Л., Гатауллин И.Г. Современные методы оценки жизнеспособности стенки кишки (обзор литературы). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 3, с. 140–148. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-140-148>

Modern methods of assessing the viability of the intestinal wall (review)

Amir A. Valiev¹, Rustem Sh. Hasanov², Liana L. Galimova³, Ilgiz G. Gataullin²

¹Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Professor M.Z. Sigal (Sibirskiy trakt st., 31, Kazan, 420029, Russia)

²Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional education (Butlerova st., 36, Kazan, 420012, Russia)

³Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Butlerova st., 49, Kazan, 420012, Russia)

ABSTRACT

AIM: to highlight modern methods of assessing the viability of the intestinal wall.

MATERIALS AND METHODS: the search was made using electronic databases. We explored multiple sources, including, but not limited to, monographs, journal articles, books and websites.

RESULTS: despite recent advances in scientific methods and technologies, currently the visual method remains the most popular for assessing the viability of the intestinal wall, which includes parameters such as color of the intestinal wall, peristalsis, and arterial pulsation.

CONCLUSION: it would be fair to conclude that such methods as hyperspectral imaging, multimodal coherent tomography provide greater flexibility and details on the intestinal viability. However, further research is needed to determine their value in clinical practice. To the date, the most studied and applied method is fluorescent angiography, which allows to assess the viability of the intestine for most of its length.

KEYWORDS: vitality of the intestinal wall, visual assessment

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Valiev A.A., Hasanov R.Sh., Galimova L.L., Gataullin I.G. Modern methods of assessing the viability of the intestinal wall (review). *Koloproktologia*. 2023;22(3):140–148. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-140-148>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Валиев Амир Абулкарямович, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», ул. Сибирский тракт, д. 31, Казань, 420029, Россия; тел.: +7 (843) 202-24-16; email: v.amir2014@yandex.ru
ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Amir A. Valiev, Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health, the Republic of Tatarstan» (Sibirskiy tract st., 31, Kazan, 420029, Russia; email: v.amir2014@yandex.ru

Дата поступления — 21.03.2023

Received — 21.03.2023

После доработки — 07.06.2023

Revised — 07.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Интраоперационная оценка жизнеспособности кишечника является важным вопросом для хирурга, ответ на который определит не только план операции, но и дальнейшее качество жизни пациента. Точное определение границ резекции снижает риск несостоятельности анастомоза и помогает предотвратить пострезекционные нарушения желудочно-кишечного тракта, такие как синдром короткой кишки [1,2,3].

Самым распространенным интраоперационным методом оценки является визуальный, который включает в себя такие параметры, как цвет кишки, перистальтика, пульсация артерий. Но не стоит забывать, что за последние несколько десятилетий впечатляющие достижения в области компьютерных наук и технологий визуализации увеличили синергию машины и врача, в результате чего точная медицина стала частью современной клинической практики [4]. Интраоперационное использование технологий визуализации, которые могут улучшить зрение человека, имеет основополагающее значение для повышения точности и прецизионности хирургии. Идеальный метод интраоперационной визуализации должен быть безопасным и удобным для пользователя, чтобы плавно вписываться в рабочий процесс [5,6].

Еще в 1992 году Horgan P.G. и Gorey T.F. в своей работе установили требования к идеальной методике определения жизнеспособности кишки: метод должен подходить для каждой операционной, занимающейся неотложными состояниями в брюшной полости; необходимое оборудование не должно быть громоздким или требовать специализированного персонала; метод должен быть точным с минимальным количеством ложноотрицательных результатов и, что не менее важно, давать также минимум ложноположительных оценок (ложноотрицательный результат оставляет нежизнеспособный кишечник *in situ*, тогда как ложноположительная оценка жизнеспособности кишечника приводит к резекции потенциально восстанавливаемой кишки, которая теряется навсегда); методика должна быть объективной и быть воспроизводимой; метод должен быть экономически

эффективным [7]. В данном обзоре будут освещены современные методы интраоперационной оценки.

Историческая справка

Основоположником в оценке жизнеспособности кишки является Вернер Керте (1850–1937), который предложил визуальный метод, включающий в себя такие параметры, как цвет кишки, перистальтику и пульсацию сосудов брыжейки. Явными признаками некроза являются темная окраска и тусклость серозной оболочки, дряблая истонченная стенка, отсутствие перистальтики кишки и пульсации сосудов брыжейки. Этот понятный субъективизм позволил многим хирургам останавливаться на резекции проксимального отдела кишки длиной 40 см от патологической зоны и 20 см дистальной части кишки. Метод Керте ввиду своей доступности и технической простоты получил широкое распространение в абдоминальной хирургии и используется по сей день.

Метод Сигала З.М.

Данный метод заключается в измерении систолического артериального давления (САД) в интрамуральных сосудах кишки и дополнительно в сосудах локтевого сгиба с дальнейшим определением соотношения между этими величинами. При величине показателя 0,6 и выше кишку признают жизнеспособной. Данный способ продемонстрирован на пациентке 47 лет, которая поступила в клинику с диагнозом: рак восходящей ободочной кишки. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия. В шовной полосе проксимального конца интрамуральное давление оказалось равным 25/25 мм рт. ст. при системном давлении 140/80 мм рт. ст. Индекс жизнеспособности кишки (ИЖК) в шовной линии составил 0,2. Шовная полоса перенесена в проксимальном направлении, в которой кровяное давление в интрамуральном сосуде составило у брыжеечного края кишки 120/90 мм рт. ст. при системном давлении 140/80 мм рт. ст. При этом ИЖК шовной полосы равен 0,9.

В шовной полосе поперечной ободочной кишки интрамуральное давление составило у брыжеечного края кишки 160/100 мм рт. ст. при системном давлении 140/80 мм рт. ст. В этой шовной полосе ИЖК

равен 1,1. Сформирован инвагинационный электрохирургический асептический илеотрансверзоанастомоз. Послеоперационный период прошел без осложнений [8].

Флуоресцентная ангиография

Флуоресцентная ангиография (ФА) широко используется в современной клинической практике [9–11]. Для реализации данного метода оценки используется индоцианиновый зеленый (ICG), который является наиболее широко используемым флуоресцентным красителем в целях интраоперационной визуализации перфузии [12]. ICG, вводимый внутривенно болюсно, связывается с белками плазмы и не покидает кровяное русло. Инфракрасная камера определяет интенсивность флуоресценции в режиме реального времени, которая коррелирует с перфузией тканей. В обычных системах интенсивность флуоресценции обычно отображается в формате видео в градациях серого или в виде наложения на видео оттенков красного, зеленого и синего цветов. Стоит отметить некоторые особенности. Очевидно, что низкая доза ICG приводит к низкой интенсивности сигнала ICG, но в настоящий момент нет четких инструкций по подборе дозировки. Также есть временная задержка от момента введения до достижения исследуемого органа, а ICG имеет короткий период полувыведения (2–4 мин) [13], что приводит к довольно быстрому снижению интенсивности его флуоресценции. Пограничная зона между ишемизированным и здоровым участками исследования с течением времени смещается в менее перфузируемую часть кишечника. Поэтому хирург должен определить линию резекции, когда сигнал флуоресценции достигает своего максимума. Различные исследования показали, что этого можно ожидать примерно через 30–40 секунд после введения [14–16].

Некоторые исследования продемонстрировали эффективность ФА, но они не являлись рандомизированными [9,10,17].

В Италии было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с участием 240 пациентов, которым был лапароскопически сформирован колоректальный анастомоз. В основной группе было 118 человек, в контрольной группе — 122 человека. Несостоятельность анастомоза развилась у 11 (9%) пациентов контрольной группы и у 6 пациентов (5%) основной группы. Таким образом, не было статистически значимого снижения частоты несостоятельности анастомоза в группе ICG [18]. К тем же выводам пришли при проведении РКИ PILLAR III с участием 347 пациентов [19].

Нами не была найдена информации об аллергических реакциях (в т.ч. анафилактическом шоке или

анафилактоидной реакции) при применении индоцианина зеленого в колоректальной хирургии. Но имеются данные о подобных случаях при его применении в других областях [20–22].

Конечно, визуализация ICG не лишена недостатков: она требует инъекции внешнего флуорофора (красителя), ограничена фармакокинетикой при повторном введении, может вызывать крайне редкие случаи аллергических реакций, и интерпретируется субъективно.

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)

С помощью ЛДФ возможно выполнение неинвазивных локальных измерений кровотока в кишечной стенке. Выраженность микроциркуляции измеряется в единицах перфузии, что является относительным количественным параметром. При некрозе стенки ишемизированной кишки микроциркуляция, измеряемая с помощью ЛДФ, не определяется. Применение ЛДФ при оценке жизнеспособности кишки в области колоректальных анастомозов позволило выявить критическое снижение кровоснабжения зоны будущего анастомоза и, при необходимости, определить целесообразность выполнения одномоментного восстановления непрерывности толстой кишки в случае экстренных оперативных вмешательств, либо выполнить коррекцию уровня резекции при плановых операциях, что привело к снижению числа несостоятельств до 1% [23].

Беляев А. и соавт. провели исследование, в которое было включено 29 пациентов с злокачественными новообразованиями левого фланка ободочной кишки, осложненными обтурационной непроходимостью. Лишь у 1 пациента развилась несостоятельность колоректального анастомоза. Авторы предполагают, что наиболее вероятной причиной несостоятельности являются технические трудности формирования анастомоза сшивающим аппаратом, а также отмечают эффективность ЛДФ [24].

Хрипун А. и соавт. проанализировали результаты хирургического лечения 109 пациентов, разделенных на контрольную ($n = 52$) и основную ($n = 57$) группы, с острым артериальным нарушением мезентериального кровообращения. Чувствительность методики ЛДФ в определении границ жизнеспособности тонкой и толстой кишки составила 91%. Применение ЛДФ позволило снизить частоту прогрессирования некроза кишечника в раннем послеоперационном периоде с 48,6 до 9,1% ($p < 0,001$). Авторы заключают, что ЛДФ можно рекомендовать для интраоперационной оценки жизнеспособности кишечника у больных с острым артериальным нарушением мезентериального кровообращения [11].

К преимуществам ЛДФ относятся применимость в интраоперационных условиях, неинвазивность, относительная простота и быстрота измерения параметров микроциркуляции. К недостаткам методики следует отнести возможность измерения в небольших по диаметру точках, при которой не учитывается гетерогенность строения сети капилляров в кишечной стенке. Кроме того, параметры измерения выражаются в перфузионных единицах и являются относительными величинами [23].

ЛДФ получила ограниченное применение в оценке кишечного кровотока из-за высокой цены оборудования, технических трудностей и отсутствия воспроизводимости [14]. Результаты доплеровского ультразвукового исследования различаются в зависимости от навыков хирурга. Также стоит отметить отсутствие в настоящее время РКИ методики ЛДФ.

Интраоперационная пульсоксиметрия

Интраоперационная пульсоксиметрия — это дешевый, простой в использовании, быстрый и легкодоступный метод оценки жизнеспособности тканей. Перфузия и местная оксигенация тканей (StO_2), независимо от системного насыщения кислородом, являются фундаментальными детерминантами состоятельности анастомоза.

Salusjärvi и соавт. в период с 2005 по 2011 гг. проведено проспективное исследование, направленное на оценку эффективности интраоперационной пульсоксиметрии для прогнозирования состоятельности анастомозов в колоректальной хирургии. Значения анализировали относительно послеоперационных осложнений. С помощью логистического регрессионного анализа риск несостоятельности анастомоза был в 4,2 раза выше при значениях $StO_2 \leq 90\%$. Эти наблюдения позволили сделать вывод, что низкие интраоперационные значения StO_2 в толстой кишке имеют прямую корреляцию с возникновением несостоятельности межкишечных анастомозов. Несмотря на свои недостатки, этот метод, по-видимому, полезен для оценки жизнеспособности анастомозируемых участков кишки [25].

Проводилось исследование, в котором разработали и успешно испытали беспроводной пульсоксиметр (WiPOX), способный обнаруживать интраоперационную гипоксию тканей в эндоскопической хирургии. WiPOX продемонстрировал точность в пределах 3% по сравнению с коммерчески доступными пульсоксиметрами [26].

Беспроводной пульсоксиметр можно рассматривать как возможный новый метод, способный помочь в интраоперационной оценке жизнеспособности кишечника. Его преимуществами являются доступность, низкая стоимость, простота и высокая

скорость измерений. В проспективное исследование Omar S.E. и соавт. были включены 40 пациентов, у которых была вероятной острая ишемия кишечника. Жизнеспособность кишечника у первых 10 пациентов также оценивали с помощью флуоресцентного красителя в дополнение к пульсоксиметрии. У остальных 30 пациентов жизнеспособность кишечника оценивалась только с помощью пульсоксиметра. У трех пациентов возникли осложнения: в двух случаях — несостоятельность анастомоза и в одном случае — краевой некроз колостомы. Средние значения показаний пульсоксиметрии в неосложненной группе (37 случаев) составили 95,65 и 96,32% в проксимальном и дистальном сегментах, соответственно, тогда как в осложненной группе (3 случая) средние значения составили 89 и 87% в проксимальном и дистальном сегментах, соответственно. Авторы считают, что для состоятельности анастомоза SpO_2 должна составлять более 90% как в проксимальном, так и в дистальном сегментах кишки [27].

Лазерная спекл-контрастная визуализация (ЛСКВ)

Лазерная спекл-контрастная визуализация (ЛСКВ) является перспективным методом интраоперационной оценки внутрибрюшной микроциркуляции при острой мезентериальной ишемии (ОМИ) [28,29]. Однако до сих пор она использовалась только для идентификации областей ишемии при реконструкции желудка [30,31] и во время колоректальной хирургии [32].

ЛСКВ — это бескрасочный, бесконтактный и неинвазивный метод, который использует лазерный свет для обнаружения движения эритроцитов в режиме реального времени [33]. Лазерное спекл-контрастное изображение основано на случайной интерференционной картине, возникающей при рассеянии когерентного света из случайной среды, которая затем отображается на детекторе камеры. В зависимости от программного обеспечения изображение области ишемии отображается иным цветом или оттенком.

ЛСКВ применяется при открытых вмешательствах, а также разработана и успешно испытана специальная лапароскопическая система, объединяющая ЛСКВ с лапароскопом [29,34,35].

Эту технологию в экспериментах использовали при измерении перфузии органов брюшной полости свиней: желудка, печени, тонкой кишки [32] и пищевода [36]. Heeman W. et al. провели двухцентровое исследование с участием десяти пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, и пришли к выводу, что ЛСКВ способна идентифицировать ишемизированные участки толстой кишки в стандартной лапароскопической установке с измеренным снижением кровотока до 10% по сравнению с исходным уровнем [29].

Kojima S. et al. проанализировали 27 левосторонних гемиколэктомий, при которых применялась интраоперационная оценка перфузии с помощью ЛСКВ, и сравнили с контрольной группой. Ни у одного пациента, проходящего оценку перфузии ЛСКВ, не развилась несостоятельность анастомоза, но у пяти (18,5%) пациентов контрольной группы она произошла [37]. Таким образом, использование ЛСКВ может снизить частоту несостоятельности анастомозов, но для широкого внедрения в клиническую практику необходимы дополнительные масштабные исследования.

Темнопольная микроскопия

Темнопольная микроскопия демонстрирует потенциал в обнаружении изменений перфузии в кишечнике, и включает в себя боковую темнопольную микроскопию (SDF) [38–40], визуализацию падающего темного поля (IDF) [41,42]. При визуализации SDF освещение обеспечивается путем окружения центрального световода концентрически расположенными световыми диодами, чтобы обеспечить боковое освещение темного поля. А при IDF используется ер-освещение, то есть источник света располагается с той же стороны, что и объектив микроскопа. В ходе микроскопии определяются микроциркуляторные параметры, такие как индекс микрососудистого кровотока, долю перфузируемых сосудов, плотность перфузируемых сосудов, общую плотность сосудов. SDF и IDF представляют собой неинвазивные микроскопии для количественной визуализации перфузии. SDF демонстрирует потенциал в оценке перфузии желудочного зонда [40] и толстой кишки [38,39], что позволяет достичь снижения частоты несостоятельности анастомоза.

Uz Z. et al. в 2018 году проводили IDF брюшины с целью определения её ангиоархитектоники. Выяснилось, что она характеризуется четырехугольной сетью продольно ориентированных капилляров, часто окруженных жировыми клетками. Стоит отметить, что данный метод исследования микроциркуляции возможен только при лапаротомии, что ограничивает возможности его применения [41]. Дальнейшее исследование в данной области позволит применять данный метод и для оценки жизнеспособности стенки кишки.

De Bruin A.F. et al. провели исследование, где 10 пациентам была выполнена лапароскопическая резекция сигмовидной кишки. Микроциркуляцию измеряли на пересеченной кишке и на 20 см проксимальнее этой точки. Выявлены значительно более низкие параметры серозной микроциркуляции в пересеченной кишке по сравнению с нерассеченной. Способность визуализации SDF обнаруживать тонкие различия дает надежду на будущие исследования пороговых

значений микроциркуляции, ведущих к нежизнеспособности кишечника [39].

Xu T. et al. провели проспективное пилотное исследование, в котором оценивали эффективность SDF для количественной оценки микроциркуляции в области анастомоза и анализа корреляции с его несостоятельностью. Включено 33 пациента с раком прямой кишки, которым проведена резекция прямой кишки. Микроциркуляцию измеряли в нисходящей ободочной кишке, линии пересечения брыжейки толстой кишки (БТК) и на 1 см и 2 см дистальнее БТК. Несостоятельность анастомоза произошла у 3 (9,1%) пациентов, у которых микроциркуляция кишечных стенок в области анастомоза была значительно ниже, чем у пациентов без несостоятельности (все $P < 0,01$) [43].

Недостатком SDF является необходимость прямого контакта с малым полем обзора [44].

Гиперспектральная визуализация (ГСВ)

ГСВ — это относительно новая методика для оценки ишемии кишечника. Во время ГСВ генерируются изображения в искусственных цветах, которые представляют различные параметры оксигенации тканей [45]. Mehdorn M. et al. продемонстрировали, что ГСВ способна надежно различать тканевую перфузию при ОМИ и, следовательно, может быть полезна при резекции [46].

ГСВ осуществляется следующим образом. Объект освещается широкополосным источником света. Коэффициенты отражения измеряются датчиком изображения в различных диапазонах электромагнитного спектра, в основном, в видимом и ближнем инфракрасных диапазонах от 400 до 1000 нм. В зависимости от состава ткани свет по-разному взаимодействует со своими компонентами, включая процессы поглощения, рассеяния или отражения. Таким образом, она позволяет рассчитать физиологические параметры, например, состояние перфузии, для которых используются характеристики поглощения оксигенированного и деоксигенированного гемоглобина. ГСВ не требует экзогенного флуорофора, который изменяет оптические свойства объекта, что является несомненным преимуществом.

В колоректальной хирургии ГСВ позволила визуализировать перфузию крови по краям резекции для создания хорошо перфузируемых анастомозов [15,47]. Jansen-Winkeln B. et al. проанализировали 115 случаев резекции толстой кишки, при которых границы резекции определяли с помощью ГСВ. Линия резекции, основанная исключительно на клинической оценке, была правильно проведена только у половины пациентов (55,2%). У 8 пациентов выявлена несостоятельность анастомоза, однако насыщение кислородом

(StO_2) в этой группе статистически значимо не отличалось от группы без несостоятельности. Авторы пришли к выводу, что ГСВ позволяет количественно оценить перфузию стенки кишки, но для определения ценности данного метода для снижения частоты осложнений нужны дальнейшие более крупные рандомизированные исследования [48].

Wagner T. et al. с помощью ГСВ сравнивали перфузию при ручном и аппаратном анастомозе. Насыщение кислородом (StO_2), а также индекс перфузии (NIR) исследуемой области (0,5 см с обеих сторон от центра шва или линии скрепок) были значительно выше при аппаратных анастомозах по сравнению с ручными подвздошно-подвздошными соустьями (StO_2 0,79 (0,74–0,81) — против 0,66 (0,62–0,70); $p < 0,001$ NIR 0,83 (0,70–0,86) — против 0,70 (0,63–0,76), $p = 0,01$). В обеих группах не было ни несостоятельности анастомоза, ни абдоминальных септических осложнений, ни летального исхода [49]. Таким образом, ГСВ может использоваться не только для оценки исходной жизнеспособности кишки, но и для её оценки после формирования анастомоза, что при дальнейших исследованиях поможет определить наилучшие методики наложения анастомозов.

Стоит отметить преимущества ГСВ перед ФА. В отличие от ГСВ, ФА не позволяет изучить тонкие различия между сшитыми вручную и степлерными анастомозами. Кроме того, ФА несет риск аллергических реакций или других опасных побочных эффектов из-за своей инвазивности. Другим важным аспектом является то, что ФА дает полуколичественную оценку и в большей степени зависит от индивидуальной оценки хирурга, в отличие от четких количественных и объективных параметров, представленных ГСВ.

Оптическая когерентная томография (ОКТ)

Оптическая когерентная томография (ОКТ) ангиография представляет собой мультимодальную технологию одновременной визуализации структуры и микроциркуляции исследуемого органа и наиболее эффективно применяется в офтальмологии [50].

Опыт экспериментального и клинического применения ОКТ в гастроэнтерологии свидетельствует о возможности безметочной визуализации расслоения стенки кишки с разрешением 25 мкм и менее на глубину до 2 мм [50–52].

Существует дополненный вариант ОКТ — мультимодальная ОКТ (ММ ОКТ), которая позволяет одновременно оценивать структуру и микроциркуляцию с высоким разрешением, что имеет решающее значение для клиницистов при определении границ резекции кишечника при ОМИ. Интраоперационная ММ ОКТ, выполняемая транссерозным доступом, является потенциальным диагностическим инструментом для

объективной оценки состояния слоев стенки кишечника вместе с локализованными в них сосудами. Изображения ММ ОКТ неишемической, ишемической, жизнеспособной и некротической тонкой кишки значительно различаются по объему накопления экстравазальной жидкости, структуре мышечных пучков в продольном мышечном слое, типу и плотности сосудистой системы.

ММ ОКТ доказала свою эффективность в исследованиях моделей ОМИ на лабораторных животных [53,54]. Kiseleva E. и соавт. в своем исследовании продемонстрировали эффективность и перспективность транссерозной ММ ОКТ в интраоперационной диагностике микроструктуры и микроциркуляции стенки тонкой кишки у больных ОМИ. В исследование было включено 18 пациентов: 9 — с ОМИ (основная группа) и 9 — с аденокарциномой толстой кишки (контрольная группа). ММ ОКТ-изображения неишемизированной, жизнеспособной ишемизированной и некротизированной тонкой кишки достоверно различались по расслоению различных слоев, выраженности межмышечных скоплений жидкости, типу и плотности сосудистой сети [55].

Таким образом, преимуществами ММ ОКТ являются: меньшая затрата времени на проведение процедуры, отсутствие контрастного вещества, выявление кровотока одновременно с микроструктурой ткани. Несмотря на преимущества, метод сбора данных ММ ОКТ требует значительного совершенствования с целью уменьшения количества артефактов движения на получаемых снимках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый метод оценки жизнеспособности стенки кишки имеет свои преимущества и недостатки. Общим недостатком для всех методов является малая распространенность в клинической практике ввиду высокой стоимости оборудования и отсутствия подготовленных специалистов. Также не все методы носят прикладной характер, а некоторые нуждаются в дополнительных исследованиях. Гиперспектральная визуализация выгодно отличается от остальных методов, так как не предусматривает введение контрастного вещества, оценивает стенку кишечника на большую глубину. Интраоперационная пульсоксиметрия тоже вызывает интерес специалистов своей простотой и низкой стоимостью. Перспективным методом является мультимодальная оптическая когерентная томография, так как оценивает стенку кишки и микроциркуляторное русло. Однако перечисленные выше методы требуют рандомизированных исследований для оценки их реальной ценности. Наиболее

изученным и широко применяемым методом является флуоресцентная ангиография. Она позволяет оценить жизнеспособность кишки на большом протяжении. Но следует учитывать фармакокинетические особенности и возможные аллергические реакции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция исследования: *Валиев А.А., Гатауллин И.Г.*

Сбор и обработка материалов: *Галимова Л.Л.*

Написание текста: *Валиев А.А., Хасанов Р.Ш.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept of the study: *Amir A. Valiev, Ilgiz G. Gataullin*

Collection and processing of the material:

Liana L. Galimova

Writing of the text: *Amir A. Valiev, Rustem Sh. Hasanov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиев Амир Абулкарямович — кандидат медицинских наук, онколог-хирург, заведующий отделением №9 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», г. Казань; ORCID 0000-0002-7499-500X

Хасанов Рустем Шамильевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ, г. Казань, SPIN-code: 9198-5989; ORCID 0000-0003-4107-8608

Галимова Лиана Лероновна — ординатор кафедры Поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань; ORCID 0000-0002-3217-5070

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань; ORCID 0000-0001-5115-6388, Author ID РИНЦ 178066

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Amir A. Valiev — 0000-0002-7499-500X

Rustem Sh. Hasanov — 0000-0003-4107-8608

Liana L. Galimova — 0000-0002-3217-5070

Ilgiz G. Gataullin — 0000-0001-5115-6388

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mastoraki A. Mesenteric ischemia: pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):125. doi: [10.4291/wjgp.v7.i1.125](https://doi.org/10.4291/wjgp.v7.i1.125)
2. Caluwaerts M, Castanares-Zapatero D, Laterre P-F, et al. Prognostic factors of acute mesenteric ischemia in ICU patients. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):80. doi: [10.1186/s12876-019-0999-8](https://doi.org/10.1186/s12876-019-0999-8)
3. Yang S, Zhao Y, Chen J, et al. Clinical features and outcomes of patients with acute mesenteric ischemia and concomitant colon ischemia: a retrospective cohort study. *J Surg Res.* 2019;233:231–9. doi: [10.1016/j.jss.2018.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.08.010)
4. Collins FS, Varmus HN. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372(9):793–5. doi: [10.1056/NEJMp1500523](https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523)
5. Mascagni P, Longo F, Barberio M, et al. New intraoperative imaging technologies: innovating the surgeon's eye toward surgical precision. *J Surg Oncol.* 2018;118(2):265–82. doi: [10.1002/jso.25148](https://doi.org/10.1002/jso.25148)
6. Sarantopoulos A, Beziere N, Ntziachristos V. Optical and optoacoustic interventional imaging. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(2):346–66. doi: [10.1007/s10439-011-0501-4](https://doi.org/10.1007/s10439-011-0501-4)
7. Horgan PG, Gorey TF. Operative assessment of intestinal viability. *Surg Clin North Am.* 1992;72(1):143–55. doi: [10.1016/S0039-6109\(16\)45632-X](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)45632-X)
8. Сигал М.З., Рамазанов М.Р. Способ определения жизнеспособности стенки кишки в зоне анастомоза для предупреждения несостоятельности швов. А.с.1524872 от 18.04.86 г. *Открытие. Изобретения.* 1989;44:16–16. / Sigal M.Z., Ramazanov M.R. A method for determining the viability of the intestinal wall in the anastomosis zone to prevent the failure of sutures. А.с.1524872 of 04/18/86. *Discoveries. Inventions.* 1989;44:16–16. (in Russ.).
9. Liot E, Assalino M, Buchs NC, et al. Does near-infrared (NIR) fluorescence angiography modify operative strategy during emergency procedures? *Surg Endosc.* 2018;32(10):4351–6. doi: [10.1007/s00464-018-6226-9](https://doi.org/10.1007/s00464-018-6226-9)
10. Karampinis M, Keese J, et al. Indocyanine green tissue angiography can reduce extended bowel resections in acute mesenteric ischemia. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(12):2117–24. doi: [10.1007/s11605-018-3855-1](https://doi.org/10.1007/s11605-018-3855-1)

11. Хрипун А.И., Прямыков А.Д., Шурыгин С.Н., и соавт. Лазерная доплеровская флоуметрия в выборе объема резекции кишечника у больных острым артериальным нарушением мезентериального кровообращения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012;10:40–44. / Khripun A.I., Pryamikov A.D., Shurygin S.N. et al. Laser Doppler flowmetry in the selection of the volume of intestinal resection in patients with acute arterial disorder of mesenteric circulation. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* 2012;10:40–44. (in Russ.).

