



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

КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

рецензируемый научно-практический
медицинский журнал

Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

2024
TOM
vol. 23, № 1

www.ruproctology.com

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

Общероссийская общественная организация
«Ассоциация колопроктологов России»



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

том 23, № 1, 2024

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: 8 (499) 642-54-41, доб. 12-71
8 (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

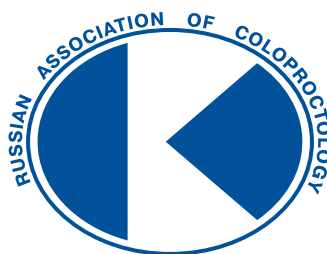
Подписано в печать 13.02.2024

Тираж 1000 экз. Заказ № 10

Отпечатано в ИП Ершов И.А.

Москва, Авиамоторная улица, д. 59

Информация о стоимости экз. — «Свободная цена»



Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA
vol. 23, № 1, 2024

RUSSIAN ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Quarterly since 2002 year

EDITORIAL OFFICE

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

Phone & fax: +7 (499) 642-54-41, ext. 12-71
+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 13.02.2024

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)

Карпук 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, ФГБОУ ДПО РМАНПО 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)

Тимербулатов 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)

Трубочева 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, Russian Medical Academy of Postgraduate Education (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, попечительского 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

СТАТЬЯ НОМЕРА

Сычев С.И., Рыбаков Е.Г., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Пономаренко А.А.

Эффективность тотальной неoadъювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Результаты рандомизированного исследования. 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Абдулжалиева Э.У., Ликуты А.А., Веселов В.В., Мтвралашвили Д.А., Югай О.М., Хомяков Е.А., Чернышов С.В., Сушков О.И.

Эндоскопическая мукозэктомия с циркулярным разрезом слизистой оболочки в лечении опухолей ободочной кишки. Результаты рандомизированного исследования. 21

Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Шахматов Д.Г., Фоменко О.Ю., Пономаренко А.А., Игнатенко М.А., Суровегин Е.С., Сушков О.И.

Факторы риска заворота сигмовидной кишки у пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаректум. 32

Камаева З.З., Титов А.Ю., Хрюкин Р.Ю., Аносов И.С., Шелыгин Ю.А.

Контролируемая циркулярная дилатация и боковая подкожная сфинктеротомия при лечении хронических анальных трещин в сочетании с геморроем 3–4 стадии. 42

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников Е.Н., Гусарева М.А., Бондаренко О.К., Анисимов А.Е., Владимирова Л.Ю.

Результаты резекции прямой кишки при метастатическом раке. 52

Костарев И.В., Захарян А.В., Киселев Д.О., Благодарный Л.А., Мудров А.А., Титов А.Ю.

Пятилетний опыт применения метода лазерной коагуляции при лечении транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки. 59

Маркарян Д.Р., Лукьянов А.М., Киселев Д.О., Агапов М.А.

Прогноз степени повреждений тазового дна в лечении посттравматического анального недержания. 71

Невольских А.А., Бродский А.Р., Авдеенко В.А., Почуев Т.П., Михалева Ю.Ю., Березовская Т.П., Зибилов Р.Ф., Мясина С.А., Орехов И.А., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Трансанальные эндомикрохирургические вмешательства при раке прямой кишки после лучевой или химиолучевой терапии — нюансы и результаты. 82

Хитарьян А.Г., Адизов С.А., Алибеков А.З., Кисляков В.Н., Орехов А.А., Хитарьян В.А., Оплимах К.С., Головина А.А.

ICG-ангиография в оценке качества формирования полнослойного прямокишечного лоскута при оперативном лечении сложных прямокишечных свищей. . . . 91

СОДЕРЖАНИЕ

Чернышова А.Л., Маркович В.А., Черняков А.А., Красильников С.Э., Шумейкина А.А., Трущук Ю.М., Диль О.С., Чернышова А.Е., Архипова Я.И.

Колоректальный рак и беременность 100

Шакиров Р.Р., Панкратова Ю.С., Сенина А.М., Булыгина Е.А., Карасева О.С., Григорьева Т.В., Яруллина Д.Р., Карпухин О.Ю.

Пристеночная микробиота дивертикулов при воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни (пилотное исследование) 108

Штыркова С.В., Соболева О.А., Сабиров К.Р., Новиков В.А., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н.

Диагностика и лечение сложных форм острого парапроктита у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови 117

Шубров Э.Н., Барышев А.Г., Триандафилов К.В.

Новый способ пластического закрытия раневого дефекта после иссечения пилонидальной кисты 129

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Чусова К.А., Богданов А.В., Старков И.Л.

Тубулярное удвоение сигмовидной кишки: описание клинического случая 136

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ

Власко Т.А., Ликутков А.А., Веселов В.В., Пономаренко А.А., Цуканов А.С.

Синдром ювенильного полипоза (обзор литературы) 142

Костюкевич С.В., Бакулин И.Г.

Физические упражнения как эффективная адъювантная терапия при ремиссии воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). 152

Курзанов А.Н., Дурлештер В.М., Быков М.И.

Колоректальный рак, ассоциированный с паратгормон-родственным протеином (обзор литературы) 162

Мингазов А.Ф., Сушков О.И., Каланов Б.Р., Баранова Т.А., Ачкасов С.И.

Предикторы неблагоприятного исхода терапии кортикостероидами у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита (систематический обзор и метаанализ). 172

Синицын Р.К., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Рыбаков Е.Г.

Безопасно ли оставлять рану прямой кишки после трансанальной эндомикрорхиргии открытой? (систематический обзор и метаанализ) 181

CONTENTS

LEADING ARTICLE

Sergey I. Sychev, Evgeny G. Rybakov, Mikhail V. Alekseev, Stanislav V. Chernyshov, Aleksey A. Ponomarenko

Effectiveness of the total neoadjuvant therapy in rectal cancer treatment. Results of the randomized trial 10

ORIGINAL ARTICLES

Elmira U. Abdulzhalieva, Alexei A. Likutov, Victor V. Veselov, Dmitry A. Mtvralashvili, Oleg M. Yugai, Evgeny A. Khomyakov, Stanislav V. Chernyshov, Oleg I. Sushkov

Endoscopic mucosal resection with a circumferential incision in the removal of colon neoplasms. Results of a randomized trial 21

Denis V. Aleshin, Sergey I. Achkasov, Dmitriy G. Shakhmatov, Oksana Yu. Fomenko, Aleksey A. Ponomarenko, Maria A. Ignatenko, Evgeniy S. Surovegin, Oleg I. Sushkov

Risk factors of sigmoid volvulus in patients with idiopathic megacolon 32

Zarina Z. Kamaeva, Aleksandr Yu. Titov, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov, Yuri A. Shelygin

Controlled circular dilatation and lateral subcutaneous sphincterotomy for chronic anal fissures associated with hemorrhoids III-IV. 42

Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan, Natalia V. Soldatkina, Evgeny N. Kolesnikov, Marina A. Gusareva, Olga K. Bondarenko, Alexander E. Anisimov, Lyubov Y. Vladimirova

Results of rectal resection in metastatic cancer 52

Ivan V. Kostarev, Alexander V. Zakharyan, Dmitry O. Kiselev, Leonid A. Blagodarny, Andrey A. Mudrov, Alexander Yu. Titov

Five-year experience of laser coagulation in the treatment of trans- and supra-sphincteric anal fistulas. 59

Daniil R. Markaryan, Alexander M. Lukianov, Dmitry O. Kiselev, Mikhail A. Agapov

Prognoses of injury scale in surgical treatment of posttraumatic anal incontinence 71

Aleksey A. Nevolskikh, Alexander R. Brodskiy, Violetta A. Avdeenko, Taras P. Pochuev, Yulia Yu. Mihaleva, Tatiana P. Berezovskaya, Ruslan F. Zibirov, Sofia A. Myalina, Ivan A. Orekhov, Leonid O. Petrov, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

Transanal endoscopic microsurgery after radiation or chemoradiation therapy for rectal cancer – peculiarities and results 82

Aleksandr G. Khitaryan, Suleiman A. Adizov, Albert Z. Alibekov, Vasiliy N. Kislyakov, Aleksey A. Orekhov, Vera A. Khitaryan, Kseniya S. Oplimakh, Anastasia A. Golovina

ICG-angiography for rectal advancement flap in patients with anal fistulas. 91

Alyona L. Chernyshova, Vitaliy A. Markovich, Alexander A. Chernyakov, Sergey E. Krasilnikov, Anastasia O. Shumeikina, Yulia M. Trushuk, Olga S. Dil, Arina E. Chernyshova, Yana I. Arkhipova

Colorectal cancer and pregnancy 100

CONTENTS

Rais R. Shakirov, Yuliia S. Pankratova, Anastasiya M. Senina, Eugenia A. Boulygina, Olga S. Karaseva, Tatiana V. Grigoryeva, Dina R. Yarullina, Oleg Y. Karpukhin

Mucosal microbiota of the diverticula in inflammatory complications of diverticular disease (a pilot study) 108

Svetlana V. Shtyrkova, Olga A. Soboleva, Kirill R. Sabirov, Vyacheslav A. Novikov, Karen I. Ntanishyan, Elena N. Parovichnikova

Diagnostics and treatment of complicated perianal abscess in patients with hematologic malignancies 117

Erik N. Shubrov, Alexander G. Baryshev, Konstantin V. Triandafilov

A new method for wound defect closure after pilonidal sinus excision 129

CASE REPORT

Ksenia A. Chusova, Alexey V. Bogdanov, Ilya L. Starkov

Tubular duplication of the sigmoid colon: clinical case 136

REVIEW

Tatyana A. Vlasko, Alexey A. Likutov, Viktor V. Veselov, Alexey A. Ponomarenko, Alexey S. Tsukanov