12. Degett TH, Andersen HS, Gögenur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016;401(6):767–75. doi: [10.1007/s00423-016-1400-9](https://doi.org/10.1007/s00423-016-1400-9)

13. Lütken CD, Achiam MP, Osterkamp J, et al. Quantification of fluorescence angiography: toward a reliable intraoperative assessment of tissue perfusion — a narrative review. *Langenbeck's Arch Surg.* 2021;406(2):251–9. doi: [10.1007/s00423-020-01966-0](https://doi.org/10.1007/s00423-020-01966-0)

14. Wada T, Kawada K, Takahashi R, et al. ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2017;31(10):4184–93. doi: [10.1007/s00464-017-5475-3](https://doi.org/10.1007/s00464-017-5475-3)

15. Jansen-Winkel B, Germann I, Köhler H, et al. Comparison of hyperspectral imaging and fluorescence angiography for the determination of the transection margin in colorectal resections—a comparative study. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(2):283–91. doi: [10.1007/s00384-020-03755-z](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03755-z)

16. Ris F, Liot E, Buchs N C, et al. Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 2018;105(10):1359–67. doi: [10.1002/bjs.10844](https://doi.org/10.1002/bjs.10844)

17. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg*. 2015 Jan;220(1):82–92.e1. doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015)
18. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, et al. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multi-center randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2020 Jan;34(1):53–60. doi: [10.1007/s00464-019-06730-0](https://doi.org/10.1007/s00464-019-06730-0)
19. Jafari MD, Pigazzi A, McLemore EC, et al. Perfusion Assessment in Left-Sided/Low Anterior Resection (PILLAR III): A Randomized, Controlled, Parallel, Multicenter Study Assessing Perfusion Outcomes With PINPOINT Near-Infrared Fluorescence Imaging in Low Anterior Resection. *Dis Colon Rectum*. 2021 Aug 1;64(8):995–1002. doi: [10.1097/DCR.0000000000002007](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002007)
20. Obana A, Miki T, Hayashi K, et al. Survey of complications of indocyanine green angiography in Japan. *Am J Ophthalmol*. 1994 Dec 15;118(6):749–53. doi: [10.1016/s0002-9394\(14\)72554-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72554-1)
21. Bjerregaard J, Pandia MP, Jaffe RA. Occurrence of severe hypotension after indocyanine green injection during the intraoperative period. *A Case Rep*. 2013 Oct;1(1):26–30. doi: [10.1097/ACC.0b013e3182933c12](https://doi.org/10.1097/ACC.0b013e3182933c12)
22. Singh H, Bajaj A, Jangra K, et al. Anaphylaxis during intraoperative indocyanine green angiography: A complication to watch out. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. 3. 126. doi: [10.4103/2348-0548.182329](https://doi.org/10.4103/2348-0548.182329)
23. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А., и соавт. Интраоперационная оценка жизнеспособности стенки кишки (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020;179(10):82–88. doi: [10.24884/0042-4625-2020-179-1-82-88](https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-1-82-88) / Zakharenko A.A., Belyaev M.A., Trushin A.A., et al. Intraoperative assessment of the viability of the intestinal wall (literature review). *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov*. 2020;179(10):82–88. (in Russ.). doi: [10.24884/0042-4625-2020-179-1-82-88](https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-1-82-88)
24. Беляев А.М., Суров Д.А., Семенов К.В. Одноэтапные операции при левосторонней толстокишечной непроходимости. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2010;169(4):36–38. / Belyaev A.M., Surov D.A., Sementcov K.V. Single-stage operations for left-sided colonic obstruction. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov*. 2010;169(4):36–38. (in Russ.).
25. Salusjärvi JM, Carpelan-Holmström MA, Louhimo JM, et al. Intraoperative colonic pulse oximetry in left-sided colorectal surgery: can it predict anastomotic leak? *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(3):333–6. doi: [10.1007/s00384-018-2963-4](https://doi.org/10.1007/s00384-018-2963-4)
26. Servais EL, Rizk NP, Oliveira L, et al. Real-time intraoperative detection of tissue hypoxia in gastrointestinal surgery by wireless pulse oximetry. *Surg Endosc*. 2011;25(5):1383–9. doi: [10.1007/s00464-010-1372-8](https://doi.org/10.1007/s00464-010-1372-8)
27. Omar SE, Farag AFA, Sah VP, et al. Evaluation of the efficacy of wireless sterilizable pulse oximeter in assessment of bowel viability during surgery. *Egypt J Surg*. 2020;39:879–88. doi: [10.4103/ejs.ejs_100_20](https://doi.org/10.4103/ejs.ejs_100_20)
28. Ambrus R, Strandby RB, Svendsen LB, et al. Laser speckle contrast imaging for monitoring changes in microvascular blood flow. *Eur Surg Res*. 2016;56(3–4):87–96. doi: [10.1159/000442790](https://doi.org/10.1159/000442790)
29. Heeman W, Dijkstra K, Hoff C, et al. Application of laser speckle contrast imaging in laparoscopic surgery. *Biomed Opt Express*. 2019;10(4):2010. doi: [10.1364/BOE.10.002010](https://doi.org/10.1364/BOE.10.002010)
30. Milstein DMJ, Ince C, Gisbertz SS, et al. Laser speckle contrast imaging identifies ischemic areas on gastric tube reconstructions following esophagectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(25):e3875. doi: [10.1097/MD.00000000000003875](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003875)
31. Ambrus R, Achiam MP, Secher NH, et al. Evaluation of gastric microcirculation by laser speckle contrast imaging during esophagectomy. *J Am Coll Surg*. 2017;225(3):395–402. doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.003)
32. Kojima S, Sakamoto T, Nagai Y, et al. Laser speckle contrast imaging for intraoperative quantitative assessment of intestinal blood perfusion during colorectal surgery: a prospective pilot study. *Surg Innov*. 2019;26(3):293–301. doi: [10.1177/1553350618823426](https://doi.org/10.1177/1553350618823426)
33. Heeman W, Steenberg W, van Dam GM, et al. Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review. *J Biomed Opt*. 2019;24(8):1. doi: [10.1117/1.JBO.24.8.080901](https://doi.org/10.1117/1.JBO.24.8.080901)
34. Wildeboer A, Heeman W, van der Bilt A, et al. Laparoscopic laser speckle contrast imaging can visualize anastomotic perfusion: a demonstration in a porcine model. *Life*. 2022;12(8):1251. doi: [10.3390/life12081251](https://doi.org/10.3390/life12081251)
35. Zheng C, Lau LW, Cha J. Dual-display laparoscopic laser speckle contrast imaging for real-time surgical assistance. *Biomed Opt Express*. 2018;9(12):5962. doi: [10.1364/BOE.9.005962](https://doi.org/10.1364/BOE.9.005962)
36. Klijn E, Niehof S, de Jonge J, et al. The effect of perfusion pressure on gastric tissue blood flow in an experimental gastric tube model. *Anesth Analg*. 2010 Feb;110(2):541–6. doi: [10.1213/ANE.0b013e3181c84e33](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c84e33)
37. Kojima S, Sakamoto T, Matsui Y, et al. Clinical efficacy of bowel perfusion assessment during laparoscopic colorectal resection using laser speckle contrast imaging: A matched case-control study. *Asian J Endosc Surg*. 2020 Jul;13(3):329–335. doi: [10.1111/ases.12759](https://doi.org/10.1111/ases.12759)
38. de Bruin AFJ, Kornmann VNN, van der Sloot K, et al. Sidestream dark field imaging of the serosal microcirculation during gastrointestinal surgery. *Color Dis*. 2016;18(3):0103–10. doi: [10.1111/codi.13250](https://doi.org/10.1111/codi.13250)
39. de Bruin AFJ, Tavy ALM, van der Sloot K, et al. Can sidestream dark field (SDF) imaging identify subtle microvascular changes of the bowel during colorectal surgery? *Tech Coloproctol*. 2018;22(10):793–800. doi: [10.1007/s10151-018-1872-4](https://doi.org/10.1007/s10151-018-1872-4)
40. Jansen SM, de Bruin DM, van Berge Henegouwen MI, et al. Quantitative change of perfusion in gastric tube reconstruction by sidestream dark field microscopy (SDF) after esophagectomy, a prospective in-vivo cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2020;47(5):1034–41. doi: [10.1016/j.ejso.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.09.006)
41. Uz Z, Kastelein AW, Milstein DMJ, et al. Intraoperative incident dark field imaging of the human peritoneal microcirculation. *J Vasc Res*. 2018;55(3):136–43. doi: [10.1159/000488392](https://doi.org/10.1159/000488392)
42. Tavy ALM, de Bruin AFJ, Smits AB, et al. Intestinal mucosal and serosal microcirculation at the planned anastomosis during abdominal surgery. *Eur Surg Res*. 2019;60(5–6):248–56. doi: [10.1159/000505325](https://doi.org/10.1159/000505325)
43. Xu T, Gao X, Yuan H, et al. Real-time semi-quantitative assessment of anastomotic blood perfusion in mini-invasive rectal resections by Sidestream Dark Field (SDF) imaging technology: a prospective in vivo pilot study. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 May 9;408(1):186. doi: [10.1007/s00423-023-02887-4](https://doi.org/10.1007/s00423-023-02887-4)
44. Jansen SM, de Bruin DM, Faber DJ, et al. Applicability of quantitative optical imaging techniques for intraoperative perfusion diagnostics: a comparison of laser speckle contrast imaging, sidestream dark-field microscopy, and optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2017;22(8):1. doi: [10.1117/1.JBO.22.8.086004](https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.8.086004)
45. Holmer A, Tetschke F, Marotz J, et al. Oxygenation and perfusion monitoring with a hyperspectral camera system for chemical based tissue analysis of skin and organs. *Physiol Meas*. 2016;37(11):2064–78. doi: [10.1088/0967-3334/37/11/2064](https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/11/2064)
46. Mehdorn M, Köhler H, Rabe SM, et al. Hyperspectral imaging (HSI) in acute mesenteric ischemia to detect intestinal perfusion deficits. *J Surg Res*. 2020;254:7–15. doi: [10.1016/j.jss.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.04.001)
47. Jansen-Winkeln B, Holfert N, Köhler H, et al. Determination of the transection margin during colorectal resection with hyperspectral imaging (HSI). *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(4):731–9. doi: [10.1007/s00384-019-03250-0](https://doi.org/10.1007/s00384-019-03250-0)
48. Jansen-Winkeln B, Dvorak M, Köhler H, et al. Border Line Definition Using Hyperspectral Imaging in Colorectal Resections. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 25;14(5):1188. doi: [10.3390/can-](https://doi.org/10.3390/can-)

cers14051188

49. Wagner T, Radunz S, Becker F, et al. Hyperspectral imaging detects perfusion and oxygenation differences between stapled and hand-sewn intestinal anastomoses. *Innov Surg Sci*. 2022;7(2):59–63. doi: [10.1515/iss-2022-0007](https://doi.org/10.1515/iss-2022-0007)
50. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66–100. doi: [10.1016/j.preteyeres.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.07.002)
51. Gora MJ, Suter MJ, Tearney GJ, et al. Endoscopic optical coherence tomography: technologies and clinical applications [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017;8(5):2405. doi: [10.1364/BOE.8.002405](https://doi.org/10.1364/BOE.8.002405)
52. Tsai T-H, Leggett CL, Trindade AJ. Optical coherence tomography in gastroenterology: a review and future outlook. *J Biomed Opt*. 2017;22(12):1. doi: [10.1117/1.JBO.22.12.121716](https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.12.121716)
53. Ryabkov M.G., Kiseleva E.B., Baleev M.S., et al. Trans-serosal multimodal optical coherence tomography for visualization of microstructure and blood circulation of the small intestine wall. *Sovrem Tehnol v Med*. 2020;12(2):56. doi: [10.17691/stm2020.12.2.07](https://doi.org/10.17691/stm2020.12.2.07)
54. Kiseleva E.B., Ryabkov M., Bederina E. et al. Observations of the bowel wall in the case of acute ischemia: optical coherence tomography, FLIM macro-imaging and histological analysis data. *Multimodal Biomedical Imaging XV*. SPIE; In: Azar FS, Intes X, Fang Q, editors. 2020; p. 22. doi: [10.1117/12.2550667](https://doi.org/10.1117/12.2550667)
55. Ryabkov M, Kiseleva E, Baleev M, et al. Prospects of intraoperative multimodal oct application in patients with acute mesenteric ischemia. *Diagnostics*. 2021;11(4):705. doi: [10.3390/diagnostics11040705](https://doi.org/10.3390/diagnostics11040705)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-149-157>



Open or closed sphincterotomy for treatment of the chronic anal fissure? (systematic review and meta-analysis)

Nikolai A. Goloktionov¹, Aleksey A. Ponomarenko¹, Karina I. Sagidova¹, Ekaterina Yu. Lebedeva¹, Andrey A. Mudrov^{1,2}, Evgeny E. Zharkov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT *INTRODUCTION:* up to the present time, both open and closed lateral internal sphincterotomy (LIS) are considered by surgeons as fully comparable methods for eliminating the spasm of the internal sphincter in patients with chronic anal fissure. However, each method has a number of advantages and disadvantages.

AIM: determination of an effective and safe method of lateral subcutaneous sphincterotomy.

MATERIALS AND METHODS: a systematic overview and meta-analysis of studies, which compare the results of treatment after an open and closed lateral sphincterotomy was performed. The following has been evaluated: the incidence of fissure epithelialization, the postoperative morbidity, the recurrence rate, the incidence of anal incontinence (AI). Statistical processing has been carried out in the Review Manager 5.3 program.

RESULTS: the meta-analysis included 9 studies with the results of treatment of 452 patients after an open lateral sphincterotomy and 443 after a closed one. The groups were comparable in frequency of epithelialization of fissures (OR = 0.87; CI = 0.30; 2.53; $p = 0.8$), in terms of the number of postoperative complications (OR = 0.52; CI = 0.15; 1.76; $p = 0.29$), as well as the number of relapses of the disease (OR = 0.5; CI = 0.19; 1.31; $p = 0.16$). At the same time, the implementation of an open lateral sphincterotomy leads to the development of AI 2.05 times more often than the closed method (OR = 2.05; CI = 1.01; 4.16; $p = 0.05$).

CONCLUSION: during the treatment of the chronic anal fissure, in order to eliminate the spasm of the internal sphincter, it is advisable to use a closed method, in which the chance of AI is 2.05 times lower.

KEYWORDS: chronic anal fissure, CAF, spasm of the internal sphincter, lateral subcutaneous sphincterotomy, LIS

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Goloktionov N.A., Ponomarenko A.A., Sagidova K.I., Lebedeva E.Yu., Mudrov A.A., Zharkov E.E. Open or closed sphincterotomy for treatment of the chronic anal fissure? (systematic review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2023;22(3):149–157. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-149-157>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Goloktionov N.A., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (915) 483-54-33; e-mail: golok1121995@gmail.com

Received — 29.05.2023

Revised — 14.06.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

INTRODUCTION

It is generally recognized that the main role in the pathogenesis of chronic anal fissure (CAF) is played by the internal sphincter spasm; therefore, its elimination is fully justified in the treatment of this disease [1,2]. Among various methods of both medical and surgical relaxation of the internal sphincter, lateral internal sphincterotomy (LIS) is considered the most effective [3–7], which is why this technique was chosen as a control in the vast majority of studies [8–16]. At the same time, it is

considered that various options for performing this manipulation are comparable to each other according to the above criteria [17]. However, there is an opinion that in comparison with open lateral sphincterotomy, the closed technique allows achieving a more significant reduction in the intensity of pain syndrome, reducing the time of hospitalization and the risk of developing anal sphincter incontinence [18–22].

AIM OF THE STUDY

Assessment of the effective and safe method of lateral sphincterotomy.

MATERIALS AND METHODS

The systematic review and meta-analysis were performed in accordance with the international guidelines of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist (PRISMA) [23]. The search for publications was carried out in the electronic databases of medical literature Medline and was completed in September 2021. The following keywords were

used in the search query: 'anal fissure', 'fissure in ano', 'sphincterotomy' and 'lateral internal sphincterotomy'. The search for publications was not limited by the date of publication of articles; language restrictions were also not applied. The publications included in the meta-analysis were selected according to the following criteria:

- Full-text articles (randomized studies only);
- Studies comparing open and closed lateral sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure.

Considered indicators:

1. The incidence of fissure epithelization.
2. The number of postoperative complications.

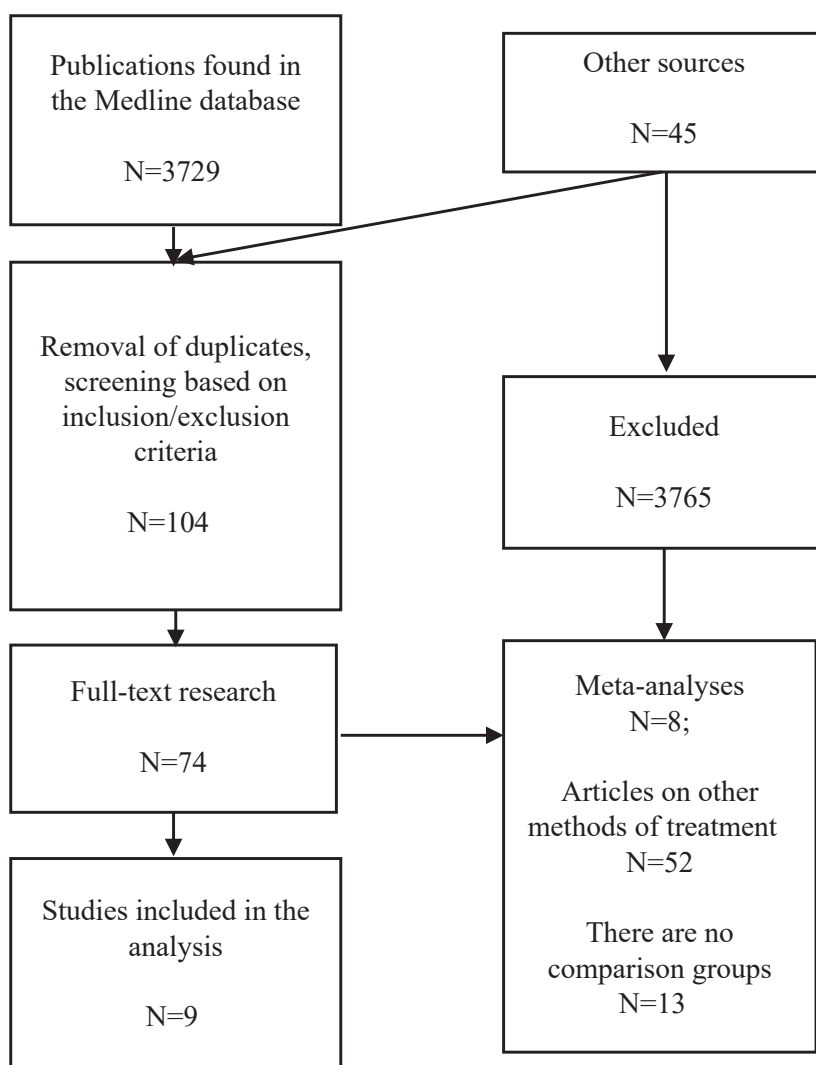


Рисунок 1. Диаграмма поиска источников литературы
Figure 1. Flow-chart for searching literature sources

Table 1. Characteristics of studies comparing the use of open and closed lateral subcutaneous sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure

Author	Year	Country	Observation period (months)	Method	N of patients	Healing of postoperative wounds, N	Complications, N	Postoperative ASI*, N	Recurrences, N
Akata et al.	2010	Iraq	6	Open	50	no data	7	14	4
				Closed	50	no data	5	10	4
Arroyo et al.	2004	Spain	24	Open	40	37	2	2	3
				Closed	40	36	2	1	4
Boulos et al.	1984	Great Britain	1	Open	14	14	2	2	no data
				Closed	14	14	9	3	no data
Ghayas et al.	2015	Pakistan	0,16	Open	47	no data	no data	10	no data
				Closed	47	no data	no data	2	no data
Gupta et al.	2013	India	12	Open	68	68	no data	0	0
				Closed	68	68	no data	0	0
Kortbeek et al.	1992	Canada	1,5	Open	54	51	4	no data	no data
				Closed	58	56	5	н/д no data	no data
Wiley et al.	2004	Australia	13	Open	40	38	3	10	no data
				Closed	36	35	1	2	no data
Sanniyasi et al.	2016	India	6	Open	34	no data	8	11	2
				Closed	30	no data	0	3	3
Sanabani et al.	2014	Egypt	6	Open	105	no data	1	5	2
				Closed	100	no data	11	7	6

3. The incidence of anal incontinence in the postoperative period.

4. The number of the disease recurrences.

For all the presented dichotomous indicators, the odds ratio (OR) was calculated with a coincidence interval (CI) of 95%.

Statistical heterogeneity among the studies was assessed using the χ^2 test. Heterogeneity was considered statistically significant at $p < 0.1$ and $I^2 > 50\%$.

Statistical analysis of the data when comparing the above methods was carried out using the Review Manager 5.3 program.

Search results:

3729 publications were found in the PubMed search engine in the Medline database when compiling a query containing the above keywords. During the subsequent screening of the literature, 104 articles were selected. In the future, the following ones were excluded:

literature reviews and meta-analyses — 8 articles; studies without a compare is on group — 13 publications; studies on other methods of anal fissure treatment — 52 articles. Thus, the analysis includes 9 publications that meet the inclusion criteria, all of which are prospective randomized (Fig. 1) [18,19,24–30]. The results of treatment of 452 patients after open lateral sphincterotomy and 443 after closed were analyzed. In studies assessed in accordance with the Cochrane risk of bias check list [31], the low risk of rejection of results in more than 75% of publications is determined only by the research reporting criterion. The criteria of the randomization method, the blinding of performers and researchers, the distribution of patients into groups and the completeness of the description of treatment results have a low risk of deviation (less than 50%) (Fig. 2).

The characteristics of the studies included in the work are given in Table 1.

RESULTS

Meta-analysis of the incidence of fissure epithelization

Information about the healing of lesions was demonstrated in 5 studies; the groups were comparable

to each other in the incidence of fissure epithelization ($OR = 0.87$; $CI = 0.30$; 2.53 ; $p = 0.8$). When analyzing the homogeneity of studies, their heterogeneity is noted $I^2 = 0\%$, $p = 0.74$ (Fig. 3).

Meta-analysis of the development of postoperative complications

In 7 presented studies, no statistically significant differences were found in the incidence of postoperative complications after treatment of chronic anal fissure using open and closed LIS techniques ($OR = 0.64$; $CI = 0.23$; 1.8 ; $p = 0.4$). When assessing the homogeneity of the groups in the publications, it was revealed that there were significant biases $I^2 = 54\%$, $p = 0.04$ (Fig. 4).

Meta-analysis of the development of postoperative anal sphincter incontinence

In 8 studies, when analyzing data on the incidence of development of postoperative ASI, it was found that performing an open lateral sphincterotomy increases the chance of developing ASI by 2.05 times compared to the closed method ($OR = 2.05$; $CI = 1.01$; 4.16 ; $p = 0.05$). There is no statistically significant heterogeneity among the studies $I^2 = 39\%$, $p = 0.13$ (Fig. 5).