Juvenile polyposis syndrome (review) 142

Sergey V. Kostyukevich, Igor G. Bakulin

Physical exercises as an effective adjuvant therapy of IBD in remission (review) 152

Anatoliy N. Kurzanov, Vladimir M. Durlshter, Mikhail I. Bykov

Colorectal cancer associated with parathyroid hormone-related protein (review) 162

Airat F. Mingazov, Oleg I. Sushkov, Bulat R. Kalanov, Tatiana A. Baranova, Sergey I. Achkasov

Predictors of adverse outcomes of steroids in patients with severe ulcerative colitis (systematic review and meta-analyses) 172

Roman K. Sinitsyn, Michael V. Alekseev, Stanislav V. Chernyshov, Eugeny G. Rybakov

Is it safe to leave rectal wound opened after transanal microsurgery? (systematic review and meta-analysis) 181

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-10-20>



Эффективность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Результаты рандомизированного исследования

Сычев С.И.¹, Рыбаков Е.Г.¹, Алексеев М.В.^{1,2}, Чернышов С.В.¹, Пономаренко А.А.¹

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: предварительный анализ эффективности тотальной неоадьювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: после подписания добровольного информированного согласия пациенты с гистологически подтвержденной аденокарциномой прямой кишки рандомизировались в две группы: в группе ТНТ после неоадьювантной ХЛТ СОД 50–54 Гр с капецитабином проводили 3 курса консолидирующей химиотерапии по схеме хелох, в группе ХЛТ проводили неоадьювантную ХЛТ СОД 50–54 Гр с капецитабином. По окончании лечения проводили контрольное обследование с оценкой регресса опухоли по данным МРТ с применением шкалы mrTRG. Больным с полным клиническим ответом, которые отказались от хирургического лечения, было предложено динамическое наблюдение в рамках стратегии «наблюдения и выжидания». У оперированных больных эффект от неоадьювантной терапии оценивали по результатам патоморфологического исследования с применением шкалы Ryan. Первичная точка исследования: частота полных ответов опухоли (клинических и патоморфологических). Вторичные точки исследования: частота и структура интра- и послеоперационных осложнений, частота осложнений 3–4 степени лучевой терапии и химиотерапии, частота R0-резекций. Исследование зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov (NCT04747951).

РЕЗУЛЬТАТЫ: за период с октября 2020 — по октябрь 2023 гг. в рандомизированное исследование было включено 183 пациента: 91 — в группе ТНТ и 92 — в группе ХЛТ. В анализ включено 60 пациентов в группе ТНТ и 71 пациент — в группе ХЛТ. При медиане (Q1, Q3) времени наблюдения 24 (14; 28) месяцев полный клинический ответ сохраняется у 23% (14/60) пациентов в группе ТНТ и у 7% (5/71) пациентов — в группе ХЛТ ($p = 0,008$). У оперированных больных частота полного патоморфологического ответа составила 20% (9/45) — в группе ТНТ и 8% (5/66) — в группе ХЛТ ($p = 0,05$). По частоте развития токсических реакций 3–4 степени, частоте и структуре интра- и послеоперационных осложнений, а также частоте R0-резекций группы статистически значимо не различались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: предварительные результаты рандомизированного исследования продемонстрировали эффективность и безопасность тотальной неоадьювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак прямой кишки, неоадьювантная терапия, тотальная неоадьювантная терапия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сычев С.И., Рыбаков Е.Г., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Пономаренко А.А. Эффективность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Результаты рандомизированного исследования. Колопроктология. 2024; т. 23, № 1, с. 10–20. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-10-20>

Effectiveness of the total neoadjuvant therapy in rectal cancer treatment. Results of the randomized trial

Sergey I. Sychev¹, Evgeny G. Rybakov¹, Mikhail V. Alekseev^{1,2}, Stanislav V. Chernyshov¹, Aleksey A. Ponomarenko¹

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT AIM: to assess effectiveness of total neoadjuvant therapy (TNT) for patients with rectal carcinoma.

PATIENTS AND METHODS: patients with histologically proven rectal carcinoma were randomly assigned in two groups: in the TNT group after the neoadjuvant CRT 50–54 Gy with capecitabine 3 consolidation courses of XELOX were done, in the CTR group — conventional neoadjuvant CRT 50–54 Gy with capecitabine. At the end of the treatment, effect was assessed by MRI using the mrTRG scale. For patients with a full clinical response, who have refused surgery, «watch&wait» approach was used. For others effect of neoadjuvant therapy was evaluated by pathomorphology using the Ryan scale. The primary endpoint of study was the complete response rate (clinical and pathomorphological). Secondary endpoints of study: frequency and structure of intraoperative and postoperative complications, the rate of grade 3–4 toxicity of radiotherapy and chemotherapy, R0-resection rates. The study was registered on the ClinicalTrials.gov (NCT04747951).

RESULTS: between October 2020 and October 2023, 183 patients were included in the randomized study: 91 patients in the TNT group and 92 patients in the CRT group. At median (Q1, Q3) follow-up period 24 (14; 28) months, complete clinical response occurred in 23% (14/60) of TNT patients and in 7% (5/71) of CRT patients ($p = 0.008$). The pCR rate was 20% (9/45) in the TNT group and 8% (5/66) in the CRT group ($p = 0.05$). The frequency of development of toxic reactions of degree 3–4, the rate and structure of intra- and postoperative complications, as well as the rate of R0 resection of the group did not differ significantly. The total rate of Grade 3–4 toxicity, rate of intra- and postoperative complications, R0-resections rate did not differ between two groups.

CONCLUSION: preliminary results of a randomized study demonstrated the effectiveness and safety of total neoadjuvant therapy in rectal cancer treatment.

KEYWORDS: rectal carcinoma, neoadjuvant therapy, total neoadjuvant therapy

CONFLICT OF INTERESTS: The authors declare no conflicts of interest

FOR CITATION: Sychev S.I., Rybakov E.G., Alekseev M.V., Chernyshov S.V., Ponomarenko A.A. Effectiveness of the total neoadjuvant therapy in rectal cancer treatment. Results of the randomized trial. *Koloproktologia*. 2024;23(1):10–20. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-10-20>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Сычев Сергей Игоревич, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: info@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Sychev S.I., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: info@gnck.ru

Дата поступления — 01.12.2023

Received — 01.12.2023

После доработки — 19.12.2023

Revised — 19.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированное лечение является стандартом в лечении большинства больных раком средне- и нижне-ампулярного отдела прямой кишки III стадии или II стадии с компрометированной латеральной границей резекции [1]. Применение данного подхода снизило частоту местных рецидивов до 3–5%, однако, не привело к увеличению общей продолжительности жизни. Ведущая причина смерти у данной категории больных является не локорегиональный рецидив, а отдаленные метастазы [2,3]. Назначение системной химиотерапии в адьювантном режиме у этой когорты больных увеличивает продолжительность жизни, однако, её эффективность меньше, чем у больных раком ободочной кишки. Необходимость проведения химиолучевой терапии в неoadьювантном режиме у больных раком прямой кишки сказывается на переносимости и комплаентности адьювантной химиотерапии, в связи с чем запланированный курс системного лечения получает не более 70% пациентов [4,5]. Перспективным является назначение консолидирующей или индукционной химиотерапии в дополнение к стандартной ХЛТ в режиме тотальной неoadьювантной терапии (ТНТ). По данным литературы, такой

подход не только сопровождается лучшей переносимостью, но и повышает шанс на получение полного патоморфологического ответа, который является благоприятным прогностическим признаком в отношении общей выживаемости пациентов [6,7]. Другим преимуществом ТНТ является увеличение пропорции больных с полным клиническим регрессом опухоли, которым возможно предложить органосохраняющее лечение в рамках стратегии «наблюдения и выжидания».

Данная статья посвящена результатам рандомизированного исследования, целью которого является анализ эффективности тотальной неoadьювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с октября 2020 г. по июнь 2023 г. на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено проспективное, сравнительное, рандомизированное исследование. Гипотеза исследования: комбинация пролонгированной химиолучевой терапии с курсом консолидирующей химиотерапии в режиме тотальной

неoadъювантной терапии повышает частоту полных ответов опухоли прямой кишки, в сравнении со стандартной пролонгированной ХЛТ.

Критерии включения:

- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- гистологически подтвержденная аденокарцинома прямой кишки нижнеампулярного отдела cT2-4N0-2M0 и среднеампулярного отдела cT2-T4N1-2M0;
- общее состояние больного по шкале ECOG0-2 балла.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 и старше 75 лет;
- рецидив рака прямой кишки;
- наличие синхронной первично-множественной опухоли другой локализации;
- предшествующая лучевая терапия на органы малого таза;
- беременность;
- лактация;
- наличие отдаленных метастазов;
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

Первичная точка исследования: частота полных ответов опухоли (клинических и патоморфологических). Вторичные точки исследования: частота и структура интра- и послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo, частота осложнений лучевой терапии по шкале RTOG и химиотерапии по шкале токсичности NCI-CTC, частота R0-резекций. Расчётный размер выборки при мощности исследования 80% и 0,5% ДИ составил по 146 пациентов в каждую группу.

На амбулаторном этапе проводили сбор жалоб и анамнеза. Диагноз устанавливали на основании данных физикального, лабораторного и инструментального обследования, которое включало в себя ректоскопию и колоноскопию с биопсией. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) применяли для стадирования рака прямой кишки, а также для изучения эффекта от неoadъювантной терапии, применяя шкалу mrTRG [8]. Для диагностики отдаленных метастазов применяли мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием.