Meta-analysis of the incidence of disease recurrences

In the 5 presented studies, there were no statistically significant differences in the incidence of the disease recurrences after treatment of chronic

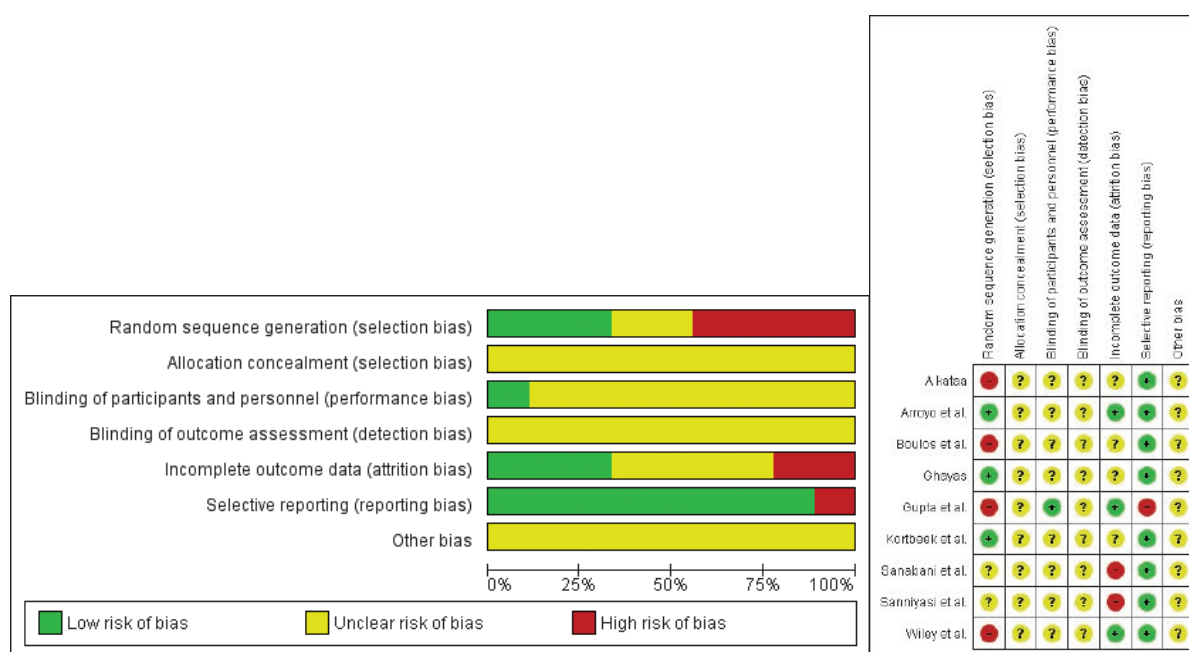


Figure 2. Assessing the risk of bias in studies according to the Cochrane risk of bias checklist

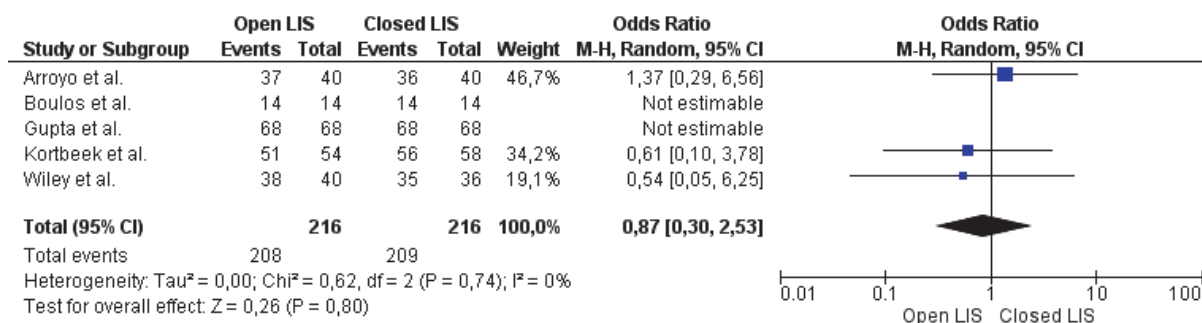


Figure 3. The incidence of epithelization of fissures in the treatment of CAF using open and closed LIS technique

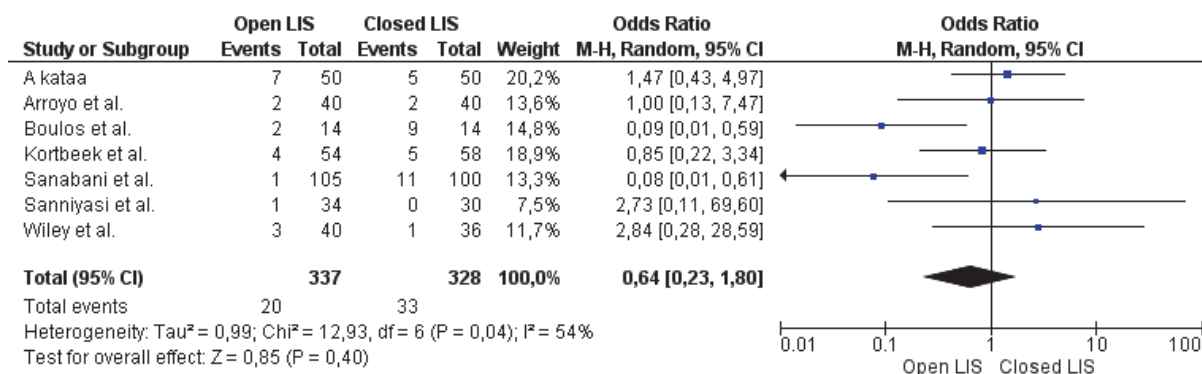


Figure 4. The incidence of postoperative complications in the treatment of CAF using open and closed LIS technique

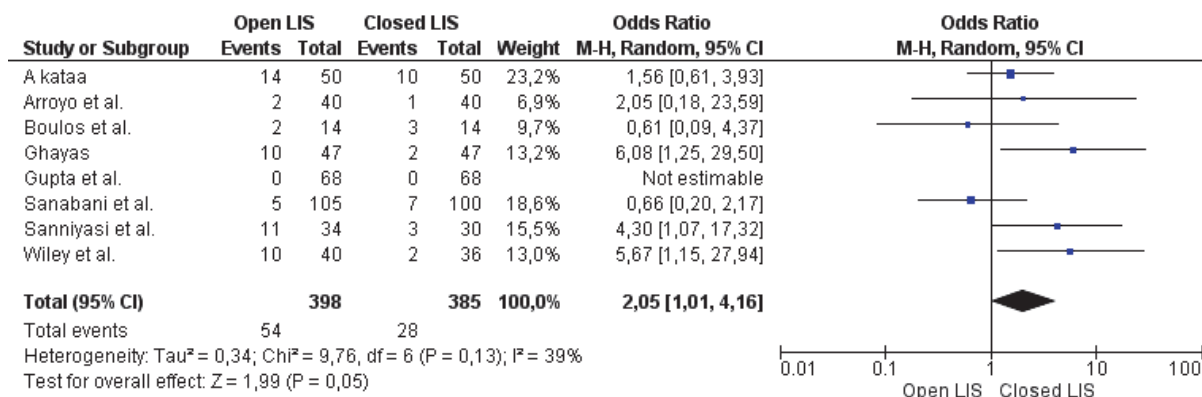


Figure 5. The incidence of postoperative anal incontinence in the treatment of CAF using open and closed LIS technique

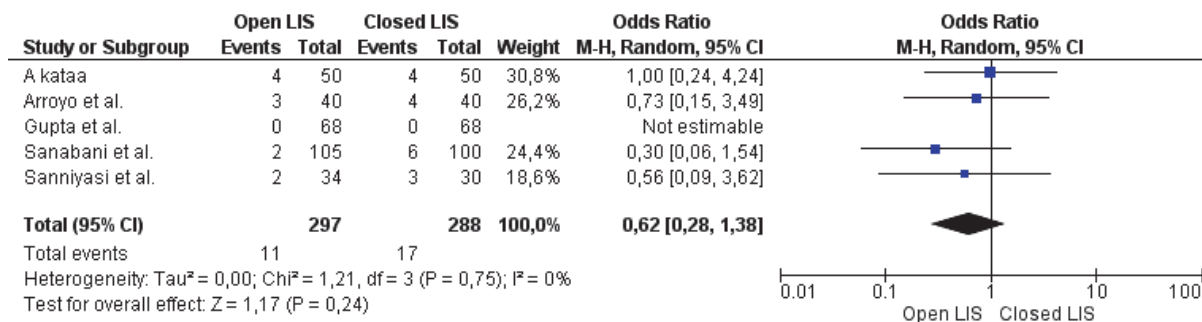


Figure 6. The incidence of recurrences in the treatment of CAF using open and closed LIS technique

anal fissure using open and closed lateral subcutaneous sphincterotomy (OR = 0.62; CI = 0.28; 1.38; $p = 0.24$). The studies are homogeneous $I^2 = 0\%$, $p = 0.75$ (Fig. 6).

DISCUSSION

Since its introduction into clinical practice in the late 1960s of the last century, lateral subcutaneous sphincterotomy has proven to be an effective method of treating chronic anal fissure [4,10–16,33,34]. Until now, it was believed that the open method proposed by Parks [34] in 1967 and the closed one proposed by Notars [35] in 1969 were comparable both in terms of treatment results and the incidence of postoperative complications. This point of view is confirmed by the data of a meta-analysis conducted by Nelson [17], which shows that both methods are comparable in the incidence of fissure epithelialization and the development of anal incontinence. However, the author did not analyze the incidence of complications and the disease recurrences. In addition, a large number of non-randomized studies included in the meta-analysis cast doubt on the conclusions made about the comparability of both methods. Despite this, both techniques are equally often used in the treatment of chronic anal fissure as the 'gold standard' [4,8–11], and the choice between them is due only to the preference of the surgeon. However, it is quite obvious that each of the methods has both its advantages and disadvantages. The advantage of the closed technique is the ease and simplicity of execution, while lateral open sphincterotomy allows dissection of the internal anal sphincter under visual control. This makes it logical to assume that the open method should be more effective and be accompanied by fewer postoperative complications. However, according to a number of authors, the incidence of ASI in the postoperative period is lower in patients who underwent lateral subcutaneous closed sphincterotomy [20–22]. Having conducted a large retrospective study, which included 521 patients who underwent lateral open sphincterotomy and 343 patients who underwent lateral closed

sphincterotomy, Garcia-Aguilar [22], showed that the use of the closed technique can reduce the incidence of anal incontinence in the postoperative period. According to Gupta [18] and Kortbeek [19], the advantages of the closed technique also include a lower intensity of pain syndrome in the postoperative period, and as a consequence, a reduction in the length of stay of patients in hospital.

As a result of our work, it was found that both methods are really comparable in terms of the incidence of fissure epithelialization, complications, the disease recurrences. However, performing lateral open sphincterotomy increases the chance of developing ASI in the postoperative period by 2.05 times ($p = 0.05$).

Despite the results obtained, a significant disadvantage of lateral closed subcutaneous sphincterotomy remains the lack of visual control, which makes it necessary to further search for methods to eliminate this drawback when performing manipulation.

CONCLUSION

Both methods of lateral subcutaneous sphincterotomy are comparable to each other in terms of the incidence of the lesion epithelialization in the anal canal, complications and the disease recurrences. However, the use of closed technique is accompanied by a lower probability of developing postoperative anal sphincter incontinence.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept of the study: *Evgeny E. Zharkov, Nikolai A. Goloktionov, Aleksey A. Ponomarenko*
Collection and processing of the material: *Nikolai A. Goloktionov, Evgeny E. Zharkov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva*
Writing of the text: *Evgeny E. Zharkov, Nikolai A. Goloktionov*
Editing: *Andrey A. Mudrov, Evgeny E. Zharkov*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Nikolai A. Goloktionov — Physician (coloproctology), Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National

Medical Research Center of Coloproctology; Postgraduate Student, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0001-7865-8134

Aleksey A. Ponomarenko — Dr. Sci. (Med), Leading Researcher, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0001-7203-1859

Karina I. Sagidova — Postgraduate Student, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0001-7373-9103

Ekaterina Yu. Lebedeva — Clinical Resident, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0002-3590-112X

Andrey A. Mudrov — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; Docent, Department of Coloproctology Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ORCID 0000-0002-1207-5988

Evgeny E. Zharkov — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0003-3403-9731

REFERENCES

1. Blagodarny L.A., Poletov N.N., Zharkov E.E. Pathogenesis of anal fissures. *Koloproktologia*. 2007;1(19):38–41. (in Russ.)
2. Vorobiev G.I., Shelygin Yu.A., Podmarenkova L.F., et al. The role of profilometry in the choice of anal fissure treatment. *Koloproktologia*. 2008;3(25):14–17. (in Russ.)
3. Shelygin Yu.A., Podmarenkova L.F., Zharkov E.E., et al. Possibilities of drug relaxation of the internal sphincter in patients with chronic anal fissure. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2005;15(1):87–92. (in Russ.). doi: [10.21518/1995-1477-2021-18-2-105-110](https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-105-110)
4. Shelygin Yu.A., Zharkov E.E., Orlova L.P., et al. Long-term results of anal fissure excision in acoustics with lateral subcutaneous sphincterotomy. *Khirurgiya*. 2005;7:33–39. (in Russ.)
5. Khryukin R.Yu., Zharkov E.E., Goloktionov N.A., et al. 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.). doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70)
6. Nelson R, Thomas K, Morgan J, et al. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane data-base of systematic reviews*. Rev. 2012;2: CD003431. doi: [10.1002/14651858.CD003431.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003431.pub3)
7. Shelygin YA, Tklich OV, Ponomarenko AA, et al. Follow-Up results of combination treatment of chronic anal fissure. *International journal of pharmaceutical research*. 2020;2(12):244–249. doi: [10.31838/ijpr/2020.SP2.040](https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP2.040)
8. 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). *Koloproktologia*. 2020;19(2):113–128. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128)
9. Arslanbekova K.I., Khryukin R.Yu., Zharkov E.E. Anoplasty and lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure (systematic review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020;19(4):115–130. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-4-115-130](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-115-130)
10. Agapov M.A., Aliev F.Sh., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines. Anal fissure. *Koloproktologia*. 2021;20(4):10–21. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21)
11. Stewart D, 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](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000735)
12. Motie MR, Hashemi P. Chronic anal fissure: a comparative study of medical treatment versus surgical sphincterotomy. *Acta Med Iran*. 2016;54(7):437–440.
13. Adamova Z, Slovacek R, Bar T. Anal fissure. *Cas Lek*

Cesk. 2015;154(1):11–13.

14. 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. doi: [10.1007/s10620-015-3930-3](https://doi.org/10.1007/s10620-015-3930-3)
15. Shelygin Y.A., Frolov S.A., Orlova L.P. Follow-Up results of complex treatment of chronic anal fissure. *Koloproktologiya*. 2010;1(31):4–9. (in Russ.).
16. Gupta PJ. Treatment of fissure in ano-revisited. *Afr Health Sci*. 2004;4(1):58–62.
17. Nelson RL. Meta-analysis of operative techniques for fissure-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1424–1431. doi: [10.1007/BF02235041](https://doi.org/10.1007/BF02235041)
18. Gupta V, Rodrigues G, Prabhu R, et al. Open versus closed lateral internal anal sphincterotomy in the management of chronic anal fissures: a prospective randomized study. *Asian J Surg*. 2015;37(4):178–183. doi: [10.1016/j.asjsur.2014.01.009](https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2014.01.009)
19. Kortbeek JB, Langevin JM, Khoo RE, et al. Chronic fissure-in-ano: a randomized study comparing open and subcutaneous lateral internal sphincterotomy. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(9):835–837. doi: [10.1007/BF02047868](https://doi.org/10.1007/BF02047868)
20. Pernikoff BJ, Eisenstat TE, Rubin RJ, et al. Reappraisal of partial lateral internal sphincterotomy. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(12):1291–1295. doi: [10.1007/BF02257799](https://doi.org/10.1007/BF02257799)
21. Orsay C, Rakinic J, Perry WB, et al. Standards practice task force; American Society of colon and rectal surgeons Practice parameters for the management of anal fissures (revised). *Dis Colon Rectum*. 2004;47(12):2003–2007. doi: [10.1007/s10350-004-0785-7](https://doi.org/10.1007/s10350-004-0785-7)
22. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, et al. Open vs. closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(4):440–443. doi: [10.1007/BF02054061](https://doi.org/10.1007/BF02054061)
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. doi: [10.1136/bmj.b2700](https://doi.org/10.1136/bmj.b2700)
24. Akata A, Al-Hawaz M. Closed versus open lateral internal sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure; a comparative study of postoperative complications & outcome. *Basrah Journal of Surgery*. 2010;16(1). doi: [10.33762/bsurg.2010.55169](https://doi.org/10.33762/bsurg.2010.55169)
25. Arroyo A, Perez F, Seerrano P, et al. Open versus closed lateral sphincterotomy performed as an outpatient procedure under local anesthesia for chronic anal fissure: prospective randomized study of clinical and manometric results. *J Am Coll Surg*. 2004;199(3):361–367. doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.016)
26. Boulos PB, Araujo JG. Adequate internal sphincterotomy for chronic anal fissure: subcutaneous or open technique? *Br J Surg*. 1984;71(5):360–362. doi: [10.1002/bjs.1800710517](https://doi.org/10.1002/bjs.1800710517)
27. Ghayas N, Younus SM, Mirani AJ, et al. Frequency of post-operative faecal incontinence in patients with closed and open internal anal sphincterotomy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(4):878–882.
28. Wiley M, Day P, Rieger N, et al. Open vs. Closed lateral internal sphincterotomy for idiopathic fissure-in-ano: a prospective randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(6):847–852. doi: [10.1007/s10350-004-0530-2](https://doi.org/10.1007/s10350-004-0530-2)
29. Sanniyasi S, Naveen A, Thiagarajan N. Open versus closed lateral internal sphincterotomy in chronic anal fissures: a prospective study. *International Journal of Scientific Study*. 2016;4(7). doi: [10.17354/ijss/2016/540](https://doi.org/10.17354/ijss/2016/540)
30. Sanabani J, Salami S, Saadi A. Closed versus open lateral internal anal sphincterotomy for chronic anal fissure in female patients. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2014;33(3):178–181. doi: [10.4103/1110-1121.141905](https://doi.org/10.4103/1110-1121.141905)
31. 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. doi: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928)
32. Dultsev Yu.V., Poletov N.N., Salamov K.N., et al. Surgical treatment of patients with chronic anal fissure. *Khirurgiya*. 1984;12:68–74. (in Russ.).
33. Ektov V.N., Nalivkin A.I., Vdovij K.P., et al. Lateral subcutaneous internal sphincterotomy. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1983;131(9):46–49. (in Russ.).

34. Parks AG. The management of fissure in ano. *Hosp Med.* 1967;1:737–739/
35. Notaras MJ. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure — a new technique. *Proc R Soc Med.* 1969;62(7):713.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175>



Брахитерапия рака прямой кишки: сравнительная характеристика методик (обзор литературы)

Новиков Р.В.^{1,2}, Новиков С.Н.¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Ленинградская ул., д. 68, Песочный пос., г. Санкт-Петербург, 197758, Россия)

²ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194175, Россия)

РЕЗЮМЕ Анализ литературы свидетельствует об отсутствии отечественных публикаций, освещающих роль брахитерапии в лечении больных раком прямой кишки (РПК). Целью представленной работы явилась необходимость восполнить этот пробел и систематизировать имеющуюся информацию относительно различных аспектов клинического применения двух основных вариантов брахитерапии РПК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак прямой кишки; неоперативное лечение; лучевая терапия; контактная рентгеновская брахитерапия; высоко-мощностная эндолуминальная брахитерапия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Новиков Р.В., Новиков С.Н. Брахитерапия рака прямой кишки: сравнительная характеристика методик (обзор литературы). Колопроктология. 2023; т. 22, № 3, с. 158–175. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175>

Brachytherapy of rectal cancer: comparative characteristics of techniques (review)

Roman V. Novikov^{1,2}, Sergey N. Novikov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center (Leningradskaya st., 68, Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russia)

²S.M. Kirov Military Medical Academy (Academician Lebedev st., 6, St. Petersburg, 194175, Russia)

ABSTRACT Analysis of the literature indicates the absence of domestic publications on the role of brachytherapy in patients with rectal cancer (RC). The aim of the presented work was to fill this gap and systematize the available information on various aspects of the clinical application of the two main variants for RC brachytherapy.

KEYWORDS: rectal cancer; non-operative treatment; radiotherapy; contact X-ray brachytherapy; high-dose rate endoluminal brachytherapy

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Novikov R.V., Novikov S.N. Brachytherapy of rectal cancer: comparative characteristics of techniques (review). Koloproktologia. 2023;22(3):158–175. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Новиков Р.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Ленинградская ул., д. 68, Песочный пос., Санкт-Петербург, 197758, Россия; e-mail: novikov-spb@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Novikov R.V., N.N. Petrov National Medical Research Center; Leningradskaya st., 68, Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: novikov-spb@mail.ru

Дата поступления — 28.03.2023
Received — 28.03.2023

После доработки — 14.06.2023
Revised — 14.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023
Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

РПК сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в большинстве развитых стран мира. В России за 2020 год РПК по числу вновь выявленных

случаев занял пятое (5,6%) и шестое (4,8%) места среди мужского и женского населения, соответственно [1]. У больных РПК со стадией заболевания T_{1sm3} и выше радикальное хирургическое вмешательство рассматривается в качестве общепринятого стандарта [2]. Однако в последние несколько лет отмечается

значительный рост интереса к возможности сохранения прямой кишки не только при ранних локализованных, но и некоторых местно-распространённых формах заболевания. Если при очень раннем РПК (T_a – T_1) такое внимание обусловлено развитием технологий трансанальной минимально инвазивной хирургии, то успехи лечения большего по объёму процесса во многом связаны с добавлением к лечебному протоколу лучевой терапии [3]. Представления о том, что химиолучевое лечение РПК в ряде случаев приводит к полному клиническому и патоморфологическому ответу позволили заложить предпосылки формулирования концепции органосохраняющего (неоперативного) лечения (НОЛ) РПК, получившего второе название — стратегии «Watch-and-Wait» [4].

Существует два подхода повышения эффективности лучевой терапии РПК: общепринятое комбинирование с радиосенсибилизирующей химиотерапией и увеличение подводимой к опухоли суммарной очаговой дозы (СОД). Наиболее привлекательным способом реализации дополнительного локального облучения, является использование брахитерапии. Различают два основных варианта брахитерапии РПК: контактная рентгеновская брахитерапия (КРБТ) и эндолуминальная высокомогущностная брахитерапия (ЭВБТ) [5,6]. Возможно применение внутритканевой лучевой терапии РПК источником высокой мощности дозы посредством параректального введения игл-интратастов [7]. Однако такой подход имеет целый ряд технических ограничений, и в настоящее время интерстициальная брахитерапия применяется, в основном, при лучевом лечении образований наиболее доступного отдела прямой кишки — анального канала [8].

Накоплен большой зарубежный опыт применения брахитерапии РПК в режиме монотерапии, сочетании с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и комбинации с радиосенсибилизирующей химиотерапией, начиная от неoadъювантного лечения и заканчивая спасительным облучением местных рецидивов после хирургических вмешательств [9,10]. Возрастающая современная роль НОЛ РПК, прописанная в актуальных клинических рекомендациях Минздрава России (2022), а также результаты ряда недавних рандомизированных исследований, демонстрирующих высокие (80–90%) уровни достижения полного клинического ответа (ПКО) после лучевого/химиолучевого лечения с включением в лечебный протокол брахитерапии, заставляют обратить пристальное внимание на эту весьма перспективную методику [2,11,12].

История брахитерапии рака прямой кишки

Термин «брахитерапия» произошел от древнегреческого слова $\beta\rho\alpha\chi\upsilon\varsigma$ («короткий»), подчеркивающее

сущность метода — минимальное расстояние между источником излучения и пораженной опухолевым процессом тканью. Это определение в 1931 г. ввел французский радиолог Forsstell G., и в первоначальном варианте он звучал, как «brachiradium», так как открытый в 1898 г. Кюри П. и Складовской-Кюри М. радий (^{226}Ra) в тот исторический период был основным терапевтическим агентом [13]. «Классическая» брахитерапия подразумевает введение источника ионизирующего излучения (радионуклида) различной мощности дозы (^{192}Ir , ^{125}I , ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{226}Ra , ^{103}Pd , ^{198}Au , ^{90}Sr , ^{106}Ru) непосредственно в пораженные ткани (интерстициальная) или обеспечение его близкого контакта с поверхностью опухоли (контактная, внутритрипросветная, внутритриполостная, аппликационная). С этой точки зрения КРБТ занимает особое положение, так как радиационное воздействие осуществляется не благодаря гамма-излучению, возникающему вследствие самопроизвольного распада изотопа, а за счёт генерации рентгеновских лучей. По своим физическим характеристикам (величина энергии, градиент падения дозы, расстояние от фокуса до облучаемой поверхности) этот вариант лучевого лечения полностью соответствует критериям близкофокусной рентгенотерапии, широко используемой при дистанционном воздействии на новообразования кожи. Установка миниатюрной рентгеновской трубки в полость прямой кишки при помощи тубуса-аппликатора позволяет достигнуть требуемого (3–4 см) фокусно-поверхностного расстояния (ФПР), делая методику схожей с внутритриполостной контактной лучевой терапией.