После получения добровольного информированного согласия каждому пациенту, подходящему под критерии включения, был присвоен индивидуальный номер рандомизации при помощи генератора последовательности случайных чисел интернет ресурса “www.случайное-число.рф”. В соответствии с присвоенным индивидуальным номером пациенты были разделены на две группы: 1) группа ХЛТ — стандартный

пролонгированный курс неoadъювантной химиолучевой терапии СОД 50–54 Гр с приемом капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки *per os* в дни лучевой терапии; 2) группа ТНТ — пролонгированный курс лучевой терапии СОД 50–54 Гр с приемом капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки *per os* в дни лучевой терапии и 3 консолидирующих курса химиотерапии по схеме XELOX в выжидательный период после окончания лучевой терапии.

Лучевую терапию (ЛТ) проводили в режиме стандартного фракционирования, с применением технологии интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT), разовая доза (РД) 2Гр, суммарная доза (СД) 50–54 Гр. Для оценки лучевых реакций применяли шкалу RTOG [9]. Для оценки токсических реакций использовали шкалу NCI-CTC v5.0 [10].

По окончании неoadъювантного лечения через 7–12 недель после завершения лучевой терапии выполняли контрольное обследование (МРТ малого таза, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием). При наличии признаков полного ответа (полный регресс — mrTRG1 по данным МРТ малого таза) обследование дополняли данными эндоректального ультразвукового исследования, ректороманоскопии и/или видеоколоноскопии. Пациентов с полным клиническим ответом опухоли информировали о возможности альтернативного подхода в рамках стратегии «наблюдения и выжидания», которое включает в себя обязательное выполнение обследования каждые 3 месяца на протяжении первых двух лет динамического наблюдения. У пациентов без подтвержденного полного клинического ответа выполняли хирургическое вмешательство в объеме парциальной или тотальной мезоректумэктомии или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки [11]. Качество ТМЭ оценивали в соответствии с градацией Quirke P. [12]. Стадирование рака осуществляли согласно классификации TNM 8-го пересмотра [13]. Лечебный патоморфоз оценивали по шкале Ryan [14].

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по шкале Clavien-Dindo [15]. При выявлении несостоятельности колоректального анастомоза последнюю оценивали в соответствии с классификаций Международной исследовательской группы по изучению рака прямой кишки (А, В или С степени) [16]. Всем оперированным пациентам после лечения рекомендовали динамическое наблюдение [1].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные больных были внесены в электронную таблицу Microsoft ACCESS 2019 for Windows. Непрерывные

переменные при ненормальном распределении вариационных рядов описывали с помощью медиан и квартилей (Q1, Q3). Для анализа дихотомических переменных применяли критерий Фишера или дисперсионный анализ на основе критерия χ^2 . Непрерывные данные при сравнении двух групп оценивали с помощью теста Уилкоксона. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения R studio (version 3.6.1; R studio, Boston, Massachusetts).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с октября 2020 по октябрь 2022 гг. в исследование было включено 183 пациента: 91 в группе ТНТ и 92 — в группе ХЛТ. Из группы ТНТ исключен 31 пациент: 10 — в связи с нарушением протокола (отказ от проведения консолидирующей химиотерапии, проведение короткого курса ЛТ СОД 25 Гр вместо пролонгированного курса ХЛТ СОД 50–54 Гр), 1 пациент исключен в связи со смертью от коронавирусной инфекции на догоспитальном этапе, у 1 пациента была выявлена синхронная аденокарцинома сигмовидной кишки, еще 19 пациентов не явились на контрольный осмотр после проведения неоадьювантной терапии. В группе ХЛТ исключен 21 пациент: 9 — в связи с нарушением протокола, у одного пациента была выявлена синхронная нейроэндокринная опухоль прямой кишки, и у одного пациента был

выявлен рак на фоне язвенного колита, 10 пациентов не явились на контрольный осмотр после проведения неоадьювантного лечения. В общей сложности из исследования исключено 52 (28%) пациента. Такое большое число выбывших из исследования больных во многом обусловлено пандемией COVID-19 в 2020–2022 гг. Значительное число пациентов перенесли коронавирусную пневмонию, что повлияло на отказ от проведения консолидирующей химиотерапии. Была существенно затруднена логистика. Другим обстоятельством являлось проведение короткого курса ЛТ, не требующего длительной госпитализации, вместо пролонгированного курса ХЛТ.

Таким образом, в анализ включено 60 пациентов, прошедших ТНТ и 71 пациент, получивших стандартный курс пролонгированной ХЛТ (Рис. 1).

Сравнение групп по основным характеристикам пациентов

Группы полностью сопоставимы по основным клиническим параметрам и характеристикам опухоли (Табл. 1).

Комплаентность и переносимость неоадьювантной терапии

Полный курс неоадьювантной терапии в группе ТНТ завершили 51/60 (85%) пациентов против 70/71 (99%) в группе ХЛТ, различия при этом статистически значимы ($p = 0,006$). У одного пациента в контрольной группе ХЛТ была прервана в связи с развитием тяжелой лучевой реакции (RTOG 4), обусловленной

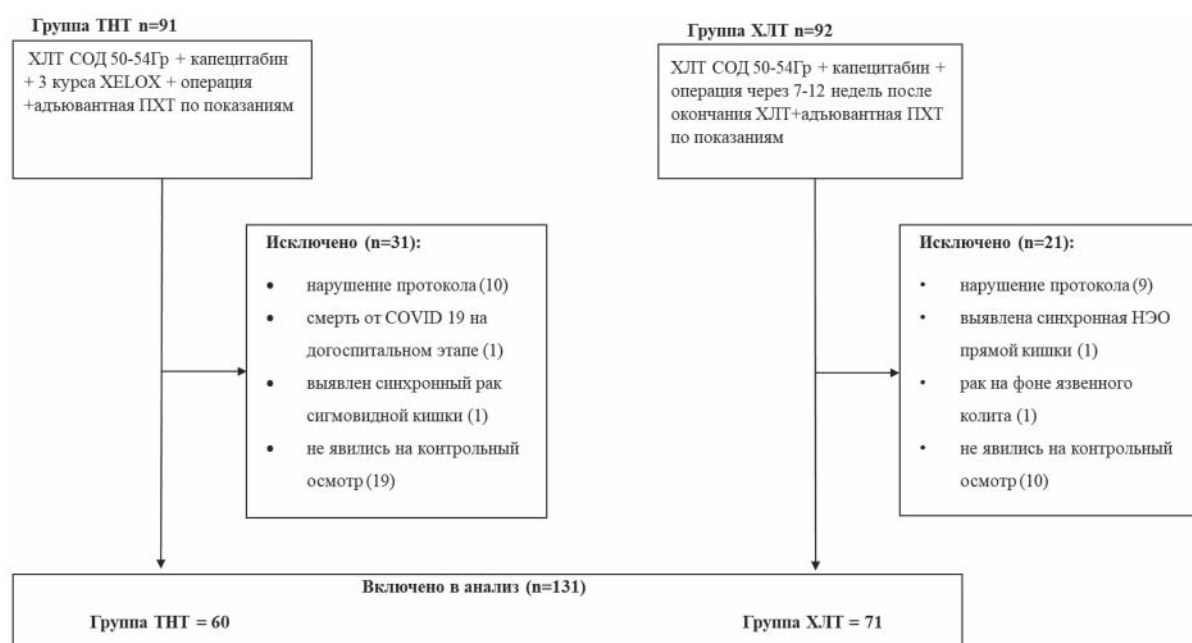


Рисунок 1. Блок-схема исследования

Figure 1. Block diagram of the study

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

ПАРАМЕТР	Группа ТНТ N = 60 (46%)	Группа ХЛТ N = 71 (54%)	P
Возраст, Ме (Q1, Q3)	64 (52, 68)	64 (57, 71)	0,3
Пол, n (%)			0,5
женский	25 (42%)	25 (35%)	
мужской	35 (58%)	46 (65%)	
ИМТ, Ме (Q1, Q3)	26 (23, 27)	26 (23, 28)	0,8
ASA, n (%)			0,6
ASA I	7 (16%)	6 (10%)	
ASA II	32 (73%)	39 (66%)	
ASA III	5 (11%)	13 (22%)	
ASA IV	0 (0%)	1 (2%)	
неизвестно	16	12	
Операции на органах брюшной полости в анамнезе, n (%)	4 (7%)	10 (14%)	0,3
Сахарный диабет, n (%)	6 (10%)	6 (9%)	0,76
Уровень онкомаркеров, Ме (Q1, Q3)			0,9
РЭА, нг/мл	4,4 (2,4, 4,9)	3,2 (2,5, 5,4)	0,8
неизвестно	33	44	
СЭА 19-9, Ед/мл	4 (0, 16)	6 (1, 7)	
неизвестно	33	44	
cT стадия, n (%)			0,3
cT2	18 (30%)	15 (21%)	
cT3	27 (45%)	35 (49%)	
cT4	15 (25%)	21 (30%)	
cN стадия, n (%)			0,2
cN0	24 (40%)	19 (27%)	
cN1	17 (28%)	25 (35%)	
cN2	19 (32%)	27 (38%)	
cTNM, n (%)			0,3
I	12 (20%)	9 (12%)	
II	12 (20%)	10 (15%)	
III	32 (60%)	52 (73%)	
Дифференцировка опухоли, n (%)			0,8
G1	14 (23%)	16 (22%)	
G2	39 (65%)	48 (68%)	
G3	5 (8%)	5 (7%)	
G4	2 (4%)	2 (3%)	
CRM + по данным МРТ, n (%)	25 (42%)	38 (54%)	0,2
Высота опухоли от края ануса (мм), Ме (Q1, Q3)	51 (28, 62)	54 (37, 65)	0,3
Протяженность опухоли (мм), Ме (Q1, Q3)	46 (39, 61)	48 (40, 56)	0,9

развитием лучевого энтероколита. Общая частота осложнений лучевой терапии в группах статистически значимо не различалась и была отмечена у 35/60 (58%) в группе ТНТ против 50/71 (70%) в группе ХЛТ ($p = 0,2$). Подавляющее большинство 51/60 (85%) пациентов в группе ТНТ завершили все 3 курса консолидирующей химиотерапии, 7 (12%) пациентов завершили 2 курса химиотерапии и 2 (3%) пациента завершили только один курс. Только в одном случае химиотерапия была прекращена по причине развития токсических реакций. В остальных случаях причиной было несоблюдение протокола исследования. Общая частота осложнений химиотерапии составила 26/60 (43%) в группе ТНТ против 12/71 (17%) в группе ХЛТ, различия при этом оказались статистически значимы ($p = 0,003$) и были обусловлены токсическими реакциями легкой степени по шкале NCI-CTC v5.0.