История брахитерапевтического лечения РПК начинается с 1930-х годов в Германии. После поражения в Первой мировой войне на немецкую промышленность были наложены ограничения, которые не позволяли использовать ^{226}Ra в лечебных целях. Для решения проблемы радиотерапии некоторых видов опухолей фирмой Siemens в 1932 году был разработан первый аппарат для контактного подведения рентгеновского излучения (пиковое напряжение — 60 кВр, ФПР — 4–5 см) (Рис. 1а) [14]. С его помощью стало возможным лечить новообразования кожи, полости рта и проводить внутритриполостное воздействие на область шейки матки. Первые попытки КРБТ РПК осуществлены при помощи аппарата Siemens во французском Монпелье [15]. В 1945 году нидерландской фирмой Philips создано усовершенствованное оборудование для КРБТ, получившее название Philips RT 50TM (Рис. 1б) [16]. Оно имело целый ряд технических преимуществ, важнейшим из которых была система воздушного охлаждения анода, что позволило обеспечить высокий уровень мощности дозы (20 Гр/мин.) и впервые подвести 30 Гр менее чем

за три минуты. Как и в случае с аппаратом Siemens основными локализациями для лечения при помощи RT 50TM были легко доступные опухоли кожных покровов, век и конъюнктивы. В 1946 году Lamarque P.L. описал первый опыт трансанального использования нового рентгеновского аппарата у больных РПК [17]. КРБТ РПК неразрывно связана с именем французского профессора Jean Papillon (Леон) (1914–1993). Начав использовать рентгенотерапию в лечении больных с начальными стадиями РПК в 1960 году, он первым сформулировал основные принципы этого метода, а также доказал его высокую эффективность и безопасность [18]. Работы исследователя сыграли огромную роль в популяризации и внедрении в рутинную практику КРБТ, которая, в благодарность за его вклад, получила в литературе второе название — «Papillon-treatment» (Papillon-brachytherapy) [16]. Кроме того, начиная с 2009 года оборудование для КРБТ, производимое в Великобритании, также носит его имя (Papillon 50, Papillon +) (Рис. 1в, г). Роль КРБТ в лечении РПК менялась на протяжении лет. Условно можно выделить три исторических периода клинического использования этой технологии: до 1985 года, 1985–2009 год, с 2009 года по настоящее время.

Первый этап (с 1930-х годов) включает в себя разработку оборудования, описание методики рентгеновской БТ, ее стандартизацию и накопление первичного опыта.

Прекращение фирмой Philips производства относительно недорогих систем Philips RT 50TM в 1985 году в связи с переносом своих интересов в область разработки линейных ускорителей электронов, которые становятся стандартом оборудования для радиотерапии, ознаменует начало 15-летнего периода отказа от

КРБТ. В это время лишь единичные центры Франции, Великобритании и США, имеющие соответствующее оборудование, продолжают осуществлять контактное рентгеновское лечение больных РПК. Активное внедрение с середины 80-х годов прошлого столетия в клиническую практику минимально инвазивных трансанальных хирургических методов лечения ранних форм РПК является второй причиной существенного снижения интереса к КРБТ.

В 2004 году Ariane Company (Великобритания) производит усовершенствованный вариант Philips RT 50TM — Papillon 50TM (Рис. 1в). Потребовалось 5 лет для первичной апробации и получения разрешения на клиническое использование этой системы, начавшееся 15 октября 2009 года в онкологическом центре Клаттербриджа (Великобритания). Основные физические параметры терапевтического пучка Philips RT 50TM и Papillon 50TM схожи. Отличительной характеристикой современного аппарата является использование более эффективной системы охлаждения на основе минерального масла и визуального контроля положения аппликатора на протяжении всего сеанса облучения, повышающего точность подведения дозы. Это событие определило начало «эпохи ренессанса КРБТ» [15]. Помимо чисто технологических причин, возвращению интереса к КРБТ способствовали полученные данные о высокой ее эффективности в сочетании с ДЛТ у больных с поздними локализованными и местно-распространенными формами заболевания, что позволило существенно расширить показания к использованию контактного облучения [19]. В 2021 году Ariane Company выпустила последнее обновление системы КРБТ — Papillon+, в которой предусмотрены дополнительные возможности проведения интраоперационной лучевой терапии рака молочной



Рисунок 1. Эволюция оборудования для КРБТ РПК: А. первый аппарат для контактной рентгеновской терапии (60 кVp) фирмы Siemens (1930-е гг.) (Германия); Б. система PhilipsRT 50 фирмы Philips (Нидерланды) (1945 г.); В. аппарат Papillon 50 (Великобритания) (2009 г.); Г. последнее поколение (2021 г.) системы Papillon+ (Великобритания).

Figure 1. Evolution of equipment for the RCa XRBT: А. the first device for contact X-ray therapy (60 kVp) from Siemens (1930s) (Germany); Б. Philips RT 50 system from Philips (Netherlands) (1945); В. Papillon 50 (UK) (2009); Г. the latest generation (2021) of the Papillon+ system (UK).

железы (Рис. 1г). Помимо Papillon+ к клиническому применению разрешен целый ряд компактных мобильных аппаратов других производителей для поверхностного (рак кожи), интраоперационного (рак молочной железы, образования головного мозга и позвоночника) и полостного (рак влагалища) облучения, объединенного общим названием «электронная брахитерапия» [20].

Подводя итог краткому экскурсу в историю КРБТ, хочется обратить внимание на то, что центральная часть радиотерапевтических аппаратов Papillon — рентгеновская трубка производится в г. Санкт-Петербург (АО «Светлана-рентген»). Это вселяет определенную надежду на перспективы создания отечественных систем для КРБТ, как РПК, так и образований других локализаций.

В развитии второго вида внутриместного облучения РПК — ЭВБТ, можно выделить два важных события: создание автоматизированной системы хранения и подачи радиоактивного источника (*remote afterloading system*) в 1962 году американским инженером Walstam R., и разработка фирмой Nucletron (Нидерланды) программной платформы Plato (2000) для расчета лечебного плана на основе загруженных трехмерных изображений [21].

Первый опыт ЭВБТ в колопроктологии принадлежит Kaufman N., и соавт. из Мемориального госпиталя Слоун-Кеттеринга (Нью-Йорк) [22]. Исследователи опубликовали результаты лечения рака анального канала, прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки у 28 пациентов, получавших «спасительную» или паллиативную ЭВБТ в монорежиме или сочетании с ДЛТ (1981–1986). В качестве источника высокой мощности дозы применялся ^{192}Ir , который подводился к опухоли через одноканальный аппликатор для достижения необходимой дозой нагрузки, предписанной на глубину 0,5 см от его поверхности. Несколько позже возможности ЭВБТ РПК на основе ^{60}Co были изучены группой специалистов из Японии [23]. С 1986 по 1995 гг. 115 пациентов с нижне- и среднеампулярными опухолями подвергались облучению посредством предоперационной ЭВБТ.

Наиболее существенный вклад в исследование ЭВБТ у больных РПК внесли работы Te Young из университета McGill (Монреаль) [24]. С ее участием был разработан первый восьмиканальный аппликатор для лечения ^{192}Ir (Sagi Nova) (Рис. 2а), обеспечивающий высокую конформность распределения дозы и имеющий центральный раздуваемый баллон. Однако длина этого устройства позволяла облучать только низко расположенные опухоли (не более 10 см от анального края). Поэтому в 2005 году появился улучшенный вариант силиконового восьмиканального аппликатора (длина 270 мм) с возможностью

установки центрального вольфрамового стержня диаметром 8 мм для защиты нормальных тканей [25]. До настоящего времени именно этот вариант аппликатора получил наибольшее распространение (Рис. 2в).

В отличие от КРБТ, при которой изменения в процедуре облучения обусловлены, главным образом, эволюцией терапевтических аппаратов, технологический прогресс ЭВБТ РПК в большей мере связан с разработкой аппликаторов, тогда как система хранения и доставки источника остается неизменной на протяжении десятилетий. Большой интерес заслуживает относительно недавние (2018, 2020) попытки разработки новых аппликаторов для ЭВБТ (Рис. 2 в,г), совмещающих в себе преимущества обеих методик брахитерапевтического лечения, главными из которых являются возможность непосредственного визуального контроля проведения процедуры и дозиметрический профиль близкий к 50 кВ рентгеновскому излучению [26, 27]. Однако в настоящее время в реальной клинической практике данные типы аппликаторов не используются.

Повышение конформности облучения за счет оптимизации защитных элементов аппликатора представляют собой альтернативный вариант развития методики ЭВБТ. На данный момент описаны два способа достижения этой цели. Первый — увеличение числа лечебных каналов со стандартных 8 до 10–16 с их погружением в периферическую часть цилиндра из вольфрама на глубину от 1 до 3 миллиметров (Рис. 2д) [28]. Второй подход более сложен и представлен разработкой аппликатора с автоматически движущимся вольфрамовым защитным кожухом и окном для пропуска энергии [29]. Кожух приводится в движение посредством роботизированной руки с электроприводом и, по сути, представляет собой упрощенный вариант модулирующего коллиматора, а сама процедура получила название модулированной по интенсивности брахитерапии. Несмотря на очевидные дозиметрические преимущества online модуляции брахитерапевтического пучка, технические проблемы реализации этой методики не позволяют использовать ее в реальной клинической практике.

Перспективы развития методики КРБТ связаны с новым аппликатором к аппарату Axhant (Xoft (США)), имеющего боковое окно и возможность визуального контроля процесса облучения (Рис. 2е). Он разрабатывался для лечения пациентов в более удобном положении на спине независимо от локализации опухоли и сокращения продолжительности процедуры КРБТ до 2 минут. В настоящее время проводится рандомизированное исследование Whistle (NCT 04336202) по оценке возможности применения этого

аппликатора для КРБТ РПК в сочетании с ДЛТ. Первые результаты планируется получить в 2023 году. Современная методика ЭВБТ РПК была разработана канадской группой под руководством Te Young [11].

До 2009 года исследователи применяли визуально контролируруемую ЭВБТ, при которой положение аппликатора перед сеансом облучения определялось на планарных перпендикулярных снимках (С-дуга),

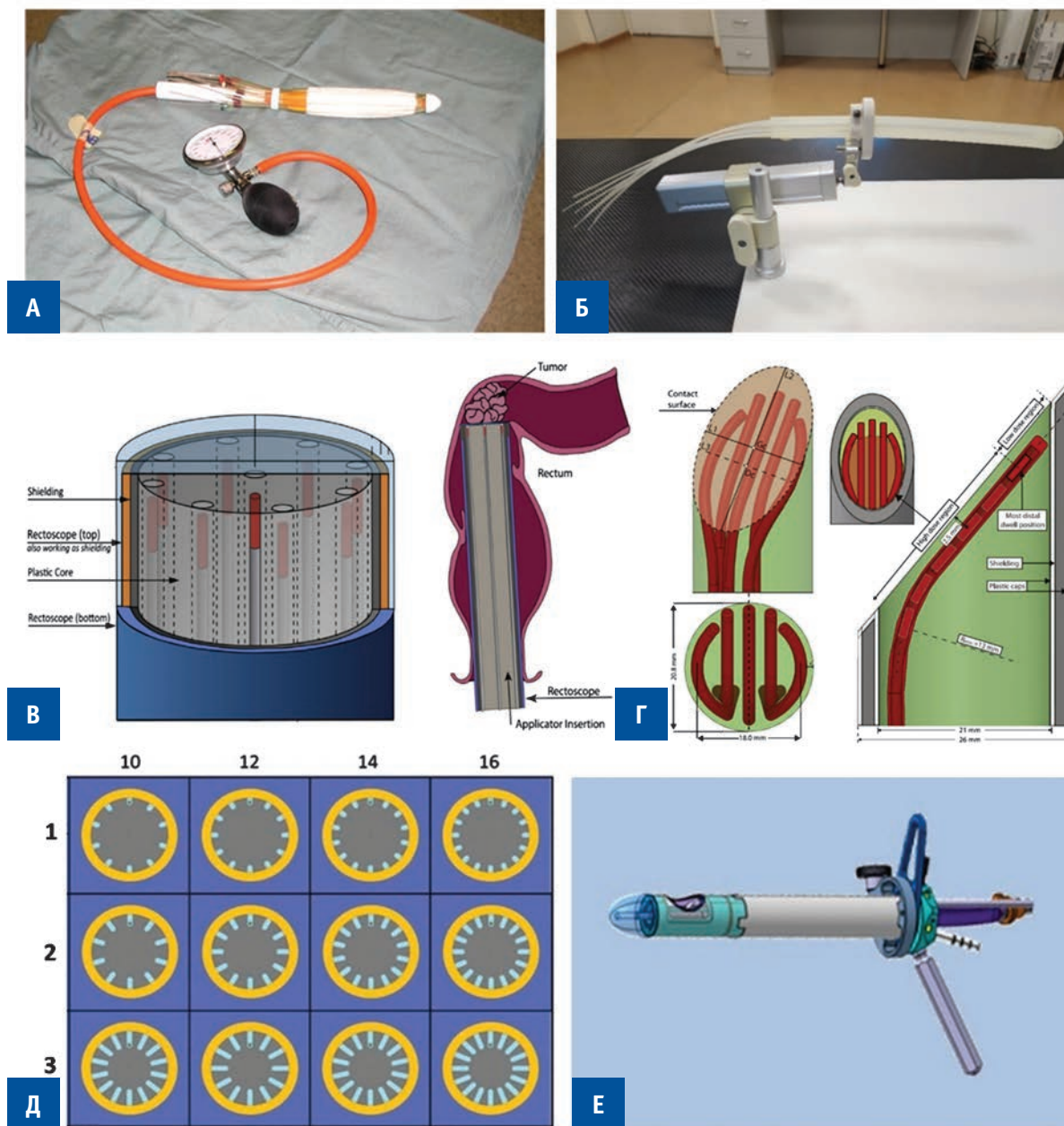


Рисунок 2. Аппликаторы для ЭВБТ и КРБТ РПК. А. первый многоканальный аппликатор Sagi Nova с устройством для раздувания центрального баллона; Б. современный силиконовый многоканальный аппликатор (Elekta) (Швеция)); В. перспективный аппликатор MAASTRO (Varian (США)) (1 вариант); Г. перспективный аппликатор MAASTRO (Varian (США)) (II вариант); Д. поперечный срез прототипов аппликаторов для ЭВБТ с различным числом лечебных каналов и глубины прохождения источника; Е. перспективный аппликатор для аппарата КРБТ Axxent (Xoft (США)).

Figure 2. Applicators for EHDR-BT and XRBT RCa. A. the first multi-channel applicator Sagi Nova with a device for inflating the central cylinder; Б. modern silicone multichannel applicator (Elekta) (Sweden)); В. perspective applicator MAASTRO (Varian (USA)) (1 version); Г. perspective applicator MAASTRO (Varian (USA)) (II version); Д. cross-section of prototypes of applicators for EHDR-BT with a different number of treatment channels and depth of passage of the source; Е. advanced applicator for the XRBT Axxent (Xoft (USA)).

а расчет плана лечения производился один раз. После 2009 года в практику вошла эндолюминальная адаптивная высокомоощностная брахитерапия на основе получаемых актуальных КТ-изображений и повторным расчетом дозиметрического плана в дни лечения. В данный момент такой вариант высокомоощностной брахитерапии является общепринятым стандартом.

Помимо Японии и Канады, использование ЭВБТ при РПК в начале 2000-х годов начато датской группой [30] и специалистами двух центров Великобритании: госпиталя маунт-Вернон [31] и онкологического центра в Клаттербридже [32]. Особое положение занимает иранский опыт лучевого лечения РПК [33]. В Иране был разработан способ подведения брахитерапевтического boost после ДЛТ источником низкой мощности дозы (^{137}Cs) при помощи автоматической системы Selectron (Elekta (Швеция)).

Радиобиологические основы брахитерапии рака прямой кишки

Частота достижения ПКО при подведении СОД в интервале 50,4–54 Гр составляет около 50%, из которых у 25% отмечается дальнейшее прогрессирование РПК в виде локального продолженного роста, а уровень полного патологического ответа (ППО) — 15% [34–36]. Appelt A., и соавт. описали радиобиологические модели зависимости величины дозы ионизирующего излучения и степени ответа аденокарциномы прямой кишки, выраженное в общепринятой пятибалльной шкале степени регресса опухоли по Mandard A. (tumor regression grade (TRG)) [37,38]. Была выявлена значимая прямая корреляция переменных в паре доза-ответ ($p = 0,002$). Величина дозы, гарантирующей достижение ППО (TRG₁) в 50% случаев ($D_{50, \text{TRG}1}$) составила 92,0 Гр (95% ДИ: 79,3–144,9 Гр) и выраженной (TRG₁₋₂) реакции ($D_{50, \text{TRG}1-2}$) — 72,1 Гр (95% ДИ: 65,3–94,0 Гр). Исходный размер опухоли и статус регионарных лимфатических узлов были определены в качестве независимых прогностических факторов. Позже исследователи подтвердили эти результаты на большем клиническом материале в недавнем систематическом обзоре неоперативного лечения РПК [39]. Были проанализированы результаты 15 исследований (в четырех использовался брахитерапевтический «boost») с минимальным сроком наблюдения не менее 2-х лет и всей необходимой информацией относительно дозиметрического планирования лучевого лечения. Расчет эквивалентных, относительно стандартного режима фракционирования, доз (EQD₂) осуществлялся исходя из значения $\alpha/\beta = 10$ Гр. Двухлетний уровень локального контроля варьировал от 12 до 72%, а значения EQD₂ — от 40,7 до более чем 160 Гр. Взаимосвязь доза-ответ в значительной

степени нивелировалась при СОД более 100 Гр и коррелировала со степенью местной распространенности болезни. EQD₂, обеспечивающая 50% местного контроля на протяжении минимум 2 лет, составляла 66 Гр для стадий T₁₋₂, для T₃₋₄ — 85 Гр.

Актуальным стандартом ДЛТ является модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), позволяющая обеспечивать относительно безопасно локальную эскалацию дозы при облучении опухолей различных локализаций. Достижение СОД свыше 60 Гр на область опухоли прямой кишки при помощи IMRT не представляет технических сложностей, однако часто не позволяет осуществить лечение в пределах установленных лимитов для нормальных тканей. Риск поздних осложнений $G \geq 2$, в первую очередь прямокишечного кровотечения, повышается пропорционально объему прямой кишки, получающему СОД ≥ 60 Гр [40]. Согласно рекомендациям QUANTEC, с целью снижения частоты прямокишечной токсичности $G \geq 2$ менее 15%, объем прямой кишки, к которому подводится 65 и 70 Гр должен быть менее 25% и 20%, соответственно.

Использование брахитерапии в лечении РПК основывается на представлениях о роли объема облучаемых тканей, являющегося важной детерминантой ее радиоустойчивости. При этом чувствительность ткани к облучению в расчете на единицу объема не меняется. Withers H.R., и соавт. в 1988 году впервые высказали предположение, согласно которому радиоустойчивость ткани определяется присутствием в ней функционально-структурных субъединиц, рассматривающихся в качестве своего рода стволовых элементов, а клинические последствия облучения зависят от их расположения в органе [41]. При параллельном расположении субъединицы функционируют независимо, поэтому клинический эффект облучения появляется только в том случае, когда количества активных стволовых элементов оказывается слишком мало, чтобы обеспечить восстановление функции. К такому типу относится большинство паренхиматозных органов (печень, почки, легкие) и при их облучении объем, получающий очень высокую дозу (горячие точки), не столь критичен. Прямая кишка относится к типичным органам с последовательным или тубулярным принципом расположения функционально-структурных субъединиц, при котором повреждение даже небольшого их числа приводит к развитию побочных эффектов. В таких органах риск осложнений сильно зависит от присутствия горячих точек, в то время как распределение дозы по органу играет меньшую роль. Способность выживших после облучения колоногенных клеток к миграции играет важную роль в понимании радиобиологического смысла брахитерапии РПК [42]. Эпителиальная ткань (слизистая прямой кишки)

Таблица 1. Технические параметры и режимы фракционирования рентгеновской и высокодозной брахитерапии рака прямой кишки**Table 1.** Technical parameters and modes of fractionation of X-ray and high-dose rate brachytherapy of rectal cancer

Показатель	КРБТ	ЭВБТ
Источник	рентгеновская трубка (micronode™)	¹⁹² Ir
Вид энергии	тормозное рентгеновское излучение	гамма-излучение
Мощность дозы	до 20 Гр/мин	более 12 Гр/час
ФПР	3–4 см	0,4–0,9 (с баллоном) см
Режимы	монотерапия/сочетание с ДЛТ	монотерапия/сочетание с ДЛТ
Род	15–30 Гр	5–10 Гр
Число фракций	2–4 (3)	2–4 (3)

характеризуется повышенной способностью колоногенных клеток к пространственному перемещению. Этот эффект присущ всем тканям с последовательным или тубулярным типом структурно-функциональной организации. Клинически это проявляется резким увеличением толерантности по мере снижения размера облучаемого объема.

Rapillion-техника брахитерапии ассоциирована с двумя особыми физическими характеристиками, существенно отличающими ее от других вариантов лучевого лечения. Использование рентгеновского излучения низкой энергии (50 kV) означает экстремально резкий градиент падения дозы вглубь тканей относительно ее величины на поверхности: 0,5 см — 60%, 1 см — 40% и 2 см — 15% (то есть около 10% на 1 мм). Кроме того, подведение большой разовой очаговой дозы, существенно отличающейся от обычной стандартной ДЛТ, определяет радиобиологические особенности этого метода [43]. В отличие от ЭВБТ при КРБТ доза предписывается на площадь облучаемой поверхности, а не на общепринятый объем (клинический или планируемый объем облучения), что определяет высокую неоднородность ее распределения относительно подлежащих слоев стенки прямой кишки [44]. Все это является безусловным плюсом с точки зрения снижения дозой нагрузки на нормальные ткани, однако повышает риски оставления живых колоногенных опухолевых клеток, являющихся причиной локальной постлучевой прогрессии. Поэтому стандартным подходом, начиная с категории T₂, является сочетание КРБТ с ДЛТ [9]. Высокий риск оккультного вовлечения регионарных лимфатических узлов также указывает на целесообразность сочетанного облучения.

ФПР при ЭВБТ равняется 0,4–0,8 см, что в соответствии с законом обратных квадратов, определяет не столь резкий градиент падения дозы. Это позволяет достигать высоких значений поглощенной энергии в большем объеме тканей по сравнению с КРБТ. Таким образом, основной целью сочетания ДЛТ и высокодозной брахитерапии у больных РПК является необходимость лучевого воздействия на зоны регионарного лимфооттока.

Технологические аспекты брахитерапии рака прямой кишки

Оба варианта брахитерапии РПК, как правило, выполняются без анестезии и включают возможность амбулаторного лечения. Проведение КРБТ может осуществляться в положении на боку, коленно-локтевой позе или литотомической позиции, выбор которой зависит от локализации опухоли. Равноудаленный параллельный ход лечебных каналов аппликатора при ЭВБТ позволяет проводить лечение в более удобном для пациента положении на спине (литотомической позиции).

Большим преимуществом КРБТ является отсутствие высоких требований к радиационной безопасности, что дает возможность облучения больных в условиях большого числа подготовленных помещений, а не только в специализированных брахитерапевтических операционных (каньонах), необходимых для работы с источниками высокой мощности дозы.

Сравнительная характеристика технических параметров и режимов фракционирования КРБТ и ЭВБТ представлена в таблице 1.

Обеспечение точности подведения дозы к мишени при КРБТ и ЭВАБ РПК принципиально отличаются. Последние поколения аппаратов для контактной брахитерапии Rapillon 50 и Rapillon+ обладают возможностью визуального контроля положения апертуры аппликатора относительно облучаемого участка стенки кишки не только в момент его установки, но и на протяжении всего сеанса лечения. Это достигается за счет наличия встроенной миниатюрной видеокамеры. При ЭВБТ точное пространственное позиционирование эндоректального аппликатора относительно опухоли достигается посредством предварительной установки рентгено-контрастных маркеров (эндоклипс) (Рис. 3).

Характеристики тубуса-аппликатора для КРБТ (его длина, диаметр и торцевое расположение апертуры) ограничивают возможность применения этой методики. Этот вариант брахитерапии не проводится пациентам с большими (более 3 см в наибольшем измерении) образованиями. Локализация опухоли вне пределов, необходимых для обеспечения близкого

и максимально параллельного контакта апертуры аппликатора с поверхностью опухоли прямой кишки, (нижняя граница — проксимальный край анального канала, верхняя — 10 см от анокутанной линии) также являются противопоказанием к КРБТ. Боковое расположение лечебных каналов и большая длина аппликатора для ЭВБТ (270 см) позволяют оказывать лечебное воздействие на опухоли не только большего размера, но и фактически на всем протяжении прямой кишки от анокутанной линии до ректосигмоидного отдела.

Дополнительным ограничением КРБТ является необходимость привлечения эндоскописта для

проведения ригидной проктоскопии или обучение этой технике радиационного онколога. Введение гибкого аппликатора при ЭВБТ относительно небольшого диаметра (2 см) переносится пациентом более комфортно по сравнению с жестким тубусом (3 см) при КРБТ и не требует специальных эндоскопических навыков.