Тяжелые токсические реакции 3–4 степени отмечены только в группе ТНТ у двух пациентов (3%) и были обусловлены гематологической токсичностью. По частоте развития диареи, тошноты и периферической полинейропатии статистически значимых различий получено не было (Табл. 2).

Эффективность неоадьювантной терапии

Всего отмечено пять случаев прогрессирования во время проведения неоадьювантного лечения. В группе ТНТ у 1/60 (2%) пациента с опухолью нижеампулярного отдела по окончании ТНТ отмечен полный регресс первичной опухоли, однако, по данным КТ, выявлено множественное билобарное метастатическое поражение легких. В группе ХЛТ в 4/71 (6%) наблюдениях выявлено прогрессирование. У одного пациента с местнораспространенным

Таблица 2. *Комплаентность и переносимость неоадьювантной терапии*
Table 2. *Compliance and tolerability of neoadjuvant therapy*

Особенности неоадьювантного лечения	Группа ТНТ N = 60	Группа ХЛТ N = 71	P
Полный курс неоадьювантного лечения	51/60 (85%)	70/71 (99%)	0,006
Прерывание лучевой терапии	–	1/71 (1%)	1
Общая частота лучевой токсичности по шкале RTOG, n (%)			
Grade 1–2	35/60 (58%)	49/ 71 (69%)	0,2
Grade 3–4	–	1/71 (1%)	
Общая частота токсических реакций по шкале NCI-CTC, n (%)			
Grade 1–2	24/60 (40%)	12/71 (17%)	0,002
Grade 3–4	2/60 (3%)	–	
Гематологическая токсичность, n (%)			
Grade 1–2	6/60 (10%)	1/71 (1%)	0,01
Grade 3–4	2/60 (3%)	–	
Диарея, n (%)			
Grade 1–2	14/60 (23%)	10/71 (14%)	0,2
Периферическая полинейропатия, n (%)			
Grade 1–2	5/60 (8%)	10/71 (14%)	0,4
Тошнота, n (%)			
Grade 1–2	5/60 (8%)	1/71 (1%)	0,1

раком нижнеампулярного отдела прямой кишки после ХЛТ по данным МРТ выявлен метастаз в S7 печени до 1,5 см в диаметре. У одного пациента по завершении ХЛТ при контрольном КТ органов грудной клетки выявлен метастаз в S6 левого легкого до 0,6 см в диаметре, в связи с чем пациенту было выполнено этапное лечение. У двух пациентов, которым выполняли оперативное вмешательство интраоперационно в печени выявлены солитарные метастазы. В обоих случаях выполнено simultанное оперативное вмешательство с атипичной резекцией сегментов печени. Таким образом, прогрессирование в группе ТНТ

отмечено в 1/60 (1%) случаев в сравнении с 4/71 (6%) в группе ХЛТ ($p = 0,4$). После окончания неоадьювантного лечения и прохождения контрольного обследования у 18 из 60 (30%) пациентов из группы ТНТ и у 8 (11%) из 71 из группы ХЛТ выявлен полный клинический регресс опухоли, в связи с чем эти пациенты отказались от хирургического лечения в пользу динамического наблюдения в рамках стратегии «watch&wait» ($p = 0,006$). Остальным 41 (68%) из 60 больных — из группы ТНТ и 63 (89%) из 71 — из группы ХЛТ было выполнено оперативное вмешательство (Рис. 2,3).

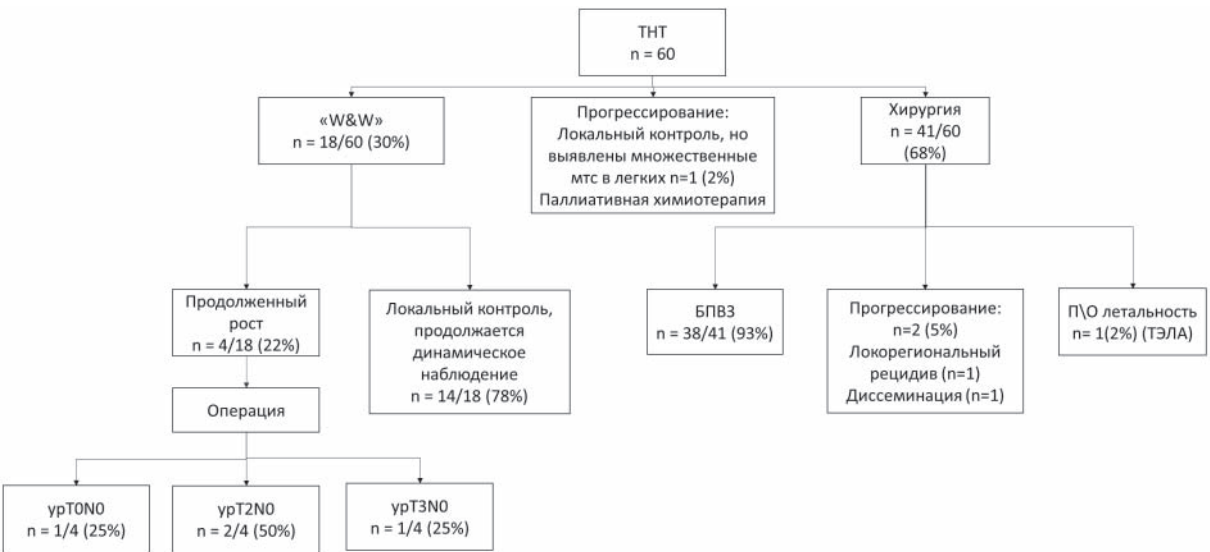


Рисунок 2. *Блок-схема результатов неоадьювантного лечения пациентов в группе ТНТ: БПВЗ — без признаков возврата заболевания*

Figure 2. *Flowchart of the results of neo-adjuvant treatment of patients in the TNT group: BPVZ — without signs of a return of the disease*

Таблица 3. Сопоставление данных непосредственных результатов выполнения оперативных вмешательств
Table 3. Comparison of data on the immediate results of surgical interventions

ПАРАМЕТР	Группа ТНТ N = 45	Группа ХЛТ N = 66	P
Продолжительность операции (мин), Ме (Q1, Q3)	180 (148, 195)	180 (156, 208)	0,56
Кровопотеря (мл), Ме (Q1, Q3)	65 (30, 100)	60 (30, 100)	0,8
Доступ, n (%) лапароскопический открытый	33 (73%) 12 (27%)	39 (59%) 27 (41%)	0,3
Виды оперативных вмешательств, n (%) БПЭ* БАР** НПРПК ПРПК Эвисцерация	11 (24%) 10 (22%) 20 (45%) 4 (9%) 0 (0%)	22 (35%) 12 (19%) 31 (44%) 0 (0%) 1 (2%)	0,3
Число сфинктеросохраняющих резекций, n (%)	34 (75%)	43 (65%)	0,4

Примечание: БПЭ — брюшно-промежностная экстирпация, БАР — брюшно-анальная резекция

Результаты лечения больных в рамках стратегии «watch&wait»

Полный регресс опухоли, по данным контрольного обследования, выявлен у 18/60 (30%) пациентов, получивших ТНТ и у 8/71 (11%), получивших стандартную ХЛТ. После подписания информированного согласия эти больные отказались от хирургического лечения в пользу динамического наблюдения в рамках стратегии «watch&wait». Медиана (Q1, Q3) времени наблюдения составила 24 (14; 28) месяца. Продолженный рост заподозрен у 4/18 (22%) пациентов в группе ТНТ в сроки через 6 (n = 1), 12 (n = 2) и 18 (n = 1) месяцев и у 3/8 (37%) пациентов из группы ХЛТ — через 6 (n = 1) и 12 (n = 2) месяцев после окончания неоадьювантного лечения, в связи с чем было

выполнено хирургическое лечение. При патоморфологическом исследовании операционных препаратов у трех больных после ТНТ и у трех после ХЛТ были выявлены признаки резидуальной опухоли: урТ2N0cM0 (n = 2) и урТ3N0cM0 (после ТНТ), урТ2N0cM0 (n = 2) и урТ3N0cM0 (после ХЛТ). В одном наблюдении после ТНТ, по данным патоморфологического исследования, выявлен полный ответ опухоли — урТ0N0cM0. Все оставшиеся больные с полным клиническим ответом остаются под динамическим наблюдением. Медиана (Q1,Q3) времени наблюдения составляет 24 (14; 28) месяца.

Результаты хирургического лечения

Хирургическое лечение выполнено у 41 пациента в группе ТНТ и у 63 пациентов из группы ХЛТ.

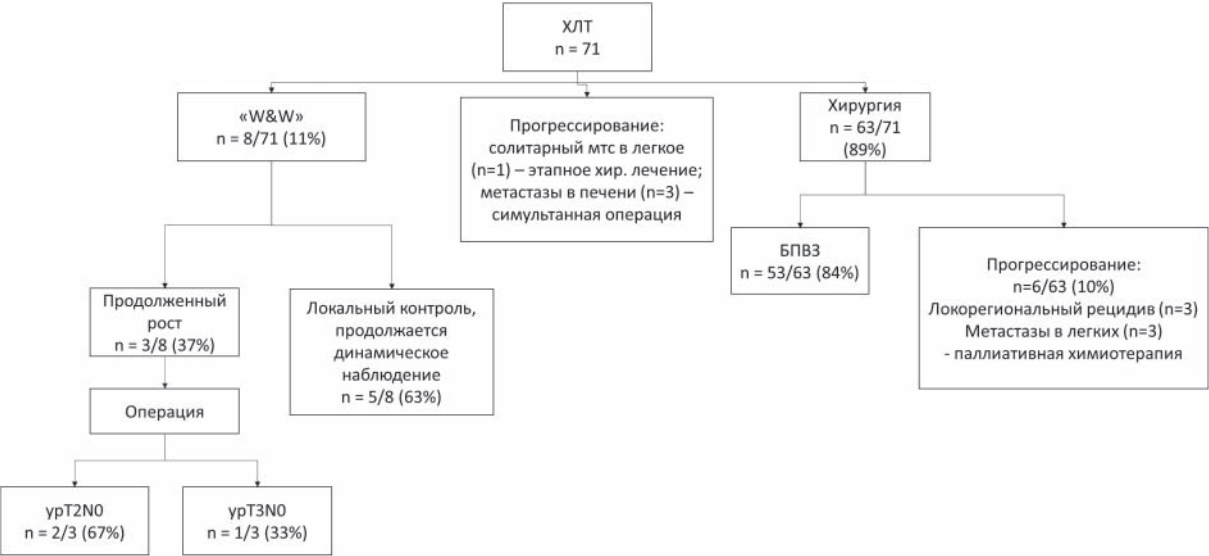


Рисунок 3. Блок-схема результатов неоадьювантного лечения пациентов в группе ХЛТ: БПВЗ — без признаков возврата заболевания

Figure 3. Flowchart of the results of neo-adjuvant treatment of patients in the CLT group: BPVZ — without signs of a return of the disease

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

ПАРАМЕТР	Степень тяжести (Clavien-Dindo)	Группа ТНТ N = 45	Группа ХЛТ N = 66	P
Раневая инфекция, n (%)	I	1 (2%)	1 (2%)	0,9
Атония мочевого пузыря, n (%)	I	3 (7%)	6 (9%)	0,5
Парез ЖКТ, n (%)	II	5 (11%)	9 (14%)	0,8
Несостоятельность анастомоза, n (%)	II	2/23 (9%)	1/30 (3%)	0,7
В степень				
Перфорация тонкой кишки, n (%)	IIIB	2 (4%)	0	> 0,99
Кровотечение, n (%)	IIIB	1 (2%)	0	> 0,99
ТЭЛА, n (%)	V	1 (2%)	0	> 0,99
Всего, n (%)		15 (33%)	17 (26%)	0,6

Таблица 5. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов
Table 5. The results of a pathomorphological study of removed specimens

ПАРАМЕТР	Группа ТНТ N = 45	Группа ХЛТ N = 66	P
урТ стадия, n (%)			0,2
урТ0	11 (24%)	5 (8%)	
урТ1	3 (7%)	3 (5%)	
урТ2	8 (18%)	18 (27%)	
урТ3	22 (49%)	37 (55%)	
урТ4	1 (2%)	3 (5%)	
урN стадия, n (%)			0,5
урN0	33 (73%)	42 (64%)	
урN1	7 (16%)	14 (21%)	
урN2	5 (11%)	10 (15%)	
Перинеуральная инвазия (PN), n (%)	6 (14%)	16 (24%)	0,2
Лимфоваскулярная инвазия (LV), n (%)	18 (40%)	39 (59%)	0,02
TRG по Rayn, n (%)			0,04
TRG0	9 (20%)	5 (7%)	
TRG1	9 (20%)	12 (18%)	
TRG2	18 (40%)	40 (61%)	
TRG3	9 (20%)	8 (12%)	
TRG4	0 (0%)	1 (2%)	
Полный патоморфологический ответ (pCR), n (%)	9 (20%)	5 (8%)	0,05
Частота R0-резекций, n (%)			0,9
R0	41 (91%)	59 (89%)	
R1	4 (9%)	7 (11%)	

Таблица 6. Общая частота полных ответов
Table 6. Complete responses rate

Признак	ТНТ (n = 60)	ХЛТ (n = 71)	P
Частота полного клинического ответа, n (%)	14 (23%)	5 (7%)	0,008
Частота полного патоморфологического ответа, n (%)	9/45 (20%)	5/66 (8%)	0,05
Общая частота полных ответов, n (%)	23 (38%)	10 (14%)	0,001

В процессе динамического наблюдения в рамках стратегии «watch&wait» оперативное вмешательство было выполнено еще у 4 пациентов из группы ТНТ и у 3 пациентов из группы ХЛТ. Таким образом, в группе ТНТ оперативное вмешательство выполнено у 45 (75%) из 60 пациентов и у 66 (93%) из 71 — в группе ХЛТ. Группы были сопоставимы по медиане продолжительности оперативного вмешательства, интраоперационной кровопотере и виду хирургического доступа (Табл. 3).

У одного пациента в группе ТНТ послеоперационный период осложнился развитием

тромбоэмболии легочной артерии, что привело к смерти больного. Летальность составила 2% в группе ТНТ. Послеоперационные осложнения отмечены у 33% пациентов — в группе ТНТ и у 27% — в группе ХЛТ ($p = 0,6$). Третью степень по шкале Clavien-Dindo наблюдали у трех пациентов из группы ТНТ, в двух случаях причиной повторного вмешательства была перфорация стенки тонкой кишки, в другом — кровотечение. Несостоятельность анастомоза В степени выявлена у двух пациентов (9%) в группе ТНТ и у одного (3%) пациента в группе ХЛТ. Медиана (Q1, Q3) послеоперационного дня в группе ТНТ составила 9 (6,

11) койко-дней и 9 (7, 12) — в группе ХЛТ ($p = 0,6$) (Табл. 4).

Результаты патоморфологического исследования

По данным патоморфологического исследования удаленных макропрепаратов частота полного патоморфологического ответа по шкале Ryan в группе ТНТ составила 20% (9/45) в сравнении с 8% (5/62) — в группе ХЛТ ($p = 0,06$). Частота R0 резекций в группе ТНТ составила 91% (41/45) против 89% (57/62) — в группе ХЛТ ($p = 0,9$). Группы не различались по таким параметрам, как урТ и урN стадия, периневральная и лимфоваскулярная инвазия (Табл. 5).

Таким образом, частота полного клинического ответа в группе составила 17/53 (32%) против 6/68 (9%) в группе ХЛТ, различия оказались статистически значимы ($p = 0,001$). Частота полного патоморфологического ответа у оперированных больных составила 8/36 (22%) — в группе ТНТ, в сравнении с 4/62 (7%) — в группе ХЛТ ($p = 0,02$). Таким образом, общая частота полных ответов (патоморфологического и клинического) составила 25/53 (47%) — в группе ТНТ, против 10/68 (15%) — в группе ХЛТ ($p = 0,001$) (Табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

В опубликованных ранее предварительных результатах была продемонстрирована безопасность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки [17]. По завершении исследования было подтверждено, что применение ТНТ не приводит к статистически значимому увеличению частоты возникновения токсических реакций III-IV степени, которая была отмечена только в 2/60 (3%) наблюдениях в группе ТНТ, в сравнении с 0/71 (0%) — в группе ХЛТ ($p = 0,9$). Равным образом, применение тотальной неоадьювантной терапии не сопровождается статистически значимым увеличением частоты интра- и послеоперационных осложнений. В данном исследовании достигнут приемлемый уровень комплаентности ТНТ: 51 (85%) из 60 пациентов прошли все 3 запланированных курса консолидирующей химиотерапии, 7 (12%) пациентов завершили 2 курса химиотерапии и 2 (3%) пациента завершили только один курс. Однако только в одном случае химиотерапия была прекращена по причине развития токсических реакций.

Оценку эффективности проведенного неоадьювантного лечения проводили путем анализа частоты полных клинических и патоморфологических ответов. Полный патоморфологический ответ после неоадьювантной терапии является благоприятным

прогностическим признаком. Так, по данным метаанализа Martin S.T. и соавт., опубликованного в 2012 году и объединившего результаты лечения более 3000 пациентов, общая выживаемость у больных с полным патоморфологическим ответом больше в три раза (ОШ = 3,3; 95% ДИ 1,6–6,5; $p = 0,001$), а вероятность отдаленных метастазов меньше на 20% (ОШ = 0,2; 95% ДИ 0,1–0,5; $p = 0,001$) [6].

Применение стандартной неоадьювантной ХЛТ позволяет рассчитывать на полный ответ, в среднем, всего лишь у каждого десятого больного [18], в то время, как применение тотальной неоадьювантной терапии позволяет повысить частоту полных ответов, что также было продемонстрировано в нашем исследовании. Отмечена тенденция к большей частоте полных патоморфологических ответов, которая составила 20% (9/45) в группе ТНТ, в сравнении с 8% (5/66) ($p = 0,05$).

Применение ТНТ может увеличить число пациентов с полным клиническим ответом рака прямой кишки для динамического наблюдения в рамках стратегии «watch&wait». Фундаментальным исследованием в этом направлении является публикация Habr-Gama A. и соавт., которые объединили результаты лечения 265 больных раком прямой кишки. В данном исследовании убедительным образом была показана возможность динамического наблюдения в рамках стратегии «наблюдения и выжидания» у пациентов с полным клиническим ответом опухоли. По достижении 10 лет наблюдения полный клинический ответ подтвержден у 27% пациентов при 97% общей и 84% безрецидивной выживаемости [19]. При анализе частоты полных клинических ответов мы столкнулись с проблемой отсутствия единых критериев и методов оценки. Общепринятым правилом является минимальный двухлетний порог наблюдения, по достижении которого можно говорить о стойком клиническом ответе. Данный вывод сделан, основываясь на результатах международной базы данных — «International Watch&Wait Database», по данным которой рецидивы рака прямой кишки возникают чаще в первые два года [20]. В нашем исследовании, в настоящий момент, подавляющее большинство больных еще не достигли двухлетнего порога наблюдения. Однако полученные предварительные результаты выглядят оптимистично. У 17 (32%) из 53 пациентов в группе ТНТ и у 6 (9%) из 68 — в группе ХЛТ при медиане наблюдения 15,3 (11,1; 17,4) месяцев сохраняются признаки полного клинического ответа, что является статистически значимым ($p = 0,001$). Медиана (Q1, Q3) времени наблюдения 15,3 (11,1; 17,4) месяцев ограничивает достоверность полученных результатов.