ЭВБТ РПК также имеет экономические преимущества. Как уже отмечалось выше, клиническое применение современных аппаратов для КРБТ ограничивается РПК и интраоперационной лучевой терапии у больных раком молочной железы (в случае Papillon+). Наибольшее распространение эта технология

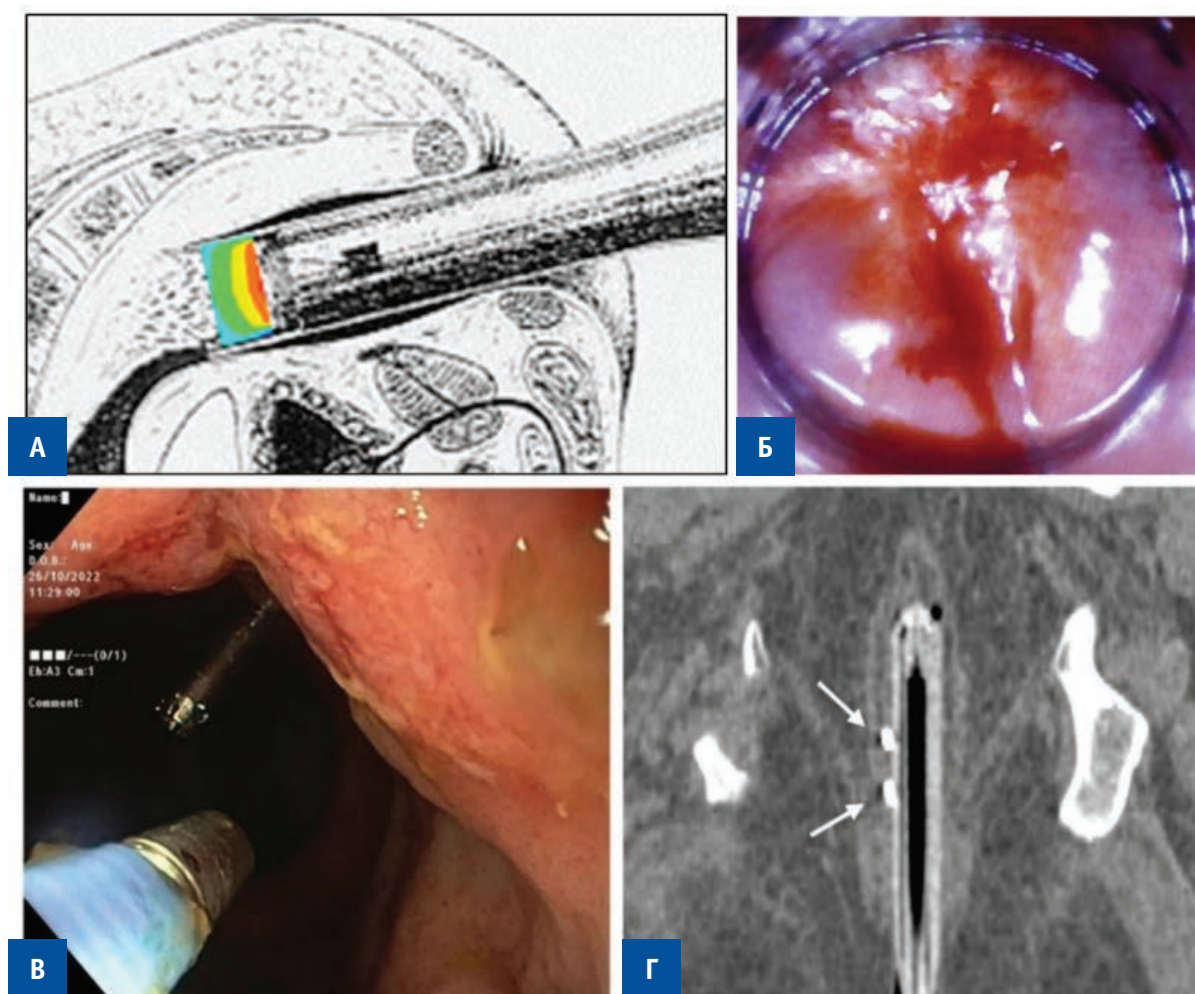


Рисунок 3. Способы контроля положения мишени при брахитерапии РПК: А. введенный в прямую кишку тубус Papillon 50; Б. вид облучаемого участка во время сеанса КРБТ; В. эндоскопическая установка рентгено-контрастных маркеров по краям опухоли (гемостатические эндоклипсы); Г. рентгено-контрастные маркеры (отмечены стрелкой), определяющие дистальную и проксимальную границы опухоли относительно поверхности введенного аппликатора (корональный скан КТ).

Figure 3. Methods of image-guided position of the target during RCa brachytherapy: А. Papillon 50 tube inserted into the rectum; Б. the type of irradiated area during the XRBT; В. endoscopic installation of X-ray contrast markers along the edges of the tumor (hemostatic endoclips); Г. X-ray contrast markers (marked with an arrow) that determine the distal and proximal boundaries of the tumor relative to the surface of the injected applicator (coronal CT scan).

получила в Европе, в которой по состоянию на 2018 г. зарегистрировано 11 центров, обладающих опытом КРБТ РПК и необходимым оборудованием [9]. Возможности брахитерапевтических комплексов на основе источника высокой мощности дозы (^{60}Co , ^{192}Ir) значительно шире, так как планирующая компьютерная система и аппаратная часть позволяют проводить облучение при большом числе новообразований, а спектр доступных для лечения локализаций определяется лишь наличием соответствующих аппликаторов.

Показания к брахитерапии рака прямой кишки

В 2022 году представлены обновленные рекомендации GEC-ESTRO ACROP по проведению КРБТ РПК, включающие, помимо прочего, критерии отбора пациентов [5]. Необходимо отметить, что этот документ разрабатывался исходя из представлений о преимущественном использовании брахитерапии, как этапа органосохраняющего лечения РПК. Принципиальная схожесть различных технологий брахитерапии РПК, независимо от источника излучения, анализ опубликованного ранее опыта, а также рекомендации ведущих онкологических и радиотерапевтических ассоциаций, в том числе Минздрава России (2022), позволяют определить клинические ситуации, при которых оправдано использование ЭВБ [2,5,45–49]:

А. Операбельные больные

1. Компонент неoadъювантного лучевого/химиолучевого лечения
2. Компонент органосохраняющего лечения (стратегия Watch-and-Wait)

Б. Неоперабельные больные (нерезектабельные, функционально неоперабельные, отказ пациента от хирургического лечения)

1. Компонент органосохраняющего безальтернативного лечения
2. Компонент паллиативного лечения.

Согласно положениям отечественных клинических рекомендаций (2022), пациентам с локализованным ($T_{1-2}N_0M_0$ или $T_{3-4}N_0M_0$) РПК ниже- и среднеампулярного отделов в медицинских организациях, имеющих опыт проведения НОЛ, рекомендуется рассматривать возможность проведения курса ХЛТ с дальнейшим наблюдением в случае достижения полного клинического ответа (ПКО) [2]. При этом возможность использования брахитерапии, как этапа сочетанной лучевой терапии в клинических рекомендациях не оговаривается, что может быть связано с отсутствием отечественного опыта ее применения.

Неoadъювантная ХЛТ — общепризнанный стандарт у больных с низкорасположенным ранним и местно-распространенным РПК. В соответствии

с клиническими рекомендациями МЗ РФ (2022), с целью улучшения показателей локального контроля, показано проведение предоперационной лучевой или ХЛТ следующим категориям больных РПК [2]:

- $T_{1-2}N_0M_0$ рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки;
- $T_{2-4}N_0M_0$ рак нижеампулярного отдела прямой кишки;
- $T_{3-4}N_0M_0$ рак среднеампулярного отдела прямой кишки;
- $T_{1-2}N_0M_0$ или $T_{3-4}N_0M_0$ рак верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Применение брахитерапевтического boost в рамках лучевого лечения при планировании последующего радикального хирургического вмешательства, на первый взгляд, может казаться чрезмерным. Однако такой подход позволяет не только добиться ППО у большей части больных, но и значительно повысить процент выполнения сфинктер-сохраняющих операций.

Степень локо-регионарной распространенности процесса — важный критерий отбора больных РПК для различных стратегий эскалационного облучения в рамках стратегии «Watch-and-Wait». В рекомендациях GEC-ESTRO ACROP (2022) определен оптимальный интервал клинических стадий РПК для КРБТ: $T_{1-2}N_0M_0$ или $T_{3-4}N_0M_0$ (консенсус большинства) или T_{3b} или N_1 (ограниченный консенсус) с хорошим ответом после ДЛТ (единогласный консенсус) [5].

Необходимость дополнительного локального воздействия при начальных (pT_1) новообразованиях прямой кишки низкого риска вызывает сомнение. В отечественных рекомендациях после удаления таких новообразований показано динамическое наблюдение. У больных РПК со стадией pT_1 группы высокого риска показано проведение тотальной мезоректумэктомии, что делает этих пациентов потенциальными кандидатами для НОЛ, в том числе, с применением брахитерапии [2]. В настоящее время выделяют факторы неблагоприятного прогноза после трансанального иссечения:

- стадия $\geq pT_{1sm3}$;
 - положительный край резекции (≥ 1 мм);
 - сосудистая или перинеуральная инвазия;
 - низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома;
 - перстневидноклеточный рак;
 - степень почкования опухоли (tumor budding) 2–3.
- Наличие любого из вышеперечисленных факторов позволяет отнести пациента к группе неблагоприятного прогноза. Следует отметить значительный риск возникновения локальных рецидивов у больных из группы неблагоприятного прогноза даже при небольших опухолях прямой кишки.

Опыт использования ЭВБТ РПК позволяет говорить о возможности ее проведения в рамках НОЛ у больных с локальным распространением процесса до стадии T_{3b} , при большем распространении допустимо применение брахитерапевтического boost в рамках неoadьювантного или паллиативного лучевого лечения [50,51]. Вместе с тем, у пациентов с хорошим ответом на индукционную ДЛТ возможность проведения НОЛ с использованием брахитерапии может рассматриваться у больных с T_{3c-d} или даже T_4 стадией заболевания.

Вопрос об эффективности брахитерапевтического лечения РПК лежит в одной плоскости с вопросом о влиянии исходного объема опухоли на вероятность достижения ПКО. По данным метаанализа Chadi S.A., и соавт. риск локального продолженного роста (ЛПР) напрямую зависит от распространенности первичной опухоли и составляет приблизительно: 20% при T_2 , 30% при T_3 и 40% — T_4 [36]. Jankowski M., и соавт. осуществили анализ результатов двух проспективных исследований (NCT01863862, NCT04095468) ($n = 490$), направленных на определение прогностических факторов лучевой/химиолучевой терапии РПК [52]. Короткий курс гипофракционной лучевой терапии в монорежиме, в сочетании с последовательной химиотерапией или пролонгированной ХЛТ получили 40,6%, 40,2% и 19,2% пациентов, соответственно. Средний интервал от начала облучения до первой оценки результатов лечения составил 10,2–13,2 недели. У 73 пациентов отмечен ПКО, из которых у 71 пациента проводилось динамическое наблюдение (медиана наблюдения — 24 месяца). Локальное прогрессирование наблюдалось в 26,8% случаев. Вероятность достижения ПКО была отчетливо связана со степенью местной распространенности процесса: для РПК стадии $T_{1-2}N_0$ — 39,0%, T_3 (МРФ-) или T_2N+ — 16,8% и высокого риска (T_4 или МРФ+) — 5,4%. При многофакторном анализе объем опухоли (наибольшая протяженность и степень вовлечения окружности кишки) и N-статус были значимыми предикторами достижения ПКО. При циркулярном поражении или длине образования ≥ 7 см ($n = 184$) частота ПКО составил всего 2,7%. Ни один из 27 пациентов с опухолью объемом более 120 см³ не достиг ПКО. Степень вовлеченности стенки прямой кишки также может использоваться в качестве критерия отбора пациентов при планировании брахитерапии. В проводимом рандомизированном исследовании HERBERT-II (NL 7795) ЭВБТ РПК считается оправданной, если опухолевый процесс затрагивает не более 2/3 ее окружности.

Существенное значение при планировании органосохраняющего лечения РПК играет статус регионарных лимфатических узлов. В исследовании

Habr-Gama A., и соавт. представлены результаты ретроспективного сравнительного анализа ХЛТ 335 пациентов, разделенный на две группы: I — 117 человек с признаками поражения регионарных лимфатических узлов (cN +), II — 218 пациентов со стадией cN₀ [53]. Схема лечения подразумевала подведение на область опухоли СОД 50,4–54 Гр с облучением путей регионарного лимфоколлектора до СОД 45 Гр. Продemonстрировано отсутствие значимого влияния вовлеченности в процесс регионарных лимфатических узлов на показатели безметастатической ($p = 0,49$) и канцерспецифической выживаемости ($p = 0,99$), а также выживаемости без необходимости проведения спасительных оперативных вмешательств ($p = 0,2$) на протяжении пяти лет наблюдения. У пациентов II группы (cN₀) установлено недостоверное повышение частоты ПКО (61,9% против 53,0% ($p = 0,13$)), что может быть объяснено меньшим объемом первичной опухоли (38,8 мм против 41,9 мм ($p = 0,04$)). Показатели 5-летней безметастатической, канцерспецифической и безоперационной выживаемости пациентов, достигших ПКО, также значимо не различались. Ограничениями данной работы является ее ретроспективный характер и относительно небольшое число наблюдений.

В настоящее время возможности НОЛ с использованием различных вариантов брахитерапии ограничиваются категорией N₁, то есть до 3-х клинически поражённых регионарных лимфатических узлов [5]. Неоадьювантное или паллиативное облучение дает основание применять ЭВБТ при большем объеме вовлечения регионарного тазового лимфоколлектора — N₂.

Показания к проведению брахитерапии РПК во многом зависят от морфологических характеристик опухоли. Эксперты GEC-ESTRO ACROR (2022) указывают на различную целесообразность НОЛ РПК у больных с различной степенью дифференцировки аденокарциномы прямой кишки: хорошо/умеренно дифференцированная опухоль (G₁/G₂) (единогласный консенсус), плохо/недифференцированная опухоль (G₃/G₄) (минимальный консенсус) [5]. Применение сочетания ЭВБТ и ДЛТ у операбельных больных более перспективно у пациентов, с высокодифференцированными опухолями прямой кишки (G₁/G₂). Низкая степень дифференцировки (G₃/G₄) определяет исключительно неoadьювантный характер сочетанной ХЛТ и допускает ее самостоятельное использование только у неоперабельных больных или при отказе от радикального хирургического вмешательства.

Влияние гистологического типа РПК на эффективность лучевой/ХЛТ хорошо известно. Около 10% образований имеет муцинозный характер, который

определяется не только гистологически, но и имеет характерную МР-картину. В метаанализе McCawley N., и соавт. было показано, что муцинозный вариант аденокарциномы прямой кишки плохо отвечает на неоадьювантную ХЛТ и является независимым предиктором снижения онкологических результатов лечения в целом [54]. Это справедливо и для других, более редких гистологических видов РПК, выявление которых автоматически относит пациента к категории G₃, а в отдельных случаях — G₄: рак с диффузным типом роста, перстневидноклеточный рак, медуллярный рак и рак с саркоматоидным компонентом [2]. Таким образом, вариантная гистология РПК, свидетельствует о существенном риске низкой эффективности НОЛ и ограничивает возможности применения данного подхода.

Противопоказания к брахитерапии рака прямой кишки

Противопоказания к применению брахитерапии РПК условно можно разделить на локальные и общие (не отличаются от общих противопоказаний при стандартной лучевой/ХЛТ).

Локальные противопоказания обусловлены характером опухолевого процесса и/или статусом прямой кишки:

- неблагоприятные гистологические варианты РПК (относительное противопоказание при отказе от хирургического лечения и неоперабельном статусе пациента);
- наличие отдаленных метастазов;
- активные воспалительные изменения стенки прямой кишки в области планируемого облучения;
- передняя локализация опухоли после трансанальной хирургии у женщин (более высокий риск формирования фистулы);
- наличие субкомпенсированного опухолевого стеноза;
- рецидивирующие опухолевые кишечные кровотечения;
- предшествующее лучевое лечение в области малого таза в дозах и объемах, не гарантирующих безопасность настоящего лечения.

К относительным противопоказаниям можно отнести нежелание пациента находится под тщательным динамическим наблюдением и невозможность выполнения МРТ. Следует отметить, что у пожилых пациентов МРТ может быть заменено КТ или эндоректальным УЗИ [5].

Режимы фракционирования брахитерапии рака прямой кишки

Общепризнанным подходом к брахитерапии РПК является ее сочетание с ДЛТ. При этом дистанционный

этап реализуется в первую очередь и преследует две основные цели:

- воздействие на клинически пораженные регионарные лимфатические узлы и оккультные микрометастазы в границах регионарного тазового лимфоколлектора;
- индукция первичного регресса опухоли, позволяющая определить целесообразность и эффективность последующего брахитерапевтического boost и осуществить его подведение с уменьшением объема облученных нормальных тканей [55].

Планирование брахитерапевтического этапа лечения РПК начинается с выбора оптимального времени его начала после окончания ДЛТ. При определении этого параметра важно учитывать три фактора:

- достижение по возможности максимальной степени первичного ответа, что особенно важно при больших образованиях, делающее брахитерапию технически более простой и позволяющее снизить дозную нагрузку на здоровые ткани;
- чрезмерный перерыв между этапами может способствовать репопуляции опухолевых клеток, лежащий в основе снижения эффективности лечения;
- пациенту может потребоваться время на купирование острых лучевых реакций со стороны нижних отделов ЖКТ после окончания дистанционного этапа лечения.

В настоящее время наиболее стандартизована процедура лучевого лечения с включением в лечебный протокол КРБТ [5]. В таблице 2 представлены рекомендуемые режимы фракционирования КРБТ в зависимости от клинической ситуации.

Рентгеновская брахитерапия РПК подразумевает использование 2–4 фракций контактного облучения с величиной РОД от 15 до 30 Гр (Табл. 2). Наиболее распространенным вариантом ЭВБТ является подведение от 5 до 10 Гр в виде трех последовательных еженедельных фракций [50]. Эскалация РОД свыше 10 Гр допустима в случае проведения ЭВБТ в режиме монотерапии [6]. Особенности физических параметров используемых излучений при сравниваемых вариантах брахитерапии РПК определяют эквивалентность радиобиологических эффектов от подводимых доз, несмотря на различие их абсолютных величин.

Эффективность брахитерапии рака прямой кишки

На данный момент отсутствуют результаты рандомизированных исследований прямого сравнения эффективности и безопасности КРБТ и ЭВБТ у больных РПК.

Первая значимая работа, описывающая возможности КРБТ РПК — опубликованный в 1990 году анализ тридцатилетнего опыта группы, возглавляемой

Таблица 2. Рекомендации по режимам подведения дозы при контактной рентгеновской брахитерапии рака прямой кишки**Table 2.** Recommendations for dose regimens for contact X-ray brachytherapy of rectal cancer

Вид лечения	Стадия	Дозы и режим фракционирования	Примечание
первичное лучевое лечение	после трансанальной эксцизии T ₁ низкий риск	предпочтительно 40–60 Гр за 2 фракции приемлемо 50 Гр за 3 фракции (20 Гр / 15 Гр / 15 Гр)	
	после трансанальной эксцизии T ₁ высокий риск	предпочтительно 40–60 Гр за 2 фракции (полное удаление) 90 Гр за 3 фракции (резидуальная опухоль)	+ ДЛТ 45–50 Гр / 25 фракций + капецитабин или 25 Гр / 5 фракций (сопутствующая патология)
	T ₁ N ₀	110 Гр за 4 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр / 20 Гр)	при плохом ответе после 3 фракции операбельные пациенты должны подвергаться хирургическому лечению Неоперабельные пациенты после 3 фракций получают ДЛТ 45–50 Гр / 25 фракций + капецитабин или 25 Гр / 5 фракций (сопутствующая патология)
	T ₂₋₃ N ₀₋₁ (операбельные)	предпочтительно 90 Гр за 3 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр), приемлемо 85 Гр за 3 фракции (30 Гр / 30 Гр / 25 Гр), 110 Гр за 4 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр / 20 Гр)	+ ДЛТ 45–50 Гр / 25 фракций + капецитабин или 25 Гр / 5 фракций (сопутствующая патология)
	T ₄ или любые N ₂ (неоперабельные или паллиатив)		
повторное лучевое лечение	любая	90 Гр за 3 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр) 110 Гр за 4 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр / 20 Гр)	с учетом ранее подведенной дозы

профессором Papillon J. [56]. Он включал данные 310 больных РПК (T₁N₀), подвергнутых консервативному лечению при помощи рентгеновской брахитерапии в режиме монотерапии, начиная с 1960 года. Исследователями был получен близкий к 90% продолжительный локальный контроль над опухолевым процессом без существенных осложнений и высоким функциональным статусом сохраненной прямой кишки. Эти обнадеживающие результаты заложили основу для первого рандомизированного исследования R96-02, включающего пациентов с более распространенными формами заболевания: опухоли нижней трети прямой кишки стадий T₂ и T_{3a-b}N₀ [19]. Целью данного исследования явилась оценка эффективности сочетания ДЛТ и КРБТ в качестве неоадъювантного лечения. 88 пациентов были рандомизированы на две группы: стандартная ДЛТ (СОД 39 Гр за 13 фракций) и сочетанная лучевая терапия (ДЛТ до СОД 39 Гр + КРБТ до СОД 85 Гр за три фракции). Было продемонстрировано значительное повышение частоты достижения ПКО (2% против 24%), а также полного патологического и близкого к полному патологическому ответу (34% против 57%) в случае сочетанного лечения. Подведение дополнительной дозы на грузки посредством КРБТ существенно увеличивало вероятность реализации сфинктеросохраняющего варианта оперативного вмешательства (44% против 76%; $p = 0,004$). При медиане наблюдения в 35 месяцев не отмечено различий по показателю двухлетней общей выживаемости, частоте локально-рецидива и значимых осложнений.

Sun Myint A., и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения 200 пациентов, которым после индукционной ДЛТ проводилась КРБТ (три фракции по 30 Гр с двухнедельным межфракционным интервалом) на область остаточных опухолевых масс [57]. Все больные в этом исследовании имели противопоказания к радикальному хирургическому вмешательству или отказались от него. Первоначальная оценка ответа осуществлялась через 6–8 недель после курса КРБТ. ПКО определен у 144 (72%) больных, из которых у 124 (62%) пациентов он сохранялся на протяжении длительного времени. При медиане наблюдения 2,7 года 79% пациентов были живы и имели безколостомический статус.

Многоцентровое проспективное исследование, проводимое во Франции, включало больных РПК (cT₂₋₃N₀₋₁) с максимальными размерами первичной опухоли не превышающими пять сантиметров [58]. Всем пациентам ($n = 77$) было запланировано НОЛ в виде комбинации КРБТ и ДЛТ: для опухолей размером менее 3,5 см КРБТ (до трех фракций по 30–35 Гр с двухнедельным межфракционным интервалом) выполнялась в качестве первого этапа, для более крупных образований первоначально осуществлялась ДЛТ. При первичной оценке ответа на 14-й неделе 71 (95%) пациент достиг ПКО ($n = 31$) или близко-го к полному клиническому ответу ($n = 40$). Многие больные, исходно имеющие близкий к полному, клинический ответ при дальнейшем наблюдении достигли ПКО. При этом 64 (86,4%) наблюдаемых достигли ПКО через шесть месяцев после начала лечения.

Локальный проложенный рост наблюдался у 7 (10%) из 71 пациента с ПКО или близким к полному клиническому ответу. В итоге, 64 (86,4%) пациента были живы и не имели объективных признаков заболевания на момент проведения анализа.

Рандомизированное исследование OPERA III фазы было начато в 2015 году и включало 141 пациента РПК $cT_{2-3}N_{0-1}$ диаметром опухоли до 5 см и вовлечением не более 50% окружности кишки [59]. Все пациенты получали ДЛТ на область малого таза до СОД 45 Гр на фоне радиосенсибилизирующей химиотерапии (капецитабин). В контрольной группе подведение boost на область опухоли осуществлялось в виде дополнительных фракций ДЛТ (СОД 9 Гр), в экспериментальной — трех фракций КРБТ по 30 Гр. Основной конечной точкой исследования была оценка 3-летней выживаемости без радикального оперативного вмешательства. Предварительные результаты показали, что сочетание ДЛТ и КРБТ обеспечивало сохранение прямой кишки на уровне 81% против 60% в контрольной группе ($p = 0,005$), а при небольших образованиях (менее 3 см) — 91% против 65%. Функциональные результаты лечения были схожими: нарушения, оцениваемые как эквивалент синдрома низкой передней резекции менее 30 баллов определены в контрольной и экспериментальных группах в 80% и 83% случаев, соответственно.

Клинический опыт применения ЭВБТ РПК включает использование этой технологии как в режиме монотерапии, так и сочетании с ДЛТ [60]. Возможности монотерапевтического подхода изучены в ряде ранних работ, посвященных предоперационному облучению [23,24]. В настоящее время применение ЭВБТ при РПК практически всегда подразумевает ее имплементацию в общий протокол с лучевой/химиолучевой терапией.

В датском проспективном регистрационном исследовании пациенты, имеющие низкий РПК (cT_{2-3}), лечились при помощи сочетания ДЛТ (СОД 60 Гр на область первичной опухоли и 50 Гр на область прямой кишки и путей регионарного лимфооттока) и ЭВБТ (одна фракция в 5 Гр на область первичной опухоли в течение последней недели лечения) [61]. Биопсии проводились каждые две недели, с окончательной оценкой ответа через шесть недель после окончания лечения. Всего в исследование был включен 51 пациент, из которых 40 (78%) достигли ПКО. Показатель местного локального продолженного роста через один год составил 15,5%, через два — 25,9% (среднее время регистрации локального продолженного роста — 10,4 месяцев). При дальнейшем наблюдении уровень 5-летнего местного роста вырос до 31% [62]. Эффективность и безопасность дальнейшей эскалации дозы у больных РПК с помощью ЭВБТ была

опробована канадской группой в другом проспективном регистрационном исследовании ($n = 92$) [63]. В отличие от датского подхода, при котором ЭВБТ проводилась в течение заключительной недели курса ДЛТ, схема лечения подразумевала подведение брахитерапевтического boost через 3–4 недели после завершения ДЛТ. Это позволило осуществлять дополнительное лучевое лечение после достижения первичного регресса опухоли (уменьшенный объем облучения, реализуемый в рамках адаптивной ЭВБТ под контролем МРТ) и разрешения проявлений острого проктита. Лечебный протокол подразумевал сочетание ДЛТ (СОД 40 Гр за 16 фракций) с последующей ЭВБТ (СОД 30 Гр за три фракции с недельным межфракционным интервалом). Через восемь недель после лечения ПКО был достигнут в 86,2% с последующим 13,6%-уровнем локального продолженного роста при медиане наблюдения 1,9 года [64]. Двухлетний локальный контроль составил 71,5%.