Недостатком данного исследования является большое количество выбывших из-под наблюдения

больных, что было связано с пандемией COVID-19. С другой стороны, проведение консолидирующей химиотерапии у ряда больных по месту жительства было связано с нарушением протокола исследования, что было неизбежным в условиях чрезмерной нагрузки на здравоохранение в неблагоприятной эпидемиологической обстановке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты свидетельствуют о том, что применение тотальной неoadъювантной терапии является безопасной и эффективной альтернативной стандартной предоперационной ХЛТ за счет большей частоты полных клинических и патоморфологических ответов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Сычев С.И., Чернышов С.В., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г.

Сбор и обработка материалов: Сычев С.И.

Статистическая обработка: Сычев С.И., Пономаренко А.А.

Написание текста: Сычев С.И., Алексеев М.В.

Редактирование: Рыбаков Е.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Sergey I. Sychev, Stanislav V. Chernyshov, Aleksey A. Ponomarenko, Evgeny G. Rybakov*

Collection and processing of the material: *Sergey I. Sychev*

Statistical processing: *Sergey I. Sychev, Aleksey A. Ponomarenko*

Writing of the text: *Sergey I. Sychev, Mikhail V. Alekseev*

Editing: *Evgeny G. Rybakov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Сычев С.И. — 0000-0002-2534-792X

Чернышов С.В. — 0000-0002-6212-9454

Пonomаренко А.А. — 0000-0001-7293-1859

Алексеев М.В. — 0000-0001-5655-6567

Рыбаков Е.А. — 0000-0002-3919-9067

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey I. Sychev — 0000-0002-2534-792X

Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454

Aleksey A. Ponomarenko — 0000-0001-7293-1859

Mikhail V. Alekseev — 0000-0001-5655-6567

Evgeny G. Rybakov — 0000-0002-3919-9067

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Рак прямой кишки. Российское Общество Клинической Онкологии, Ассоциация Онкологов России, Российское Общество Специалистов По Колоректальному Раку, Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация Колопроктологов России». 2022;78.
2. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–23. doi: 10.1056/NEJMoa060829
3. Gollins S, Sebag-Montefiore D. Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Oncol*. 2016;28(2):146–51. doi: 10.1016/j.clon.2015.11.003
4. Xiao TX, Hou WY, Mei SW, et al. Survival analysis of early-onset locally advanced rectal cancer: a retrospective study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. 2023 Jan;26(1):75–83. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20220704-00291
5. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):693–701. doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce
6. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(7):918–28. doi: 10.1002/bjs.8702 Epub 2012 Feb 23.
7. Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2822–32. doi: 10.1245/s10434-011-2209-y
8. Yoen H, Park HE, Kim SH, et al. Prognostic value of tumor regression grade on MR in rectal cancer: A large-scale, single-center

experience. *Korean J Radiol*. 2020;21(9):1065–76. doi: 10.3348/kjr.2019.0797

9. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C

10. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr* [Internet]. 2017;155. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50

11. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg*. 1998 Aug;133(8):894–9. doi: 10.1001/archsurg.133.8.894

12. Campa-Thompson M, Weir R, Calcetera N, et al. Pathologic processing of the total mesorectal excision. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015 Mar;28(1):43–52. doi: 10.1055/s-0035-1545069

13. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. United States. 2017;67:93–9. doi: 10.3322/caac.21388

14. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, et al. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel*. 2015 Oct;17(10):849–61. doi: 10.1111/codi.13081

15. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

16. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grad-

ing of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010 Mar;147(3):339–51. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012

17. Сычев С.И., Чернышов С.В., Арзамасцева А.И., и соавт. Безопасность тотальной неoadъювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Предварительные результаты рандомизированного исследования. *Колопроктология*. 2022;21(3):76–84. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84

18. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688–96. doi: 10.1200/JCO.2005.02.1329

REFERENCES

- Rectal cancer. Clinical guidelines. Russian Society of Clinical Oncology, Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Specialists in Colorectal Cancer, All-Russian Public Organization "Association of Coloproctologists of Russia." 2022; p. 78. (in Russ.)
- Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–23. doi: 10.1056/NEJMoa060829
- Gollins S, Sebag-Montefiore D. Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Oncol*. 2016;28(2):146–51. doi: 10.1016/j.clon.2015.11.003
- Xiao TX, Hou WY, Mei SW, et al. Survival analysis of early-onset locally advanced rectal cancer: a retrospective study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. 2023 Jan;26(1):75–83. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20220704-00291
- Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):693–701. doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce
- Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(7):918–28. doi: 10.1002/bjs.8702 Epub 2012 Feb 23.
- Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2822–32. doi: 10.1245/s10434-011-2209-y
- Yoen H, Park HE, Kim SH, et al. Prognostic value of tumor regression grade on MR in rectal cancer: A large-scale, single-center experience. *Korean J Radiol*. 2020;21(9):1065–76. doi: 10.3348/kjr.2019.0797
- Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C
- Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr* [Internet]. 2017;155. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg*. 1998 Aug;133(8):894–9. doi: 10.1001/archsurg.133.8.894
- Campa-Thompson M, Weir R, Calcetera N, et al. Pathologic processing of the total mesorectal excision. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015 Mar;28(1):43–52. doi: 10.1055/s-0035-1545069
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. United States. 2017;67:93–9. doi: 10.3322/caac.21388
- Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, et al. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel*. 2015 Oct;17(10):849–61. doi: 10.1111/codi.13081
- Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010 Mar;147(3):339–51. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012
- Sychev S.I., Chernyshov S.V., Arzamastseva A.I., et al. Safety of the total neo-adjuvant therapy in rectal cancer treatment. Preliminary results of the randomized trial. *Koloproktologia*. 2022;21(3):76–84. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84
- Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688–96. doi: 10.1200/JCO.2005.02.1329
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):711–8. doi: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
- Temmink SJD, Peeters KCMJ, Bahadoer RR, et al. Watch and wait after neoadjuvant treatment in rectal cancer: Comparison of outcomes in patients with and without a complete response at first reassessment in the International Watch & Wait Database (IWWD). *Br J Surg* [Internet]. 2023;110(6):676–84. doi: 10.1093/bjs/znad051

OverStitch Sx™

Endoscopic Suturing System

Теперь и для
одноканальных
эндоскопов



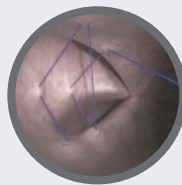
OverStitch™
Endoscopic Suturing System



Ушивание дефектов



Плотное соединение
тканей



Аппроксимация тканей
большой площади

OverStitch™
Endoscopic Suturing System

Для двухканальных эндоскопов

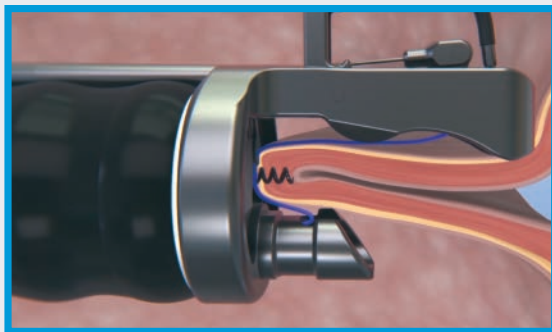
OverStitch Sx™
Endoscopic Suturing System

Для одноканальных эндоскопов

Завершите эндоскопическую операцию без ограничения размера дефекта

OverStitch и OverStitch Sx — эндоскопические шовные системы выводят терапевтическую эндоскопию на новый уровень, позволяя врачам накладывать полнотенные швы с помощью гибкого эндоскопа без ограничения размера дефекта и выбора эндоскопа. Адаптивные методы наложения швов системы OverStitch открывают больше возможностей для выполнения эндоскопических и бариатрических процедур и обеспечивают аппроксимацию тканей большой площади.

Полнотенное ушивание



Endomed

Эксклюзивный представитель в России – компания Endomed

Санкт-Петербург, пр. Metallistov, д. 7

8 (800) 100 17 61 www.endomed.biz info@endomed.biz

№ РЗН 2023/21040



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 Адиля, д. 2
Тел.: 8 (499) 642-54-41 доб. 1215
E-mail: info@akr-online.ru

Оплата через мобильное приложение банка

Оплата вступления
в Ассоциацию



Оплата годового
членского взноса



Реквизиты для оплаты членских взносов

ИНН 7734036405; КПП 773401001; БИК 044525411
Р/сч. 40703810300350000028
в Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва
к/сч. 30101810145250000411

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 Адиля, 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



<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-21-31>



Эндоскопическая мукозэктомия с циркулярным разрезом слизистой оболочки в лечении опухолей ободочной кишки. Результаты рандомизированного исследования.

Абдулжалиева Э.У.¹, Ликотов А.А.^{1,2}, Веселов В.В.^{1,2}, Мтвралашвили Д.А.¹, Югай О.М.¹, Хомяков Е.А.^{1,2}, Чернышов С.В.¹, Сушков О.И.¹

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки с циркулярным разрезом (*endoscopic mucosal resection with circumferential incision, C-EMR*) и эндоскопической диссекции в подслизистом слое (*endoscopic submucosal dissection, ESD*) при лечении больных с крупными доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: с ноября 2020 г. по июль 2022 г. было проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование, в которое включено 103 пациента с доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки размерами от 20 до 30 мм. Метод C-EMR был применен у 52, ESD — у 51 больного.