В исследовании I фазы HERBERT были включены пожилые пациенты (медиана возраста 83 года) с гистологически верифицированной аденокарциномой прямой кишки, стадией заболевания $cT_{2-4}N_{0-1}M_{0-1}$, имеющие противопоказания или отказ от хирургического вмешательства. Они получали лечение в виде ДЛТ (13 фракций по 3 Гр) с последующей ЭВБТ (3 фракции по 5–8 Гр, с подведением 100% изодозы на глубину 20 мм от поверхности аппликатора [65,66]. Для снижения рисков постлучевого стеноза в исследование не включались больные с опухолевым поражением, вовлекающем более чем на 2/3 окружности прямой кишки. Дополнительными критериями исключения были: предшествующая лучевая терапия области таза, химиотерапия или хирургия рака прямой кишки, ожидаемая продолжительность жизни менее шести месяцев и невозможность пройти ректоскопию. Существенный опухолевый регресс наблюдался у 29 (87,9%) из 33 пациентов, тогда как ПКО определен у 60% больных. Однолетняя выживаемость без признаков локального продолженного роста составляла 64%, а однолетняя общая выживаемость — 82% [65]. Объем первичного опухолевого поражения имел сильную связь с вероятностью достижения ПКО (отношение рисков 1,15; $p = 0,005$). Авторы пришли к выводу, что брахитерапевтический boost позволяет достигнуть хороших показателей локального контроля над опухолевым процессом. Результаты HERBERT-I легли в основу представлений о величине максимально переносимой дозе ЭВБТ на уровне 7 Гр за фракцию, что было учтено при разработке протокола последующего исследования III фазы — HERBERT-II.

Продолжается дальнейшая оценка эффективности и безопасности локальной эскалации дозы в рамках

Таблица 3. Рандомизированные исследования, посвященные НОЛ РПК
Table 3. Randomized trials on non operative treatment of rectal cancer

Исследование	Дизайн (фаза)	n	Вид БТ	Режим ДЛТ	Режим boost		ПКО или ППО	**БОВ
OPRA [67] 2022	II	324	—	45 Гр за 25 фракций	5–9 Гр ДЛТ		74% (ПКО)	59%
OPERA [59] 2022	III	148	КРБТ	45 Гр за 25 фракций	контроль	5–9 Гр ДЛТ	61% (ПКО)	59%
					исследуемый режим	90 Гр за 3 *фракции	90% (ПКО)	80% (3 года)
HERBERT [65] 2017	I	38	ЭВБТ	39 Гр за 13 фракций	15–24 Гр за 3 *фракции		61% (ППО)	—
MORPHEUS [11] 2022	II/III	40	ЭВБТ	45 Гр за 25 фракций	контроль	5–9 Гр ДЛТ	50% (ПКО)	38,6% (3 года)
					исследуемый режим	30 Гр за 3 *фракции	90% (ПКО)	76,6% (3 года)

Примечание: *режим фракционирования подразумевал подведение одной фракции брахитерапии в неделю; ** БОВ — безоперационная выживаемость

НОЛ РПК для определения оптимального режима фракционирования ЭВБТ. В этой связи особое внимание заслуживают результаты наиболее современного многоцентрового рандомизированного исследования II/III фазы — MORPHEUS (NCT03051464) [11]. Дизайн этого исследования подразумевал дистанционное подведение на область таза СОД 45 Гр за 25 фракций с одновременным приемом 5-ФУ/ капецитабина и последующей рандомизацией пациентов на две группы: контрольная группа — подведение дополнительной дозы ДЛТ на область первичной опухоли до СОД 9 Гр за 5 фракций ДЛТ, экспериментальная — дополнительное подведение трех еженедельных адаптивных ЭВБТ с визуальным контролем до СОД 30 Гр. Было включено 40 операбельных пациентов с ниже-среднеампулярным РПК (cT_{2-3ab}N₀M₀). Предварительные результаты, опубликованные в 2022 году, свидетельствуют о достижении 50%-уровня ПКО в контрольной группе и 90% — в экспериментальной. При медиане наблюдения равной 2,2 года показатель двухлетней выживаемости без радикального оперативного вмешательства составил 40,5% (95% ДИ: 17,4–63,6%) в группе дополнительной ДЛТ и 85,1% (95% ДИ: 66,0–100%) — в группе ЭВБТ ($p = 0,001$).

Сводные результаты основных рандомизированных исследований, посвященных эскалационному облучению в рамках НОЛ РПК, представлены в таблице 3. Таким образом, ЭВБТ является более доступным по сравнению КРБТ, а для России единственным, методом подведения дополнительной дозой нагрузки на область первичной опухоли с целью повышения эффективности НОЛ или неoadъювантного облучения у больных РПК. С улучшением техники процедуры ЭВБТ и окончательного уточнения оптимальных режимов фракционирования на основе новых данных проводимых и перспективных рандомизированных исследований (MORPHEUS и др.) брахитерапия обещает стать методом, который получит широкое клиническое применение. Следует также помнить, что

эффективность брахитерапии РПК, как компонента единого лечебного протокола, зависит от схемы ДЛТ и режима химиотерапии (радиосенсибилизирующей или индукционной).

Осложнения брахитерапии рака прямой кишки

Осложнения брахитерапии РПК делятся на ранние (регистрируемые в течение первых 90 суток после окончания лечения) и поздние. В зависимости от применяемой технологии подведения дополнительной дозой нагрузки на пораженный участок кишки, профиль постлучевой токсичности может отличаться. При КРБТ повреждающее воздействие на нормальные ткани ограничено тубусом аппликатора, поэтому местные осложнения представлены исключительно явлениями лучевых осложнений со стороны прямой кишки. Продвижение источника высокой мощности дозы по каналам аппликатора может вызывать помимо прямокишечных, хоть и в незначительной степени, также нарушения со стороны кожных покровов и нижних отделов мочевыводящих путей.

Verrijssen A.S., и соавт. осуществили систематический обзор опубликованных до 25 ноября 2017 года данных, относительно частоты и структуры осложнений КРБТ и ЭВБТ РПК [68]. В анализ были включены материалы 3682 пациента из 38 исследований. Прямое сравнение токсичности затруднялось большим количеством сочетаний эндоректальных методик с ДЛТ, отсутствием четких критериев показателей радиационно-индуцированных осложнений, различием подводимых доз, облучаемых объемов и схем радиосенсибилизирующей химиотерапии. Усредненные данные показали, что КРБТ более безопасна: при контактном облучении в режиме монотерапии значимая (≥ 3 степени) ректальная токсичность зарегистрирована у 2,9% пациентов, при ЭВБТ — 6,3% пациентов. Поздняя лучевая токсичность 3 степени, как правило, клинически представлена прямокишечными кровотечениями. Их степень может варьироваться

Таблица 4. Эффективность и безопасность сочетанной лучевой терапии РПК с использованием ЭВБТ
Table 4. Efficacy and safety of combined radiation therapy for rectal cancer using endoluminal high-dose rate brachytherapy

Показатель	Corner et al. [69]	Garant et al. [64]	Rijkmans et al. [65]	Fleischmann et al. [70]
Режим подведения дозы	ДЛТ 45 (РОД 1,8) Гр ЭВБТ 12 (РОД 6) Гр	ДЛТ 40 (РОД 2,5) Гр ЭВБТ 30 (РОД 10) Гр	ДЛТ 39 (РОД 3) Гр ЭВБТ 21 (РОД 7) Гр	ДЛТ 39 (РОД 3) Гр ЭВБТ 18 (РОД 6) Гр
Глубина предписания дозы при ЭВБТ, мм	10	10	20	5/10
ПКО, %	46	86	60	50 (67 включая **БПКО)
*ЛПР, %	21	14	30	—
Поздняя токсичность G ₃ , %	6	19	40	—

Примечание: *ЛПР — локальный продолженный рост; **БПКО — близкий к полному клинический ответ.

от незначительной, легко купируемой стандартной гемостатической терапией, до жизнеугрожающих состояний, требующих переливания крови. В исследовании Te Young, и соавт. кровотечение поздней 3 степени, требующее гемотрансфузии, встречалось у 12,8% больных [63]. В систематическом анализе Verrijssen A.S., и соавт. частота регистрации поздних прямокишечных кровотечений, независимо от вида брахитерапии и режима фракционирования ДЛТ, лежала в интервале от 3,3% до 18% [68]. Использование антикоагулянтов повышает риск позднего ректального кровотечения, что следует учитывать при формулировании показаний для эскалационного лучевого лечения РПК [66]. К другим примерам осложнений, укладывающихся в рамки токсичности 3 степени и имеющих потенциальную связь с эндоректальным подведением дозы, можно отнести выраженные дизурические явления, тошноту, диарею, стриктуру мочеочечника, перелом копчика, стеноз прямой кишки, радионекроз, недержание мочи, перфорацию влагаллица, дерматит/изъязвление кожи, мукозит и сильную боль в области прямой кишки [68]. Важно отметить, что вышеуказанные состояния ограничиваются единичными наблюдениями.

Более опасные нарушения 4 степени проявляются отсроченным формированием свищей в смежные органы или кожные покровы промежности. Случаи радиационно-индуцированных фистул достаточно редки и, в основном, представлены в ранних работах, описывающих опыт высокоомощностной брахитерапии с аппликаторами, имеющими единичный центральный канал для движения источника и, как следствие, низкие показатели конформности подведения дозы [68].

Сочетание ДЛТ и брахитерапии меняет частоту и структуру постлучевых осложнений за счет увеличения объема облучаемых нормальных тканей. В таблице 4 представлены данные ряда исследований, посвященных изучению сочетанной лучевой терапии РПК с использованием ЭВБТ.

Добавление к лечебному протоколу радиосенсибилизирующей или индукционной химиотерапии увеличивает показатели токсичности независимо от методики

брахитерапии, в первую очередь, за счет гематологических нарушений. Умеренное гиподифракционирование является альтернативным режимом, при котором величина РОД лежит в интервале 2,5–3 Гр, а подведение СОД осуществляется за 10–16 фракций [64,65,70]. Основная идея этого подхода заключается в интенсификации лучевого воздействия, позволяющей, по мнению исследователей, исключить из лечебного протокола радиосенсибилизирующую химиотерапию, что особенно важно для пожилых пациентов, исходно имеющих осложненный общесоматический фон.

Повышение безопасности брахитерапии РПК, в частности ЭВБТ, может быть достигнуто как методологически (планирование после достижения первичного регресса, подбор адекватных режимов фракционирования ДЛТ и брахитерапии, оптимизация схем химиотерапии), так и технологически (адаптивный характер процедуры, облучение на брахи-борде, применение брахитерапевтических баллонов, использование центрального стержня в эндоректальном аппликаторе) [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы практическое значение стратегии органосохраняющего лечения, локализованного и местнораспространенного РПК посредством лучевой (химиолучевой) терапии существенно возросло. Центральная роль в вопросах оптимизации радиотерапевтического этапа лечебного протокола принадлежит брахитерапии, позволяющей относительно безопасно подводить высокие (порядка 90 Гр экв) дозы к ограниченному объему стенки прямой кишки, что является необходимым условием для достижения ПКО у 80% больных. Представленные в статье данные позволяют сформулировать несколько важных выводов:

1. Эффективность и безопасность двух наиболее распространенных методик брахитерапии РПК — КРБТ и ЭВАБ, несмотря на определенные технологические

различия, сопоставимы, что определяет возможность их альтернативного применения в схожих клинических ситуациях.

2. Высокий риск оккультного распространения аденокарциномы прямой кишки в пределах регионарного лимфоколлектора ограничивает возможность использования брахитерапии в качестве радикального органосохраняющего метода лечения в монорежиме лишь у ряда неоперабельных больных с начальными формами заболевания (T_1), включая отдельные наблюдения трансанального иссечения, в ходе которого получены неблагоприятные патоморфологические характеристики операционного материала. Стандартным подходом является сочетание брахитерапии с ДЛТ.

3. Перспективы дальнейшего развития контактного или внутривидеоинтравидео лучевого лечения РПК лежат в плоскостях разработки новых аппликаторов, позволяющих подводить дозу еще более прецизионно, определении оптимальных режимов

фракционирования ДЛТ и брахитерапии, а также выборе эффективных схем радиосенсибилизирующей или консолидирующей химиотерапии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Автор идеи, написание текста статьи: Новиков Р.В.

Редактирование текста статьи: Новиков С.Н.

AUTHORS CONTRIBUTION

Author of the idea, writing the text of the article: Roman V. Novikov

Editing the text of the article: Sergey N. Novikov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Новиков Р.В. — 0000-0003-1873-1293

Новиков С.Н. — 0000-0002-7185-1967

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Roman V. Novikov — 0000-0003-1873-1293

Sergey N. Novikov — 0000-0002-7185-1967

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский А.О., Шахзадова В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021;239 с. / Kaprin A.D., Starinsky A.O., Shakhzadova V.V. The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2021;239 p. (in Russ.).
- Клинические рекомендации. Рак прямой кишки 2022. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. / Clinical recommendations. Rectal cancer 2022. <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (in Russ.).
- Berger NF, Sylla P. The role of transanal endoscopic surgery for early rectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2022;35(2):113–121. doi: [10.1055/s-0041-1742111](https://doi.org/10.1055/s-0041-1742111)
- Самсонов Д.В., Моисеенко А.Б., Карачун А.М. Стратегия «Watch&Wait» в радикальном лечении рака прямой кишки: добиваемся полного ответа всеми способами? *Вопросы онкологии.* 2022;68(5):548–554. doi: [10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554) / Samsonov D.V., Moiseenko A.B., Karachun A.M. The "Watch&Wait" strategy in the radical treatment of rectal cancer: are we seeking a complete answer by all means? *Questions of oncology.* 2022;68(5):548–554. (in Russ.). doi: [10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554)
- Stewart AJ, Van Limbergen EJ, Gerard JP, et al. GEC ESTRO ACROP consensus recommendations for contact brachytherapy for rectal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021;33:15–22. doi: [10.1016/j.ctro.2021.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.12.004)
- Vuong T, Garant A, Vendrely V, et al. Clinical applications of high dose rate endorectal brachytherapy for patients with rectal cancer. *Cancer Radiother.* 2022; S1278–3218 (22) 00153–6. doi: [10.1016/j.canrad.2022.07.001](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2022.07.001)
- Morimoto M, Isohashi F, Yoshioka Y, et al. Salvage high-dose-rate interstitial brachytherapy for locally recurrent rectal cancer: long-term follow-up results. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(2):312–8. doi: [10.1007/s10147-013-0567-0](https://doi.org/10.1007/s10147-013-0567-0)
- Petric P, Al-Hammadi N, Spindler KG, et al. Anal cancer brachy-

therapy: From radon seeds to interstitial Papillon technique in a century. What does the future hold? *Radiother Oncol.* 2022;169:25–34. doi: [10.1016/j.radonc.2022.02.006](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.02.006)

9. Gérard JP, Barbet N, Dejean C, et al. Contact X-ray brachytherapy for rectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Radiother.* 2021;25(8):795–800. doi: [10.1016/j.canrad.2021.04.006](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.04.006)

10. Vuong T, Garant A, Vendrely V, et al. Image-Guided Brachytherapy for Rectal Cancer: Reviewing the Past Two Decades of Clinical Investigation. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4846. doi: [10.3390/cancers14194846](https://doi.org/10.3390/cancers14194846)

11. Garant A, Vasilevsky CA, Boutros M, et al. MORPHEUS phase II-III study: a pre-planned interim safety analysis and preliminary results. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3665. doi: [10.3390/cancers14153665](https://doi.org/10.3390/cancers14153665)

12. Gerard JP, Barbet NN, Pacé-Loscots T, et al. Contact x-ray brachytherapy (Papillon) in addition to chemoradiotherapy to improve organ preservation in early cT2-T3 rectal adenocarcinoma: The 3-year results of OPERA randomized trial (NCT02505750). *J Clin Oncol.* 2022;40(16):3512. doi: [10.1200/JCO.2022.40.16](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16)

13. Forsstell G. La lutte social contre le cancer. *J de Radiologie.* 1931;15.

14. Chaoul H, Adam H. Die Roentgen-Nahbestrahlung malignen Tumoren. *Strahlenther.* 1933;48:31–50.

15. Gérard JP, Myint AS, Croce O, et al. Renaissance of contact x-ray therapy for treating rectal cancer. *Expert Rev Med Devices.* 2011;8(4):483–92. doi: [10.1586/erd.11.28](https://doi.org/10.1586/erd.11.28)

16. Gérard JP, Dejean C, Montagne L, et al. A brief history of contact X-ray brachytherapy 50 kVp. *Cancer Radiother.* 2020;24(3):222–225. doi: [10.1016/j.canrad.2020.01.002](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.01.002)

17. Lamarque PL, Gros CG. La radiothérapie de contact des cancers du rectum. *J Elect Radiol.* 1946;27:333–48.

18. Papillon J. Intracavitary irradiation of early rectal cancer for cure. A series of 186 cases. *Cancer.* 1975;36:696–701.

19. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2404–9. doi: [10.1200/JCO.2004.08.170](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.170)

20. Eaton DJ. Electronic brachytherapy-current status and future

- directions. *Br J Radiol.* 2015;88(1049):20150002. doi: [10.1259/bjr.20150002](https://doi.org/10.1259/bjr.20150002)
21. Walstam R. Remotely-controlled afterloading radiotherapy apparatus. (A preliminary report). *Phys Med Biol.* 1962;7:225–8. doi: [10.1088/0031-9155/7/2/308](https://doi.org/10.1088/0031-9155/7/2/308)
 22. Kaufman N, Nori D, Shank B, et al. Remote after loading intraluminal brachytherapy in the treatment of rectal, rectosigmoid, and anal cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(3):663–8. doi: [10.1016/0360-3016\(89\)90121-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90121-1)
 23. Yanagi H, Kusunoki M, Kamikonya N, et al. Results of preoperative intraluminal brachytherapy combined with radical surgery for middle and lower rectal carcinomas. *J Surg Oncol.* 1997;65(2):76–81. doi: [10.1002/\(sici\)1096-9098\(199706\)65:2<76::aid-jso2>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9098(199706)65:2<76::aid-jso2>3.0.co;2-k)
 24. Vuong T, Belliveau PJ, Michel RP, et al. Conformal preoperative endorectal brachytherapy treatment for locally advanced rectal cancer: early results of a phase I/II study. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(11):1486–93. doi: [10.1007/s10350-004-6455-y](https://doi.org/10.1007/s10350-004-6455-y)
 25. Poon E, Reniers B, Devic S, et al. Dosimetric characterization of a novel intracavitary mold applicator for 192Ir high dose rate endorectal brachytherapy treatment. *Med Phys.* 2006;33(12):4515–26. doi: [10.1118/1.2364054](https://doi.org/10.1118/1.2364054)
 26. Bellezzo M, Fonseca GP, Verrijssen AS, et al. A novel rectal applicator for contact radiotherapy with HDR 192Ir sources. *Brachytherapy.* 2018;17(6):1037–1044. doi: [10.1016/j.brachy.2018.07.012](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.012)
 27. Bellezzo M, Fonseca GP, Voncken R, et al. Advanced design, simulation, and dosimetry of a novel rectal applicator for contact brachytherapy with a conventional HDR 192Ir source. *Brachytherapy.* 2020;19(4):544–553. doi: [10.1016/j.brachy.2020.03.009](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.03.009)
 28. Webster MJ, Devic S, Vuong T, et al. HDR brachytherapy of rectal cancer using a novel grooved-shielding applicator design. *Med Phys.* 2013;40(9):091704. doi: [10.1118/1.4816677](https://doi.org/10.1118/1.4816677)
 29. Webster MJ, Devic S, Vuong T, et al. Dynamic modulated brachytherapy (DMBT) for rectal cancer. *Med Phys.* 2013;40(1):011718. doi: [10.1118/1.4769416](https://doi.org/10.1118/1.4769416)
 30. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C, et al. Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):461–5. doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.07.969](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.969)
 31. Hoskin PJ, de Canha SM, Bownes P, et al. High dose rate afterloading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):195–8. doi: [10.1016/j.radonc.2004.06.004](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.06.004)
 32. Sun Myint A, Lee CD, Snee AJ, et al. High dose rate brachytherapy as a boost after preoperative chemoradiotherapy for more advanced rectal tumours: the Clatterbridge experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19(9):711–9. doi: [10.1016/j.clon.2007.07.018](https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.07.018)
 33. Omidvari S, Zohourinia S, Ansari M, et al. Efficacy and safety of low-dose-rate endorectal brachytherapy as a boost to neoadjuvant chemoradiation in the treatment of locally advanced distal rectal cancer: a phase-ii clinical trial. *Ann Coloproctol.* 2015;31(4):123–30. doi: [10.3393/ac.2015.31.4.123](https://doi.org/10.3393/ac.2015.31.4.123)
 34. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(7):501–513. doi: [10.1016/S2468-1253\(17\)30074-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30074-2)
 35. van der Valk M, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. IIWW Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IIWW): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018;391(10139):2537–2545. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X)
 36. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(12):825–836. doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30301-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30301-7)
 37. Appelt A, Pløen J, Vogelius IR, et al. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jan 1;85(1):74–80. doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.017)
 38. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680–6. doi: [10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c)
 39. Appelt A, Jakobsen A, Gerard JP, et al. Is there a radiation dose-response relationship for non-operative management of rectal cancer? *Radiotherapy and Oncology.* 152:S76–S77. doi: [10.1016/S0167-8140\(21\)00186-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(21)00186-9)
 40. Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76 (3 Suppl):S123–9. doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.03.078](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.078)
 41. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14(4):751–9. doi: [10.1016/0360-3016\(88\)90098-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90098-3)
 42. Джойнер М.С., ван дер Когель О. Дж. Основы клинической радиобиологии. Глава 14. Влияние объема облучаемой ткани в лучевой терапии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013; 600 с. / Joyner M.S., van der Kogel O.J. Fundamentals of clinical radiobiology. Chapter 14. The influence of the volume of irradiated tissue in radiation therapy. М.: BINOM. Laboratory of knowledge. 2013; 600 p. (in Russ.).
 43. Dale RG. The radiobiology of Papillon-type treatments. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19(9):649–54. doi: [10.1016/j.clon.2007.07.010](https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.07.010)
 44. Van Limbergen EJ, Hazelaar C, Vaassen F, et al. Endorectal contact radiation boosting: Making the case for dose AND volume reporting. *Brachytherapy.* 2022; S1538-4721 (22)00147-7. doi: [10.1016/j.brachy.2022.08.004](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2022.08.004)
 45. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: rectal cancer, version 6.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(7):806–815. doi: [10.6004/jnccn.2020.0032](https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0032)
 46. Wo JY, Anker CJ, Ashman JB, et al. Radiation Therapy for rectal cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(1):13–25. doi: [10.1016/j.prro.2020.08.004](https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.08.004)
 47. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. ESMO guidelines committee. rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv263. doi: [10.1093/annonc/mdy161](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy161)
 48. Chinese Watch & Wait Database Research Cooperation Group (CWWDD); Chinese Association of Surgeons, Chinese Society of Coloproctology, Chinese Medical Doctor Association; Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Medical Association; Colorectal Cancer Physician Specialty Committee, Chinese Medical Doctor Association; Radiation Therapy Specialty Committee, Chinese Anticancer Association. Consensus on the Watch and Wait policy in rectal cancer patients after neoadjuvant treatment (2020 version). 2020;23(1):1–9. doi: [10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.001)
 49. Podda M, Sylla P, Baiocchi G, et al. Multidisciplinary management of elderly patients with rectal cancer: recommendations from the SICG (Italian Society of Geriatric Surgery), SIFIPAC (Italian Society of Surgical Pathophysiology), SICE (Italian Society of Endoscopic Surgery and new technologies), and the WSES (World Society of Emergency Surgery) International Consensus Project. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):35. doi: [10.1186/s13017-021-00378-9](https://doi.org/10.1186/s13017-021-00378-9)
 50. Zhang SC, Atkins KM, Chung EM, et al. Emerging role of brachytherapy in the nonoperative management of rectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2022. doi: [10.1007/s11888-022-00479-w](https://doi.org/10.1007/s11888-022-00479-w)

51. Fokas E, Glynne-Jones R, Fleischmann M, et al. Radiotherapy dose escalation using endorectal brachytherapy in elderly and frail patients with rectal cancer unsuitable for surgery: Lessons from studies in fit patients and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2023;112:102490. doi: [10.1016/j.ctrv.2022.102490](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102490)
52. Jankowski M, Pietrzak L, Rupiński M, et al. Watch-and-wait strategy in rectal cancer: Is there a tumour size limit? Results from two pooled prospective studies. *Radiother Oncol.* 2021;160:229–235. doi: [10.1016/j.radonc.2021.05.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.05.014)
53. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, et al. Organ preservation among patients with clinically node-positive rectal cancer: is it really more dangerous? *Dis Colon Rectum.* 2019;62(6):675–683. doi: [10.1097/DCR.0000000000001337](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001337)
54. McCawley N, Clancy C, O'Neill BD, et al. Mucinous rectal adenocarcinoma is associated with a poor response to neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(12):1200–1208. doi: [10.1097/DCR.0000000000000635](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000635)
55. Самсонов Д.В., Карачун А.М., Правосудов И.В., и соавт. Прогностическое значение постлучевого регресса местно-распространенного рака прямой кишки. *Вопросы онкологии.* 2019;65(1):135–141. doi: [10.37469/0507-3758-2019-65-1-135-141](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-1-135-141). / Samsonov D.V., Karachun A.M., Justisov I.V., et al. Prognostic value of post-radiation regression of locally advanced rectal cancer. *Questions of oncology.* 2019;65(1):135–141. (in Russ.). doi: [10.37469/0507-3758-2019-65-1-135-141](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-1-135-141)
56. Papillon J. Present status of radiation therapy in the conservative management of rectal cancer. *Radiother Oncol.* 1990;17(4):275–83. doi: [10.1016/0167-8140\(90\)90001-d](https://doi.org/10.1016/0167-8140(90)90001-d)
57. Sun Myint A, Smith FM, Gollins SW, et al. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy (Papillon) for rectal cancer: does it improve the chance of organ preservation? *Br J Radiol.* 2017;90(1080):20170175. doi: [10.1259/bjr.20170175](https://doi.org/10.1259/bjr.20170175)
58. Gérard JP, Barbet N, Gal J, et al. Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study. *Eur J Cancer.* 2019;108:1–16. doi: [10.1016/j.ejca.2018.11.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.022)
59. Myint AS, Dhadda AS, Stewart A, et al. New hope from OPERA trial for surgically fit rectal cancer patients who wish to have organ preservation. *Colorectal Dis.* 2022. doi: [10.1111/codi.16286](https://doi.org/10.1111/codi.16286)
60. Buckley H, Wilson C, Ajithkumar T. High-dose-rate brachytherapy in the management of operable rectal cancer: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(1):111–127. doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.05.023](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.023)
61. Appelt AL, Pløen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):919–27. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00120-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00120-5)
62. Dizdarevic E, Frøstrup Hansen T, Pløen J, et al. Long-term patient-reported outcomes after high-dose chemoradiation therapy for nonsurgical management of distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):556–563. doi: [10.1016/j.ijrobp.2019.10.046](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.046)
63. Vuong T, Devic S, Moftah B, et al. High-dose-rate endorectal brachytherapy in the treatment of locally advanced rectal carcinoma: technical aspects. *Brachytherapy.* 2005;4(3):230–5. doi: [10.1016/j.brachy.2005.03.006](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2005.03.006)
64. Garant A, Magnan S, Devic S, et al. Image guided adaptive endorectal brachytherapy in the nonoperative management of patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(5):1005–1011. doi: [10.1016/j.ijrobp.2019.08.042](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.042)
65. Rijkman EC, Cats A, Nout RA, et al. Endorectal brachytherapy boost after external beam radiation therapy in elderly or medically inoperable patients with rectal cancer: primary outcomes of the phase 1 HERBERT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(4):908–917. doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.01.033](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.033)
66. Rijkman EC, Marijnen CAM, van Triest B, et al. Predictive factors for response and toxicity after brachytherapy for rectal cancer; results from the HERBERT study. *Radiother Oncol.* 2019;133:176–182. doi: [10.1016/j.radonc.2019.01.034](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.034)
67. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2546–2556. doi: [10.1200/JCO.22.00032](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032)
68. Verrijssen AS, Opbroek T, Bellezzo M, et al. A systematic review comparing radiation toxicity after various endorectal techniques. *Brachytherapy.* 2019;18(1):71–86.e5. doi: [10.1016/j.brachy.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.10.001)
69. Corner C, Bryant L, Chapman C, et al. High-dose-rate after loading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Brachytherapy.* 2010;9(1):66–70. doi: [10.1016/j.brachy.2009.07.004](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2009.07.004)
70. Fleischmann M, Diefenhardt M, Trommel M, et al. Image-guided high-dose-rate brachytherapy for rectal cancer: technical note and first clinical experience on an organ-preserving approach. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(7):654–662. doi: [10.1007/s00066-022-01931-4](https://doi.org/10.1007/s00066-022-01931-4)
71. Новиков Р.В., Тюреева Е.И., Арсеньев А.И., и соавт. Методологические аспекты лучевого лечения рака прямой кишки с использованием эндолуминальной высокомоощностной адаптивной брахитерапии (опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова). *Лучевая диагностика и терапия.* 2023. (принята в печать). / Novikov R.V., Tyuryaeva E.I., Arsenyev A.I., et al. Methodological aspects of radiation treatment of rectal cancer using endoluminal high-power adaptive brachytherapy (experience of N.N. Petrov Oncology Research Center). *Radiation diagnostics and therapy.* 2023. (accepted for publication). (in Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-176-183>



Сравнение трансанальной эндомикрхирургии и тотальной мезоректумэктомии в лечении раннего рака прямой кишки (систематический обзор литературы и метаанализ)

Чернышов С.В., Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Майновская О.А.,
Киргизов Ф.И., Чупина П.И., Рыбаков Е.Г.