РЕЗУЛЬТАТЫ: удаление опухоли методом C-EMR требовало статистически значимо меньше времени, по сравнению с методикой ESD — 30 и 60 мин., соответственно ($p < 0,001$). Интра- и послеоперационные осложнения возникли у 13 (23,7%) пациентов в группе C-EMR и у 12 (23,5%) больных в группе ESD. Наиболее часто регистрируемым осложнением был посткоагуляционный синдром в основной и контрольной группах — в 9 (17,3%) и 11 (21,6%) случаях, соответственно. Установлено, что неудобное расположение опухоли ($ОШ = 18,3$; $p = 0,01$) и интраоперационные осложнения ($ОШ = 37,5$; $p = 0,04$) являются независимыми факторами конверсии эндоскопического вмешательства. Частота удаления опухоли единым блоком в основной и контрольной группах статистически значимо не различалась — у 47 (90,4%) и 49 (96,1%) больных, соответственно ($p = 0,4$), также как и частота достижения негативных границ резекции (R0) — в 40 (76,9%) и 45 (88,2%) случаях, соответственно ($p = 0,2$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: эндоскопическая резекция слизистой оболочки с циркулярным разрезом является эффективным и безопасным вмешательством, сопоставимым с диссекцией в подслизистом слое, и может быть методом выбора при доброкачественных эпителиальных новообразованиях ободочной кишки размерами от 20 до 30 мм. Кроме того, продолжительность операции с применением метода C-EMR в два раза меньше, чем при выполнении ESD.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: EMR, ESD, C-EMR, эпителиальные новообразования толстой кишки, циркулярный разрез, гибридный метод

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Абдулжалиева Э.У., Ликотов А.А., Веселов В.В., Мтвралашвили Д.А., Югай О.М., Хомяков Е.А., Чернышов С.В., Сушков О.И. Эндоскопическая мукозэктомия с циркулярным разрезом слизистой оболочки в лечении опухолей ободочной кишки. Результаты рандомизированного исследования. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 21–31. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-21-31>

Endoscopic mucosal resection with a circumferential incision in the removal of colon neoplasms. Results of a randomized trial.

Elmira U. Abdulzhaliyeva¹, Alexei A. Likutov^{1,2}, Victor V. Veselov^{1,2}, Dmitry A. Mtvralashvili¹, Oleg M. Yugai¹, Evgeny A. Khomyakov^{1,2}, Stanislav V. Chernyshov¹, Oleg I. Sushkov¹

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 compare the early and late results of endoscopic mucosal resection with a circular incision (C-EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD) for large benign epithelial neoplasms of the colon.

PATIENTS AND METHODS: a prospective randomized comparative study (November 2020 to July 2022) included 103 patients with benign epithelial neoplasms of the colon 20–30 mm sized. The C-EMR method was used in 52, ESD — 51 patients.

RESULTS: the removal of the tumor by the C-EMR required significantly less time, compared with the ESD method — 30 and 60 minutes, respectively ($p < 0.001$). Intra- and postoperative complications occurred in 13 (23.7%) patients in the C-EMR group and in 12 (23.5%) patients in the ESD group. The most frequently reported complication was post-coagulation syndrome in the main and control groups — in 9 (17.3%) and 11 (21.6%) cases, respectively. It was found that the difficult location of the tumor ($OR = 18.3$; $p = 0.01$) and intraoperative complications ($OR = 37.5$; $p = 0.04$) are independent conversion factors of endoscopic intervention. The incidence of tumor removal en bloc and negative resection margins (R0) in the main and control groups did not significantly differ — 47 (90.4%) and 49 (96.1%) ($p = 0.4$) and 40 (76.9%) and 45 (88.2%) ($p = 0.2$), respectively.

CONCLUSION: endoscopic mucosal resection with a circumferential incision is an effective and safe option comparable to endoscopic submucosal dissection, and can be the method of choice for benign epithelial neoplasms of the colon sized 20–30 mm. The operation time of C-EMR is two times less than ESD.

KEYWORDS: EMR, ESD, C-EMR, hybrid method, circular incision, epithelial neoplasms

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Abdulzhalieva E.U., Likutov A.A., Veselov V.V., Mtvralashvili D.A., Yugai O.M., Khomyakov E.A., Chernyshov S.V., Sushkov O.I. Endoscopic mucosal resection with a circumferential incision in the removal of colon neoplasms. Results of a randomized trial. *Koloproktologia*. 2024;23(1):21–31. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-21-31>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Абдулжалиева Э.У., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: eabdulzhalieva@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Abdulzhalieva E.U., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: eabdulzhalieva@yandex.ru

Дата поступления — 18.09.2023

Received — 18.09.2023

После доработки — 25.12.2023

Revised — 25.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Классическая эндоскопическая резекция слизистой оболочки (endoscopic mucosal resection, EMR) — это простой и эффективный метод, широко используемый во всем мире при лечении больных с эпителиальными новообразованиями толстой кишки [1]. Однако при удалении опухолей размером более 20 мм методом EMR частота резекции единым блоком прогрессивно снижается, нередко по причине фрагментации опухоли, которая, в конечном счете, негативно отражается на частоте локальных рецидивов [2,3].

Исходя из основного принципа радикального эндоскопического вмешательства, который подразумевает удаление опухоли единым блоком с достижением негативных границ резекции (R0), эндоскопическая диссекция в подслизистом слое все чаще используется для преодоления недостатков мукозэктомии. К тому же, немаловажным аспектом является точная гистологическая оценка краев резекции удаленного новообразования, что в случае фрагментарного удаления опухоли трудно осуществимо [4–6]. Вместе с тем, несмотря на неоспоримые преимущества методики диссекции в подслизистом слое (endoscopic submucosal dissection, ESD) перед EMR в отношении контроля границ резекции, данный метод имеет более

высокий риск развития перфорации толстой кишки, требует больше операционного времени и высокого уровня квалификации врача-эндоскописта [7,8].

Представляется, что комбинированный метод, сочетающий в себе преимущества одной и другой методик удаления новообразований, позволит преодолеть недостатки и достичь высокой частоты резекции единым блоком. Так, при выполнении эндоскопической резекции слизистой оболочки с циркулярным разрезом (endoscopic mucosal resection with circumferential incision, C-EMR) при удалении эпителиальных новообразований, ведущую роль в достижении негативных в отношении опухоли границ резекции играет циркулярный разрез, позволяющий контролировать ее края, а использование петли при отделении опухоли от стенки кишки существенно сокращает продолжительность вмешательства [9]. Это подтверждается данными нерандомизированных исследований, продемонстрировавших, что удаление эпителиальных новообразований толстой кишки методом C-EMR занимает меньше времени и сопровождается более низкой частотой развития осложнений при сопоставимой частоте рецидивов по сравнению с методикой ESD [10,11]. Вместе с тем, по мнению некоторых зарубежных авторов, отмечается отрицательная корреляция, проявляющаяся более низкой частотой удаления опухоли единым блоком методом C-EMR в случае

Таблица 1. Общая характеристика больных и удаленных новообразований в исследуемых группах
Table 1. General characteristics of patients and removed neoplasms

Параметр	C-EMR (n = 52)	ESD (n = 51)	p
Возраст (медиана), лет	63 (52–70)	61 (56–68)	0,5***
Пол			
Мужской	22 (42,3%)	28 (54,9%)	0,2**
Женский	30 (57,7%)	23 (45,1%)	
Локализация опухоли в ободочной кишке			
Правые отделы	38 (73,1%)	40 (78,4%)	0,5**
Левые отделы	14 (26,9%)	11 (21,6%)	0,5**
Медиана размера опухоли (квартили), мм	24 (20–27,5)	25 (21,5–30)	0,2***

Примечание: p* — точный критерий Фишера; p** — критерий χ^2 ; p*** — критерий Манна–Уитни

эпителиальных новообразований толстой кишки размерами более 20 мм в максимальном измерении в сравнении с ESD [8,12].

В этой связи для определения эффективности и безопасности использования методики C-EMR при удалении крупных эпителиальных доброкачественных новообразований толстой кишки нами было проведено проспективное рандомизированное исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С ноября 2020 г. по июль 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование, в которое было включено 103 пациента с доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки размером от 20 до 30 мм без эндоскопических признаков малигнизации, с ямочным рисунком опухоли, соответствующим типам IIIa, IIIb, IV по классификации Kudo S. и II-O типу по классификации Kimura T., и сосудистым рисунком — I и II тип по Sano Y. В исследование не включали пациентов с новообразованиями, у которых ямочный рисунок соответствовал Vi-Vn типу по Kudo S., а сосудистый — IIIa-IIIb типу по Sano Y., а также больные с семейным аденоматозным полипозным синдромом, рецидивными опухолями толстой кишки. Из исследования исключались больные с новообразованиями, у которых во время эндоскопического вмешательства наблюдался неполный лифтинг опухоли или его отсутствие [5]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, протокол №10 и зарегистрировано на сайте «clinicaltrials.gov» (регистрационный номер NCT05690490).

Распределение пациентов по группам осуществлялось интраоперационно при помощи генератора случайных чисел на сайте randomizer.org. Эндоскопическая подслизистая диссекция была выполнена 51,

а эндоскопическая резекция слизистой оболочки с циркулярным разрезом — 52 больным.

Статистически значимой разницы между группами по возрасту, полу, локализации и размеру опухоли выявлено не было. Медиана размера новообразований ободочной кишки составила в группе C-EMR 24 (20–27) мм, а в группе ESD — 25 (21,5–30) мм. В анализируемых группах опухоли располагались, преимущественно, в правых отделах ободочной кишки — в 38 (73,1%) случаях в основной и в 40 (78,4%) — в контрольной группе (Табл. 1).