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

РЕЗЮМЕ Трансанальная эндомикрхирургия (ТЭМ) в настоящее время является единственным методом локального удаления раннего рака прямой кишки с достаточной визуализацией, возможностью полностенного иссечения для достижения адекватной глубокой границы резекции с целью стадирования заболевания. Несмотря на явное преимущество в непосредственных результатах трансанальной эндомикрхирургии перед мезоректумэктомией, лишь в малом количестве исследований сравнивались онкологические результаты. В связи с этим был выполнен систематический обзор литературы и метаанализ данных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнить непосредственные (частота осложнений, продолжительность операции и интраоперационной кровопотери) и отдаленные (частота возникновения отдаленных метастазов и локальных рецидивов) ТЭМ и мезоректумэктомии при раннем раке прямой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: поиск литературы в соответствии с рекомендациями PRISMA. Статистическая обработка данных выполнена в программе Review Manager 5.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в 4 исследованиях (1 рандомизированное, 2 ретроспективных, 1 проспективное), вошедших в метаанализ, описаны результаты лечения 422 пациентов (240 — ТЭМ, 182 — мезоректумэктомия). Отношение шансов частоты возникновения послеоперационных осложнений после мезоректумэктомии была практически в 5 раз выше, чем после ТЭМ (ОШ 0,21; 95% ДИ: 0,060,74; $p = 0,02$), как и частоты повторных вмешательств по поводу осложнений (ОШ 0,16; 95% ДИ: 0,060,59; $p = 0,02$). Общая частота возврата заболевания в группе ТЭМ статистически значимо была выше, чем при выполнении тотальной мезоректумэктомии (ОШ 2,37; 95% ДИ: 1,045,39; $p = 0,04$), также как и частота местного рецидивирования (ОШ 4,61; 95% ДИ: 1,0819,6; $p = 0,04$). В то же время, статистически значимые различия в частоте возникновения отдаленных метастазов отсутствовали (ОШ 0,10; 95% ДИ: 0,352,84; $p = 1,0$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: трансанальная эндомикрхирургия является методом выбора и более безопасна в сравнении с мезоректумэктомией. Однако онкологические результаты зависят от многих факторов, наличие которых необходимо учитывать при планировании хирургического лечения раннего рака прямой кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансанальная эндомикрхирургия, мезоректумэктомия, метаанализ, систематический обзор

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чернышов С.В., Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Майновская О.А., Киргизов Ф.И., Чупина П.И., Рыбаков Е.Г. Сравнение трансанальной эндомикрхирургии и тотальной мезоректумэктомии в лечении раннего рака прямой кишки (систематический обзор литературы и метаанализ). Колопроктология. 2023; т. 22, № 3, с. 176–183. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-176-183>

Comparison of transanal endomicrosurgery and total mesorectumectomy in treatment of early rectal cancer (a systematic literature review and meta-analysis)

Stanislav V. Chernyshov, Yuri A. Shelygin, Marat A. Nagudov,
Olga A. Maynovskaya, Philip I. Kirgizov, Polina I. Chupina, Evgeny G. Rybakov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT Transanal endomicrosurgery (TEM) presently is the only method for local excision of early rectal cancer with sufficient visualization, possibility for full-wall excision to achieve adequately deep margin of resection for disease staging. Despite the obvious advantage in immediate outcomes of transanal endomicrosurgery over mesorectumectomy,

nowadays only in a small number of studies the oncological outcomes were compared. In this regard were performed a systematic review of literature and meta-analysis.

AIM OF THE STUDY: to compare the immediate (frequency of complications, duration of operation and intraoperative blood loss) and long-term (frequency of distant metastases and local recurrences) results of TEM and mesorectumectomy in early rectal cancer.

MATERIALS AND METHODS: literature search was performed according to PRISMA guidelines. Statistical processing of data was performed with use of Review Manager 5.3. Program.

RESULTS: in 4 studies (1 randomized, 2 retrospective, 1 prospective), that were included in meta-analysis the results of treatment of 422 patients were described (240-TEM, 182-mesorectumectomy). The odds-ratio of incidence of postoperative complications after mesorectumectomy was higher for almost 5 times than after TEM (OR 0,21; 95% CI: 0,06 0,74; $p = 0,02$), as well as the frequency of reoperations in case for complications (OR 0,16; 95% CI: 0,06 0,59; $p = 0,02$). As well as the overall recurrence rate in TEM group (OR 2,37; 95% CI: 1,04 5,39 $p = 0,04$), the rate of local recurrence (OR 4,61; 95% CI: 1,08 19,6; $p = 0,04$) was statistically higher than in total mesorectumectomy. At the same time there were no statistically significant difference in incidence of distant metastases (OR 01,0; 95% CI: 0,35 2,84; $p = 1,0$).

CONCLUSION: transanal endomicrosurgery is the method of choice and is safer than mesorectumectomy. However, oncological outcomes depend on many factors which presence must be taken into account when planning for surgical treatment of early rectal cancer.

KEYWORDS: transanal-endomicrosurgery, mesorectumectomy, metanalysis, systematic review

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Chernyshov S.V., Shelygin Y.A., Nagudov M.A., Maynovskaya O.A., Kirgizov P.I., Chupina P.I., Rybakov E.G. Comparison of transanal endomicrosurgery and total mesorectumectomy in treatment of early rectal cancer (a systematic literature review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2023;22(3):176–183. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-176-183>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Нагудов М.А., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 199-07-61; e-mail: nagudov_ma@gncr.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Nagudov M.A., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (499) 199-07-61; e-mail: nagudov_ma@gncr.ru

Дата поступления — 27.03.2023

Received — 27.03.2023

После доработки — 14.06.2023

Revised — 14.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1]. Основной причиной высоких показателей смертности является прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов. Это напрямую связано с выявлением у большей части больных продвинутой стадии заболевания с наличием локорегионарного или уже отдаленного метастазирования [2]. Однако с развитием эндоскопических методов диагностики, в том числе в рамках скрининговых программ, в настоящее время прогрессивно увеличивается частота идентификации ранних форм колоректального рака [3]. Выявление ранних форм особенно актуально для рака прямой кишки, в связи с возможностью выполнения органосохраняющих операций и отказа от тотальной (ТМЭ) или частичной мезоректумэктомии, сопряженной с высокой частотой осложнений, травматизацией тазовых нервов, неудовлетворительными функциональными результатами и необходимостью формирования превентивной или постоянной кишечной стомы [4–6].

Согласно большинству клинических рекомендаций, локальное иссечение возможно при аденокарциномах

прямой кишки с глубиной инвазии T1 и без признаков агрессии опухоли (низкая дифференцировка, лимфоваскулярная инвазия, «tumor budding») [7,8]. Трансанальная эндомиохирургия (ТЭМ) в настоящее время является единственным методом локального удаления раннего рака прямой кишки с достаточной визуализацией, возможностью полностенного иссечения для достижения адекватной глубокой границы резекции с целью стадирования заболевания [9,10]. Несмотря на явное преимущество, в непосредственных результатах трансанальной эндомиохирургии перед мезоректумэктомией, в настоящее время лишь в малом количестве исследований сравнивались онкологические результаты [11–15]. В связи с этим был выполнен систематический обзор литературы и метаанализ данных, посвященных сравнению ТЭМ и мезоректумэктомии в лечении раннего рака прямой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен поиск литературы в электронных базах MEDLINE, COCHRANE LIBRARY, SCOPUS, GOOGLE SCHOLAR соответственно критериям PRISMA (the

preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist), без ограничений по дате публикации по ключевым словам: «rectal cancer», «local excision», «transanal endoscopic microsurgery», «total mesorectal excision» [16].

Отобрано 4053 публикации. После выполнения скрининга выявлено 4 исследования (1 — рандомизированное, 2 — ретроспективных, 1 — проспективное) посвященных сравнению трансанальной эндомиохирургии и мезоректумэктомии в лечении раннего рака прямой кишки (Рис. 1).

Статистический анализ данных был произведен на базе программы Review Manager 5.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе непосредственных результатов оперативных вмешательств было выявлено, что продолжительность ТЭМ статистически значимо в 1,5 раза меньше, чем при резекции прямой кишки (95% ДИ: -117—80; $p < 0,00001$). Также после ТЭМ существенно меньше послеоперационный койко-день — в среднем, на 6 дней (95% ДИ: -10—1; $p < 0,01$) (Рис. 2–3). Объем интраоперационной кровопотери статистически значимо был выше при выполнении мезоректумэктомии, разница средних составила более 600 мл (95% ДИ: -637 — -568, $p < 0,00001$) (Рис. 4). Отношение шансов частоты возникновения послеоперационных осложнений после мезоректумэктомии была практически в 5 раз выше, чем после ТЭМ (ОШ 0,21; 95% ДИ: 0,060,74; $p = 0,02$) (Рис. 5). Также



Рисунок 1. Диаграмма поиска литературы
Figure 1. Diagram of literature search

после мезоректумэктомии в 5 раз чаще выполнялись повторные вмешательства по поводу осложнений, чем после трансанальной эндомиохирургии (ОШ 0,16; 95% ДИ: 0,060,59; $p = 0,02$) (Рис. 6).

При оценке отдаленных результатов лечения после ТЭМ и мезоректумэктомии период прослеженности между группами статистически значимо не различался ($p = 0,34$). Под общей частотой возврата заболевания мы принимали появление признаков болезни в виде локорегионарного рецидива и/или отдаленного гематогенного метастазирования. Общая частота возврата

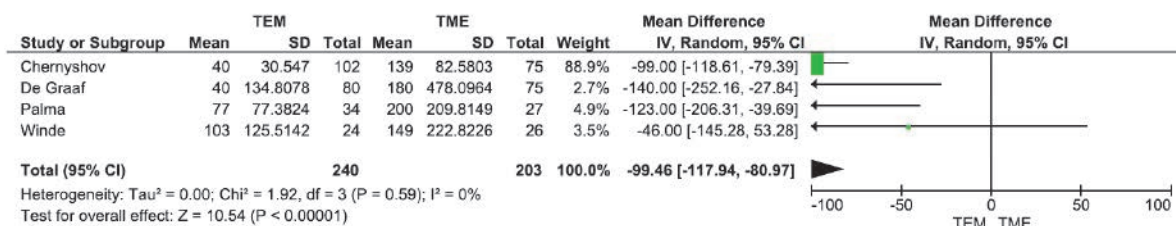


Рисунок 2. Древовидный график сравнения продолжительности оперативного вмешательства в группах ТЭМ и ТМЭ
Figure 2. Tree chart of comparison of duration of operation in groups of TEM and TME

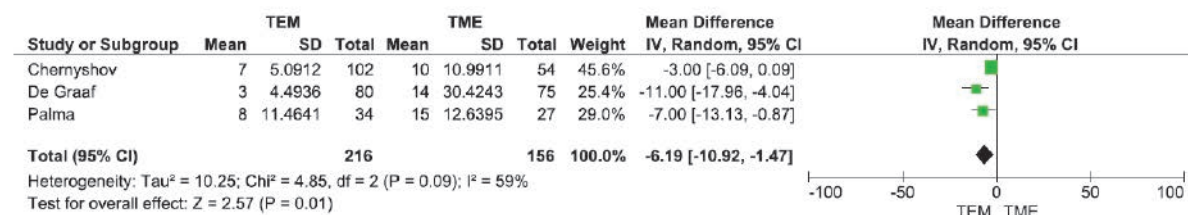


Рисунок 3. Древовидный график сравнения послеоперационного койко-дня в группах ТЭМ и ТМЭ
Figure 3. Tree chart of comparison of post-operative days of hospitalization in groups of TEM and TME

заболевания в группе ТЭМ статистически значимо была выше, чем при выполнении тотальной мезоректумэктомии (ОШ 2,37; 95% ДИ: 1,045,39; $p = 0,04$) (Рис. 8), также как и частота местного рецидивирования (ОШ 4,61; 95% ДИ: 1,0819,6; $p = 0,04$) (Рис. 9). В то же время, статистически значимые различия в частоте возникновения отдаленных метастазов отсутствовали (ОШ 01,0; 95% ДИ: 0,352,84; $p = 1,0$) (Рис. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансанальная эндомиохирургия является методом выбора при лечении больных ранним раком прямой кишки. Необходимо отметить, что выполнение такого рода вмешательств возможно у отобранной группы больных [17]. Нельзя не принимать во внимание некоторые факторы агрессивности опухоли: глубина

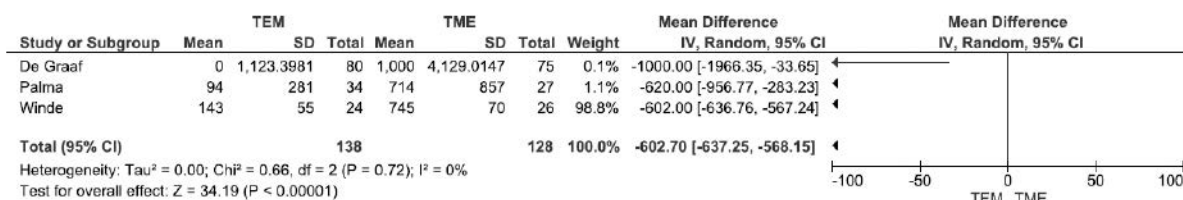


Рисунок 4. Древоидный график сравнения интраоперационной кровопотери в группах ТЭМ и ТМЭ

Figure 4. Tree chart of comparison of intraoperative blood loss in groups of TEM and TME

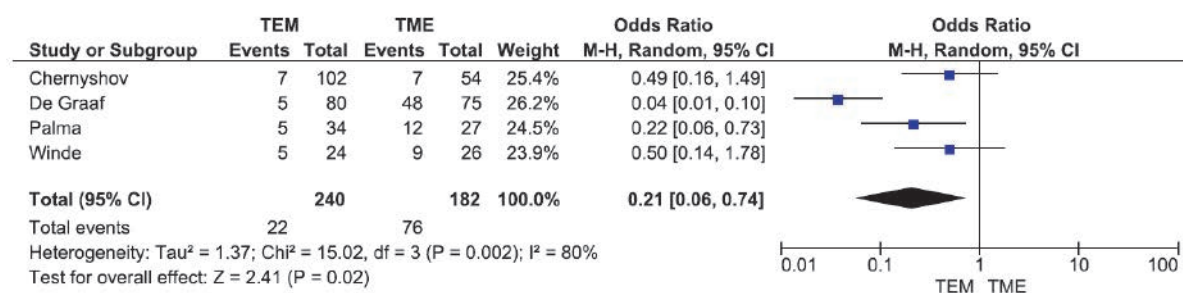


Рисунок 5. Древоидный график сравнения частоты осложнений в группах ТЭМ и ТМЭ

Figure 5. Tree chart of comparison of rate of complications in groups of TEM and TME

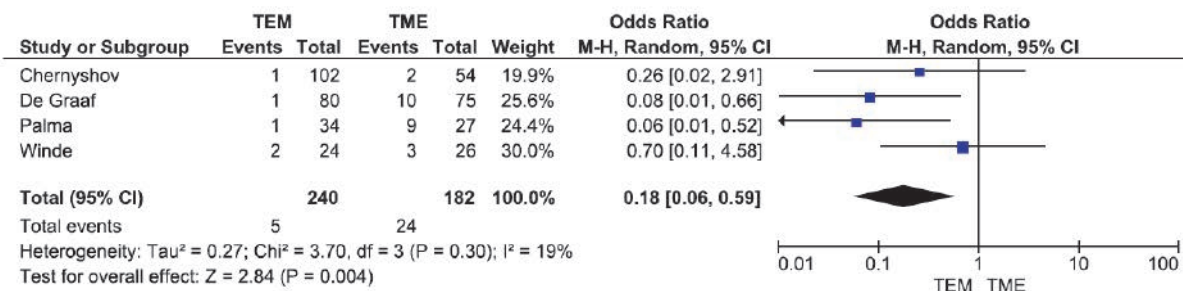


Рисунок 6. Древоидный график сравнения частоты повторных оперативных вмешательств по поводу осложнений в группах ТЭМ и ТМЭ

Figure 6. Tree chart of comparison of rate of reoperations in case for complications in groups of TEM and TME

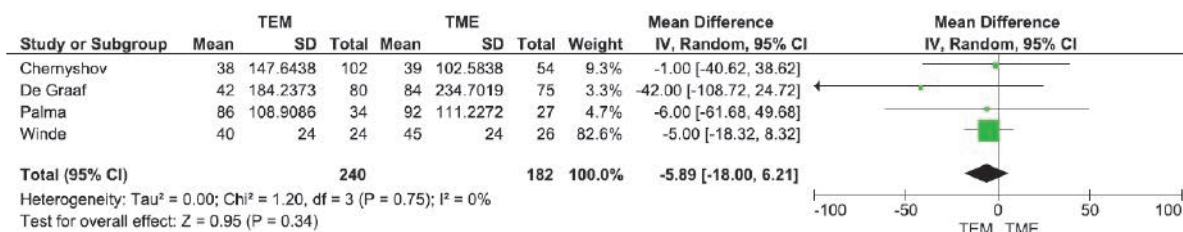


Рисунок 7. Древоидный график сравнения продолжительности периода прослеженности в группах ТЭМ и ТМЭ

Figure 7. Tree chart of comparison of length of tracking period in groups of TEM and TME

инвазии в подслизистую основу, лимфоваскулярная инвазия, степень дифференцировки опухоли, которые могут повлиять на риск локорегионарного метастазирования, и как следствие, снизить онкологическую эффективность местного иссечения [7,8]. В связи с этим одним из стандартов хирургического лечения раннего рака прямой кишки продолжает оставаться резекционный метод с выполнением мезоректумэктомии, а исследования, направленные на сравнение локального иссечения и резекции при раннем раке прямой кишки, остаются актуальными.

Так, по данным проведенного нами метаанализа, непосредственные результаты оперативного вмешательства, такие как продолжительность операции (на 1,5 часа), послеоперационный койко-день (на 6 дней) значительно ниже при выполнении трансанального

эндомикрохирургического удаления опухоли в сравнении с мезоректумэктомией ($p < 0,01$). Также интраоперационная кровопотеря, в среднем, на 600 мл выше при выполнении мезоректумэктомии, а риск развития послеоперационных осложнений и повторных операций в 5 раз выше, чем после ТЭМ ($p < 0,05$). Вместе с сохранением анальной дефекации это свидетельствует о безусловном преимуществе трансанальной эндомикрохирургии перед резекцией прямой кишки в отношении непосредственных результатов.

Представленные данные подтверждает ряд исследований показавших, что ТЭМ является безопасным вмешательством с частотой послеоперационных осложнений, не превышающей 2–3% [18,19].

Действительно, ТЭМ как органосохраняющий метод выглядит более выгодно и привлекательно в сравнении

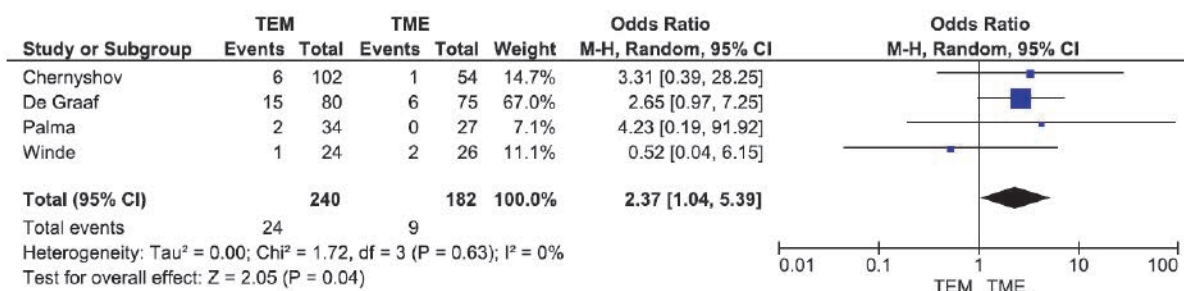


Рисунок 8. Древоидный график сравнения частоты возврата заболевания в группах ТЭМ и ТМЭ

Figure 8. Tree chart of comparison of rate of recurrence of disease in groups of TEM and TME

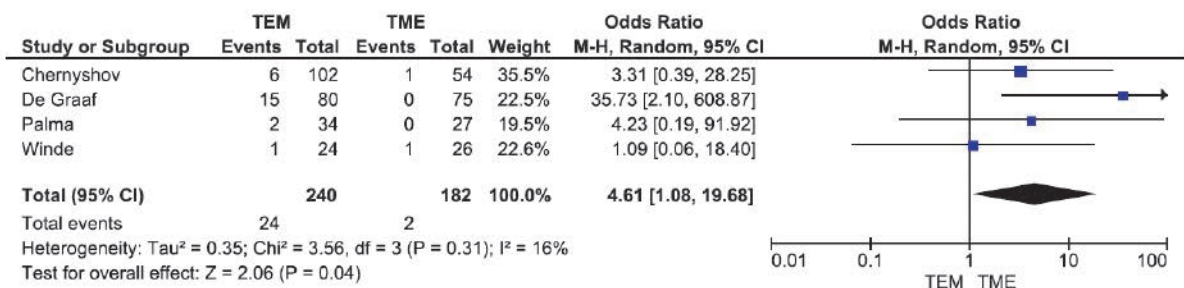


Рисунок 9. Древоидный график сравнения частоты локального рецидивирования в группах ТЭМ и ТМЭ

Figure 9. Tree chart of comparison of rate of local recurrence in groups of TEM and TME

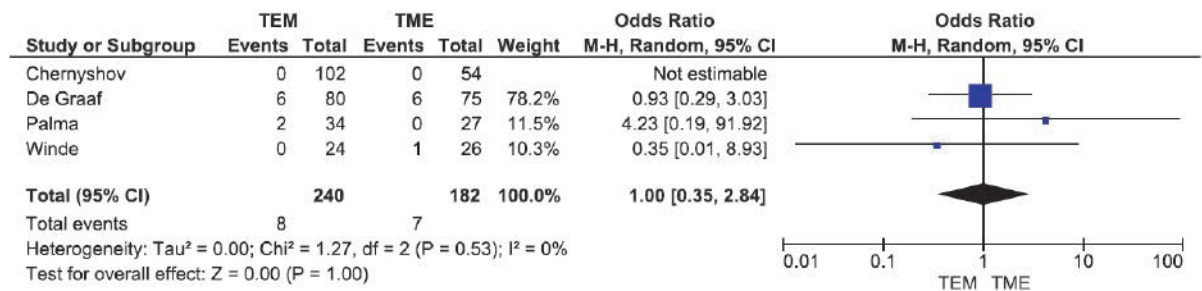


Рисунок 10. Древоидный график сравнения частоты возникновения отдаленных метастазов в группах ТЭМ и ТМЭ

Figure 10. Tree chart of comparison of rate of distant metastases in groups of TEM and TME

Таблица 1. Характеристика исследований, вошедших в систематический обзор и метаанализ литературы
Table 1. Characteristics of the studies included in the systematic review and meta-analysis of the literature

Автор	Страна	Тип исследования	Год	Критерии включения	Общее кол-во	Кол-во ТЭМ	Кол-во ТМЭ	Размеры опухоли, ТЭМ, см	Размеры опухоли, ТМЭ, см	Расстояние от края ануса ТЭМ, см	Расстояние от края ануса ТМЭ, см
De Graaf	The Netherlands	просп	2009	T1 опухоли	155	80	75	3,0 (0,5–13)	2,5 (0,5–7,5)	8,0 (0–15)	7,0 (0–15)
Palma	Germany	ретросп	2009	Опухоли без факторов риска по International Union against Cancer	51	34	27	5,5 ± 5,3	5,5 ± 4,5	8,9 ± 3,2	10,9 ± 3,5
Winde	Germany	рандом	1996	Опухоли без факторов риска. Высоко или умеренно дифференцированная адма — без учета лимфоваскулярной инвазии,	50	24	26	нд	нд	нд	нд
Chernyshov	Russia	ретросп	2022	T1 опухоли	156	102	54	3,0 (2,5; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)	нд	нд

Таблица 2. Характеристика исследований, вошедших в систематический обзор и метаанализ литературы (продолжение)
Table 2. Characteristics of the studies included in the systematic review and meta-analysis of the literature (continued)

Автор	Время операции, ТЭМ, мин	Время операции, ТМЭ, мин	Кровопотеря, ТЭМ, мл	Кровопотеря, ТМЭ, мл	ПОД, ТЭМ	ПОД, ТМЭ	Осложнения, ТЭМ	Осложнения, ТМЭ	Повторные операции, ТЭМ	Повторные операции, ТМЭ
De Graaf	40 (10–125)	180 (70–360)	0 (0–250)	1000 (50–15,000)	3 (2–13)	14 (7–121)	5	48	1	10
Palma	77 (50–202)	200 (117–310)	94 ± 281	714 ± 857	8 (4–49)	15 (10–55)	5	12	1	9
Winde	103	149	143 ± 55	745 ± 70	нд	нд	5	9	2	3
Chernyshov	40,0 (34; 50)	139 (120; 180)	нд	нд	7 (6; 9)	10 (7; 11)	7	7	1	2

Таблица 3. Характеристика исследований, вошедших в систематический обзор и метаанализ литературы (продолжение)
Table 3. Characteristics of the studies included in the systematic review and meta-analysis of the literature (continued)

Автор	Формирование стомы, ТЭМ	Формирование стомы, ТМЭ	Смертность, ТЭМ	Смертность, ТМЭ	Прослеженность ТЭМ	Прослеженность ТМЭ
De Graaf	0	61	0	3	42 (1–127)	84 (30–115)
Palma	нд	нд	0	1	86,4 (48–113)	93,0 (48–108)
Winde	нд	нд	0	0	40,9 ± 24,6	45,8 ± 24,6
Chernyshov	3	41	0	0	38 (9–88)	39 (11–80)

Таблица 4. Характеристика исследований, вошедших в систематический обзор и метаанализ литературы (продолжение)
Table 4. Characteristics of the studies included in the systematic review and meta-analysis of the literature (continued)

Автор	Возврат заболевания ТЭМ	Возврат заболевания ТМЭ	Локальные метастазы ТЭМ	Локальные метастазы ТМЭ	Отдаленные метастазы ТЭМ	Отдаленные метастазы
De Graaf	15	6	15	0	6	6
Palma	2	0	2	0	2	0
Winde	1	2	1	1	0	1
Chernyshov	6	1	6	1	0	0

с мезоректумэктомией, однако ряд моментов, выявленных нами в ходе проведенного метаанализа, не позволяют однозначно выставлять приоритеты в связи с онкологической составляющей. Так, мы выявили, что частота локорегионарного рецидивирования

после ТЭМ по поводу раннего рака прямой кишки в 4 раза выше, чем после выполнения мезоректумэктомии. В целом это выглядит вполне логично и зависит не от частоты выполнения R0 резекции, а от факторов агрессии опухоли и степени риска локорегионарного

метастазирования. Большинство исследований подтверждают тот факт, что при наличии низкодифференцированной опухоли и лимфоваскулярной инвазии более чем в 7 раз возрастает риск появления метастазов в регионарные лимфатические узлы [20,21].

В этом контексте показательно выглядит тот факт, что частота появления отдаленных гематогенных метастазов у больных после ТЭМ и мезоректумэктомии по поводу раннего рака прямой кишки низка и сопоставима. Таким образом, на наш взгляд онкологические результаты лечения раннего рака прямой кишки зависят не столько от метода хирургического лечения, сколько от агрессивности опухоли, наличия факторов риска локорегионарного метастазирования. Так, неоспорим факт, что основным недостатком локального иссечения является сохранение регионарных лимфатических узлов, которые потенциально, у 15–20% могут быть метастатически изменены [20,21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансанальная эндоминокрохирургия является методом выбора и более безопасна в сравнении с мезоректумэктомией. Однако онкологические результаты зависят от многих факторов, наличие которых необходимо учитывать при планировании хирургического лечения раннего рака прямой кишки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Нагудов М.А., Чернышов С.В., Шельгин Ю.А.*

Сбор и обработка материалов: *Нагудов М.А., Киргизов Ф.И., Чупина П.И.*

Статистическая обработка: *Нагудов М.А.*

Написание текста: *Нагудов М.А.*

Редактирование: *Нагудов М.А., Чернышов С.В., Шельгин Ю.А., Майновская О.А., Рыбаков Е.Г.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Marat A. Nagudov, Stanislav V. Chernyshov, Yuri A. Shelygin*

Collection and processing of the material: *Marat A. Nagudov, Philip I. Kirgizov, Polina I. Chupina*

Statistical processing: *Marat A. Nagudov*

Writing of the text: *Marat A. Nagudov*

Editing: *Marat A. Nagudov, Stanislav V. Chernyshov, Yuri A. Shelygin, Olga A. Maynovskaya, Evgeny G. Rybakov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Чернышов С.В. — 0000-0002-6212-9454

Шельгин Ю.А. — 0000-0002-8480-9362

Нагудов М.А. — 0000-0002-0735-2100

Майновская О.А. — 0000-0001-8189-3071

Киргизов Ф.И. — 0009-0000-6063-365X

Чупина П.И. — 0009-0009-6907-6912

Рыбаков Е.Г. — 0000-0002-6963-2650

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454

Yuri A. Shelygin — 0000-0002-8480-9362

Marat A. Nagudov — 0000-0002-0735-2100

Olga A. Maynovskaya — 0000-0001-8189-3071

Philip I. Kirgizov — 0009-0000-6063-365X

Polina I. Chupina — 0009-0009-6907-6912

Evgeny G. Rybakov — 0000-0002-6963-2650

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492)
2. Viganò L, Russolillo N, Ferrero A, et al. Evolution of Long-Term Outcome of Liver Resection for Colorectal Metastases: Analysis of Actual 5-Year Survival Rates over Two Decades. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jun 5;19(6):2035–44. doi: [10.1245/s10434-011-2186-1](https://doi.org/10.1245/s10434-011-2186-1)
3. Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R, et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Dec;15(4):298–313. doi: [10.1016/j.clcc.2016.03.003](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.03.003)
4. Gomila A, Carratala J, Camprubi D, et al. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:40. doi: [10.1186/s13756-017-0198-8](https://doi.org/10.1186/s13756-017-0198-8)
5. Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., и соавт. Метаанализ методов лечения несостоятельности колоректального анастомоза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018;(8):30–41. doi: [10.17116/hirurgia201808230](https://doi.org/10.17116/hirurgia201808230)
6. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. Low anterior resection

syndrome and quality of life: An international multicenter study. *Dis Colon Rectum.* 2014 May;57(5):585–91. doi: [10.1097/DCR.0000000000000116](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000116)

7. Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc.* 2015 Apr;29(4):755–73. doi: [10.1007/s00464-015-4067-3](https://doi.org/10.1007/s00464-015-4067-3)

8. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul;16(7):874–901. doi: [10.6004/jnccn.2018.0061](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0061)

9. Barendse RM, Musters GD, de Graaf EJR, et al. Randomised controlled trial of transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic mucosal resection for large rectal adenomas (TREND Study). *Gut.* 2018 May;67(5):837–46. doi: [10.1136/gutjnl-2016-313101](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313101)

10. Чернышов С.В., Тарасов М.А., Нагудов М.А., и соавт. Систематический обзор и метаанализ: трансанальная эндоминокрохирургия против эндоскопической подслизистой диссекции в лечении крупных аденом и раннего рака прямой кишки. *Колопроктология.* 2019;18:2:7–20. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-2-7-20](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-2-7-20)

11. Ptok H, Marusch F, Meyer F, et al. Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg.* 2007 Jul;142(7):649–55; discussion 656. doi: [10.1001/archsurg.142.7.649](#)
12. De Graaf EJR, Doornebosch PG, Tollenaar RAEM, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Dec;35(12):1280–5. doi: [10.1016/j.ejso.2009.05.001](#)
13. Witjes CDM, Patel AS, Shenoy A, et al. Oncological outcome after local treatment for early stage rectal cancer. *Surg Endosc.* 2022 Jan 5;36(1):489–97. doi: [10.1007/s00464-021-08308-1](#)
14. Palma P, Horisberger K, Joos A, et al. Local excision of early rectal cancer: is transanal endoscopic microsurgery an alternative to radical surgery? *Rev Española Enfermedades Dig.* 2009 Mar;101(3):172–8. doi: [10.4321/s1130-01082009000300003](#)
15. Chernyshov S.V., Nagudov M.A., Khomyakov E.A., et al. Results of total mesorectal excision and transanal endoscopic microsurgery for rectal adenocarcinoma with submucosal invasion. *Khirurgiya (Sofia).* 2022;(4):34–41. doi: [10.17116/hirurgia202204134](#)
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that

- evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339(jul21 1):b2700–b2700
17. Graham RA, Garnsey L, Jessup JM. Local excision of rectal carcinoma. *Am J Surg.* 1990 Sep;160(3):306–12. doi: [10.1136/bmj.b2700](#)
18. Хомяков Е.А., Чернышов С.В., Рыбаков Е.Г., и соавт. Результаты 600 трансанальных эндоскопических операций по поводу аденом и аденокарцином прямой кишки. *Колопроктология.* 2019;18(3(69)):20–40. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-3-20-40](#)
19. Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., Чернышов С.В. и соавт. Является ли локализация опухоли во внутрибрюшинном отделе прямой кишки противопоказанием к трансанальной эндоскопической микрохирургии? *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2014;173(4):43–6.
20. Morino M, Allaix ME, Caldart M, et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc.* 2011 Nov;25(11):3683–90. doi: [10.1007/s00464-011-1777-z](#)
21. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009 Apr;52(4):577–82. doi: [10.1007/DCR.0b013e3181a0adb](#)

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. doi: [10.3322/caac.21492](#)
2. Viganò L, Russolillo N, Ferrero A, et al. Evolution of Long-Term Outcome of Liver Resection for Colorectal Metastases: Analysis of Actual 5-Year Survival Rates over Two Decades. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jun 5;19(6):2035–44. doi: [10.1245/s10434-011-2186-1](#)
3. Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R, et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Dec;15(4):298–313. doi: [10.1016/j.clcc.2016.03.003](#)
4. Gomila A, Carratala J, Camprubi D, et al. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:40. doi: [10.1186/s13756-017-0198-8](#)
5. Shelygin Y.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., et al. Meta-analysis of management of colorectal anastomotic leakage. *Khirurgiya Zhurnal im NI Pirogova.* 2018;8(2):30–41. (in Russ.). doi: [10.17116/hirurgia201808230](#)
6. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: An international multicenter study. *Dis Colon Rectum.* 2014 May;57(5):585–91. doi: [10.1097/DCR.0000000000000116](#)
7. Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc.* 2015 Apr;29(4):755–73. doi: [10.1007/s00464-015-4067-3](#)
8. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul;16(7):874–901. doi: [10.6004/jnccn.2018.0061](#)
9. Barendse RM, Musters GD, de Graaf EJR, et al. Randomised controlled trial of transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic mucosal resection for large rectal adenomas (TREND Study). *Gut.* 2018 May;67(5):837–46. doi: [10.1136/gutjnl-2016-313101](#)
10. Chernyshov S.V., Tarasov M.A., Nagudov M.A., et al. Systematic review and meta-analysis of transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic submucosal dissection for rectal adenomas and early rectal cancer. *Koloproktologia.* 2019;18(2(68)):7–20. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-2-7-20](#)
11. Ptok H, Marusch F, Meyer F, et al. Oncological outcome of

- local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg.* 2007 Jul;142(7):649–55; discussion 656. doi: [10.1001/archsurg.142.7.649](#)
12. De Graaf EJR, Doornebosch PG, Tollenaar RAEM, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Dec;35(12):1280–5. doi: [10.1016/j.ejso.2009.05.001](#)
13. Witjes CDM, Patel AS, Shenoy A, et al. Oncological outcome after local treatment for early stage rectal cancer. *Surg Endosc.* 2022 Jan 5;36(1):489–97. doi: [10.1007/s00464-021-08308-1](#)
14. Palma P, Horisberger K, Joos A, et al. Local excision of early rectal cancer: is transanal endoscopic microsurgery an alternative to radical surgery? *Rev Española Enfermedades Dig.* 2009 Mar;101(3):172–8. doi: [10.4321/s1130-01082009000300003](#)
15. Chernyshov S.V., Nagudov M.A., Khomyakov E.A., et al. Results of total mesorectal excision and transanal endoscopic microsurgery for rectal adenocarcinoma with submucosal invasion. *Khirurgiya (Sofia).* 2022;(4):34–41. doi: [10.17116/hirurgia202204134](#)
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339(jul21 1):b2700–b2700.
17. Graham RA, Garnsey L, Jessup JM. Local excision of rectal carcinoma. *Am J Surg.* 1990 Sep;160(3):306–12. doi: [10.1136/bmj.b2700](#)
18. Khomyakov E.A., Chernyshov S.V., Rybakov E.G., et al. The results of 600 transanal endoscopic surgeries of rectal adenomas and adenocarcinomas. *Koloproktologia.* 2019;18(3):20–40. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-3-20-40](#)
19. Shelygin Y.A., Rybakov E.G., Chernyshov S.V., et al. Is the localization of the tumor in intra-peritoneal part of the rectum contraindication to transanal endoscopic microsurgery? *Vestn Khir Im I I Grek.* 2014;173(4):43–6. (in Russ.).
20. Morino M, Allaix ME, Caldart M, et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc.* 2011 Nov;25(11):3683–90. doi: [10.1007/s00464-011-1777-z](#)
21. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009 Apr;52(4):577–82. doi: [10.1007/DCR.0b013e3181a0adb](#)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-184>



ЮБИЛЕЙ ПАК Владислав Евгеньевич



28 июня 2023 года отметил свой 70-летний юбилей хирург, колопроктолог, заслуженный врач Российской Федерации, кандидат медицинских наук, доцент Пак Владислав Евгеньевич.

Владислав Евгеньевич — достойный представитель врачебной хирургической династии, воспитавшей несколько поколений хирургов: отец — Пак Евгений Авраамович — известный хирург и ученый, мама — Роза Александровна — хирург-офтальмолог.

В 1976 году Владислав Евгеньевич окончил лечебный факультет Иркутского Государственного медицинского института. По распределению работал на севере Иркутской области врачом хирургического отделения Усть-Илимской центральной районной больницы.

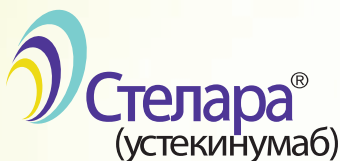
С 1980 года — клиническая ординатура и работа на кафедре госпитальной хирургии ИГМУ.

В 1991 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Хирургическая тактика при двусторонних заболеваниях легких, осложненных легочным кровотечением». В 2002 году Пак В.Е. вступил в должность заведующего отделением колопроктологии Иркутской областной клинической больницы. Многие годы Владислав Евгеньевич совмещает педагогическую, научную и практическую деятельность. Основные разделы в клинической практике: колопроктология, воспалительные заболевания кишечника, легочная и абдоминальная хирургия, гнойная хирургия. Владислав Евгеньевич — автор и соавтор более 100 научных работ, в том числе 5 монографий и 10 патентов. Результаты исследований неоднократно представлены на российских и международных научных форумах. Поощрен наградами, грамотами и благодарностями Правительства Иркутской области, МЗ Иркутской области и МЗ Российской Федерации.

Владислав Евгеньевич — не только высококвалифицированный, талантливый врач, но и неординарный человек с тонким чувством юмора, надежный друг и Учитель.

Пак В.Е. — Член правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», вице-президент Ассоциации хирургов Иркутской области, главный внештатный специалист-колопроктолог Министерства здравоохранения Иркутской области.

Друзья, коллеги, коллектив ГБУЗ Областная «Ордена Знак Почета» клиническая больница, а также редакционная коллегия журнала «Колопроктология» горячо поздравляют юбиляра и желают здоровья, активного долголетия и дальнейших творческих успехов.



СТЕЛАРА® – баланс эффективности системного биологического препарата и безопасности как у селективного

Скорость наступления эффекта



Уменьшение боли в животе и частоты дефекаций **уже на 1-й неделе** терапии препаратом Стелара® у пациентов с болезнью Крона¹ и **уменьшение** частоты дефекаций **на 1-й неделе** терапии при язвенном колите^{2,3}



Долгосрочная клиническая ремиссия



3 из 4 пациентов на терапии препаратом Стелара® **сохраняют ремиссию** в течение не менее 3 лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2 лет при язвенном колите⁵



Благоприятный профиль безопасности



Профиль **безопасности** устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации **сопоставим с плацебо** и препаратами селективного механизма действия^{6,8}



Самая высокая выживаемость терапии



Стелара® демонстрирует **самую высокую выживаемость терапии** по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии – **75%** пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии⁷



Препарат Стелара® входит в российские и международные клинические рекомендации для терапии 1-й и 2-й линий БК и ЯК⁹⁻¹²

Janssen
Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения
www.JanssenMedicalCloud.ru

БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG Poster Abstract P2145 (v1.0). 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis: Results From the UNIFI Induction Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, October 2019; 114: S404. DOI: 10.14308/01.ajg.0000592292.98724.2d. 4. Hanauer S., et al. IM-UNIT: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J. Crohns Colitis*, 2019 Jun; 3, pii: j2110. DOI: 10.1093/ecco-ijc/cjz110. Epub ahead of print. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NAIVE, BIOLOGIC NON-FAILURE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGHOUT 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. *Tu1885 Gastroenterology*, 158 (8): S-1203-S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5056(20)30377-6. Adapted from Panaccione, et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; Epub. 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361. 8. Lass J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biollet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022, Feb.; 7 (2): 161–170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov. 29. PMID: 34856198. 9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/193>. 1 (дата обращения: 06.11.2021). 10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/193>. 1 (дата обращения: 06.11.2021). 11. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease. *Medical Treatment. J. Crohns Colitis*, 2020, Jan. 1; 14 (1): 4–22. DOI: 10.1093/ecco-ijc/cjz1180. PMID: 31711158. 12. Raine T., Bonovas S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis. *Medical Treatment. Journal of Colitis*, January 2022. Vol. 16. Issue 1. P. 2–17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-ijc/cjz1178>.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®, ЛП-001104, ЛСР-006465/09

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Стелара®. Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению. Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое наименование препарата – Стелара®. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Показания к применению. Ближний псориаз. Препарат Стелара® показан для лечения ближнего псориаза средней или тяжелой степени у взрослых пациентов при отсутствии ответа или при непереносимости других методов системной терапии, в том числе циклоспорином, метотрексатом или ПУВА-терапией (псорален и ультрафиолет А). Ближний псориаз у детей. Препарат Стелара® показан для лечения ближнего псориаза средней или тяжелой степени у детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа или непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Псориазический артрит. Лечение взрослых пациентов с активным псориазическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию. Псориазический артрит у детей. Лечение детей в возрасте 5 лет и старше с активным олевыми псориазическим артритом. Препарат Стелара® может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Болезнь Крона. Лечение взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии или терапии ингибиторами ФНО, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. Язвенный колит. Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. Противопоказания. Повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 6 лет (по показанию «ближний псориаз»), до 5 лет (по показанию «псориазический артрит»), до 18 лет (по показанию «болезнь Крона» и «язвенный колит»); беременность и период грудного вскармливания; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы; злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст (≥65 лет). Способ применения и дозы. Препарат Стелара® «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты. Ближний псориаз. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление лечения. Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективной и безопасной. Псориазический артрит. Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Болезнь Крона и язвенный колит. Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, индукционное введение препарата Стелара® «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе, рассчитанной на основании массы тела, а последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель спустя после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введения до 1 раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. При прерывании терапии болезнью Крона или язвенного колита возобновление его посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является без-

опасным и эффективным. Дети (6 лет и старше). Ближний псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Дети (5 лет и старше). Псориазический артрит. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела менее 60 кг составляет 0,75 мг/кг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела 60 кг и более составляет 45 мг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с сопутствующим ближним псориазом средней или тяжелой степени и массой тела более 100 кг составляет 90 мг. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Побочные действия. Инфекции и инвазии (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции), нарушения со стороны психики (депрессия), нарушения со стороны нервной системы (головкружение, головная боль), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (прозрачные выделения, заложенность носа), нарушения со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (зуд, анне), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (боль в спине, мышцах, суставах), общие нарушения и реакции в месте введения препарата (усталость, эритема в месте введения, реакции в месте введения (в том числе кровянистые, гематомы, уплотнение, припухлость и зуд), астения). Постпрививочные сообщения. Нарушения со стороны иммунной системы (реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактика и ангионевротический отек), инфекции и инвазии (инфекции нижних отделов дыхательных путей), нарушения со стороны нервной системы (паралич лицевого нерва), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, organizing pneumonia), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (пузырчатка, герпетиформный псориаз, шелушение кожи, эритематозный псориаз, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит). Особые указания. Инфекции. Препарат Стелара® является селективным иммуносупрессантом, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получающих препарат Стелара®, наблюдался случай возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара® не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара® у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Злокачественные новообразования. Препараты-иммуносупрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара® в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара® пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара® у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. Реакции гиперчувствительности. В ходе постпрививочного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. Вакцинация. Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия. В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара® с иммунодепрессантами или с короткодействующими не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. Иммуносупрессия. Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммуносупрессию аллергическими заболеваниями, не установлены.

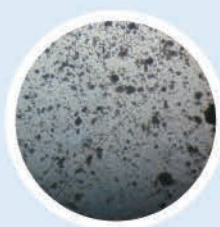
ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Дата выпуска: февраль, 2023 CP-347498

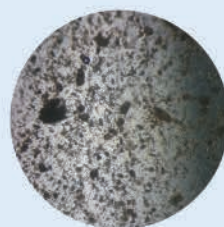
На правах рекламы

Детралекс® — удобная форма лечения геморроя

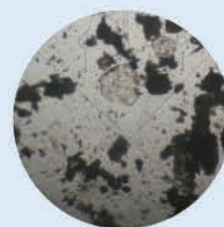
Детралекс® — микронизированная очищенная флавоноидная фракция¹



Детралекс®³



Диосмин 600³



Дженерик МОФ³



Купирование острого приступа¹: 7 дней



Предотвращение рецидивов: 2 месяца

по 1 таблетке 1000 мг 1 раз в день²

Детралекс® рекомендован в схемах комплексной терапии на всех стадиях геморроя⁴

Стадия геморроя	1	2	3	4
Диета и изменение образа жизни	✓	✓		
ДЕТРАЛЕКС®	✓	✓	✓	✓
Нехирургические амбулаторные процедуры		✓	✓	
Оперативное лечение			✓	✓

1. Общая характеристика лекарственного препарата Детралекс. РУ ЛП-№(000880)-(РГ-РУ).

2. Cospile M., Cospile V. Treatment of haemorrhoids with Daflon 500 mg. Phlebology. 1992;7:53-56; 31:10-15.

3. Степанова Э.Ф. и соавт. Флебопротекторы на базе флавоноидов: лекарственные формы, биофармацевтическая характеристика, технологические особенности. Фармация и фармакология. 2020;8(4):233-241.

4. Godeberge P., Sheikh P., Lohsirivat V., Jalife A., Shelygin Y. Micronized purified flavonoid fraction in the treatment of hemorrhoidal disease. J Comp Eff Res. 2021;10(10):801-813.

Детралекс®: краткая информация по безопасности

Состав*. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг; диосмин 450 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 50 мг. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг; диосмин 900 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 100 мг. **Показания*.** Терапия симптомов хронических заболеваний вен (устранение и облегчение симптомов). Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги ног, ощущение тяжести и распирания в ногах, «усталость» ног. Терапия проявлений венозно-лимфатической недостаточности: отеки ног, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, венозные трофические язвы ног. Симптоматическая терапия острого и хронического геморроя. **Способ применения и дозы*.** Венозно-лимфатическая недостаточность — 1000 мг в сутки. Острый геморрой — до 3000 мг в сутки. Хронический геморрой — 1000 мг в сутки. **Противопоказания*.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. **Особые указания*.** Назначение препарата не заменяет специфического лечения заболеваний прямой кишки и анального канала. Если симптомы геморроя сохраняются после рекомендуемого курса терапии, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию. **Взаимодействие*.** **Беременность*/Лактация*.** Не применять препарат. **Фертильность*.** Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*. **Побочное действие*.** Часто: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. Нечасто: колит. Редко: головокружение, головная боль, общее недомогание, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница. Частота неизвестна: боль в животе, изолированный отек лица, губ, век. В исключительных случаях — ангионевротический отек. **Передозировка*.** **Фармакологические свойства*.** Детралекс® обладает веноотонизирующим и ангиопротективными свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозную застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска*.** * Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.

АО «Сервье»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Реклама. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

SERVIER

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