Для описания макроскопического строения опухоли использовались Парижская и прагматическая классификации [13,14]. Оценка поверхностного рисунка опухоли проводилась согласно классификациям Kudo S. и Sano Y., а в отношении характеристики зубчатых новообразований использовалась классификация Kimura T. [15–17].

Было отмечено, что в группе ESD несколько чаще наблюдался плоско-приподнятый латерально распространяющийся негранулярный тип новообразований согласно прагматической классификации (LST-NG-FE), а в C-EMR — латерально распространяющийся гранулярный гомогенный тип (LST-GH). Сосудистый рисунок поверхности опухоли II типа по классификации Sano Y. был преобладающим в группе C-EMR и ESD — в 43 (82,7%) и 34 (66,7%) случаях, соответственно (Табл. 2).

Все оперативные вмешательства проводились под внутривенной седацией. При удалении опухоли толстой кишки методом эндоскопической резекции слизистой оболочки с циркулярным разрезом, а также ESD, первым этапом создавалась подслизистая «подушка» путем инъекции в стенку кишки раствора гелофузина, окрашенного индигокармином. Оценка лифтинга проводилась на основании классификации Kato H. [18]. В случае полного лифтинга (1,2 тип по Kato H.), в основной группе с помощью эндоскопического ножа осуществлялся циркулярный разрез слизистой оболочки вокруг новообразования с отступом от него на 2–3 мм для достижения негативной

Таблица 2 . Характеристика эпителиальных новообразований в группах
Table 2. Characteristics of colon neoplasms

Параметр	C-EMR (n = 52)	ESD (n = 51)	p
Парижская классификация			
0-Is	9 (17,3%)	4 (7,8%)	0,2*
0-IIa	40 (76,9%)	45 (88,3%)	0,2*
0-Is + 0-IIa	3 (5,8%)	2 (3,9%)	1,0*
Прагматическая классификация			
LST-GH	24 (46,2%)	18 (35,3%)	0,3**
LST-GM	3 (5,8%)	5 (9,8%)	0,5*
LST-NG-FE	15 (28,8%)	24 (47,1%)	0,06**
LST-NG-PD	1 (1,9%)	0	1,0*
Классификации S. Kudo и T. Kimura			
IIIs	8 (15,4%)	9 (17,6%)	0,8*
IIIL	23 (44,2%)	12 (23,5%)	0,03**
IIIL + IV	7 (13,5%)	5 (9,8%)	0,7*
IV	3 (5,8%)	2 (3,9%)	1,0*
IIIs + IIIL	2 (3,8%)	4 (7,8%)	0,4*
II-O	9 (17,3%)	19 (37,3%)	0,03**
Классификация Y. Sano			
I	9 (17,3%)	17 (33,3%)	0,06**
II	43 (82,7%)	34 (66,7%)	

Примечание: p* — точный критерий Фишера; p** — критерий χ^2

латеральной границы резекции. Далее, для снижения риска термического воздействия на глубокие слои кишечной стенки, в обязательном порядке, проводилась повторная инъекция плазмозамещающего раствора в подслизистый слой в проекции новообразования. Затем, после подбора соответствующей по размеру эндоскопической петли, ее устанавливали непосредственно в зону разреза, затягивали и осуществляли электроэксцизию опухоли. По завершении удаления опухоли послеоперационная поверхность оценивалась в соответствии с Сиднейской классификацией для определения глубины термического повреждения кишечной стенки [19]. Визуально определяемые сосуды в образовавшемся дефекте обрабатывались гемостатическими щипцами, и, при необходимости, края сформированного дефекта стенки кишки соединялись друг с другом с помощью эндоскопических клипс. Удаленное новообразование извлекалось и фиксировалось на пенопластовой пластине с целью корректной оценки краев резекции. В случае невозможности удаления новообразования одним фрагментом принималось решение о конверсии в другой метод эндоскопического вмешательства. ESD в контрольной группе выполнялась по стандартной методике. После создания подслизистого лифтинга выполнялся разрез слизистой оболочки вокруг опухоли с отступом от ее краев на 2–3 мм. Затем проводилась непосредственно подслизистая диссекция, при которой опухоль отсепаровывалась от стенки кишки, а затем осуществлялся визуальный контроль

образовавшегося дефекта стенки кишки и, в ряде случаев, его закрытие клипсами. Операционный препарат извлекался для патоморфологического исследования. После выписки из стационара пациентам, которым опухоль была удалена единым блоком, контрольная колоноскопия была рекомендована через 12 месяцев, а в случае фрагментации препарата — через 3–6 месяцев [20,21]. В процессе удаления новообразований эндоскопическими методами C-EMR и ESD врачи-эндоскописты регистрировали технические сложности, которые потенциально могли усложнять операцию, увеличивая время вмешательства, вероятность развития осложнений и конверсии. К данным сложностям относились: неудобное расположение опухоли (по брыжеечному краю правого и левого изгибов ободочной кишки, по задней поверхности складки кишки, в области нижней губы илеоцекального клапана), затрудняющее реализацию адекватного угла атаки, ввиду ограничения подвижности дистального конца эндоскопа с максимальным натяжением тяг его рукоятки; наличие избыточного количества жира, фиброза, крупных сосудов в подслизистом слое; усиленную перистальтику (когда перистальтические волны кишки занимали более половины времени всей операции). Полученные результаты были использованы при анализе факторов риска конверсии эндоскопического вмешательства. Первичные данные о пациентах были внесены в специально разработанную электронную таблицу

Microsoft Office Excel 2018. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 26.

Анализ результатов исследования проведен согласно протоколу «intention to treat». Материалы исследования были подвергнуты статистическому анализу при помощи параметрического и непараметрического методов. При описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних (M) и стандартных отклонений ($\pm SD$), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$). При сравнении значений в нормально распределенных совокупностях количественных данных применялся t -критерий Стьюдента. Для сравнения медиан использовался тест U -критерий Манна–Уитни. При анализе качественных переменных применялись критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки факторов риска рассчитывались отношения шансов (ОШ) при помощи четырехпольных таблиц с 95% доверительным интервалом (ДИ). Выявление возможных факторов риска проведенного лечения осуществлялось с использованием бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения проанализированы у 52 больных с новообразованиями ободочной кишки, перенесших эндоскопическую резекцию слизистой оболочки и у 51 пациента, которым была выполнена диссекция в подслизистом слое.

Медиана времени выполнения С-EMR при удалении эпителиальных новообразований ободочной кишки составила 30 (25–39), против 60 (60–75) минут

в группе ESD. Различия в продолжительности вмешательства оказались статистически значимыми ($p = 0,001$) (Табл. 3).

Интраоперационное кровотечение развилось у двух больных 2/52 (3,8%) в группе С-EMR. У одного пациента в процессе удаления опухоли сигмовидной кишки размером 30 мм на фоне усиленной перистальтики кишки и брюшного типа дыхания не удалось эндоскопически купировать кровотечение из крупных сосудов подслизистого слоя. Была выполнена конверсия в оперативное вмешательство в объеме резекции сигмовидной кишки. Во втором случае интраоперационное кровотечение было остановлено эндоскопически при помощи гемостатических щипцов. Интраоперационная перфорация стенки кишки возникла у одного пациента 1/52 (1,9%) в группе С-EMR в ходе удаления опухоли восходящей ободочной кишки размером 30 мм в диаметре. Она была ликвидирована в ходе операции с помощью сведения краев дефекта эндоскопическими клипсами. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. На 5 сутки после вмешательства больной в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара. Статистически значимых различий по частоте интраоперационных осложнений между основной и контрольной группами выявлено не было ($p = 0,3$).

В послеоперационном периоде осложнения развились у 10 (19,2%) пациентов в группе С-EMR и у 12 (23,5%) больных — в группе ESD ($p = 0,6$). Наиболее частым послеоперационным осложнением был посткоагуляционный синдром (ПС), возникший у 9 (17,3%) и 11 (21,6%) пациентов основной и контрольной группы, соответственно ($p = 0,6$).

После выполнения С-EMR у 1/52 (1,9%) больного в послеоперационном периоде на 3 сутки развилась перфорация кишечной стенки в зоне вмешательства. Данное осложнение потребовало проведения экстренной операции. Учитывая локализацию перфоративного отверстия, пациенту была выполнена правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза. В группе ESD у 2 (3,9%) пациентов в послеоперационном периоде развилось кровотечение из области операции, остановка которого потребовала осуществления колоноскопии и клиппирования кровоточащего сосуда, что и было успешно выполнено (Табл. 3).

На основании анализа результатов исследования установлено, что в контрольной группе статистически значимо чаще у больных регистрировалось избыточное отложение жира в подслизистом слое в зоне новообразования — в 15 (29,4%) случаях, в то время как в основной группе подобное отмечено лишь у 6 (11,5%) больных ($p = 0,03$). Также было отмечено,



Видео 1. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки с циркулярным разрезом при удалении эпителиального новообразования ободочной кишки

Video 1. Endoscopic mucosal resection with a circumferential incision in the removal of colon epithelial neoplasm

Таблица 3. Непосредственные результаты операций в группах
Table 3. Characteristics of endoscopic removal of neoplasms

Параметр	C-EMR (n = 52)	ESD (n = 51)	p
Медиана времени операции (квартили), мин.	30 (25–39)	60 (60–75)	0,001**
Частота интраоперационных осложнений, n (%)	3 (5,8%)	0	0,3*
Кровотечение, n (%)	2 (3,8%)	0	0,5*
Перфорация, n (%)	1 (1,9%)	0	1,0*
Частота послеоперационных осложнений	10 (19,2%)	12 (23,5%)	0,6***
Посткоагуляционный синдром, n (%)	9 (17,3%)	11 (21,6%)	0,6*
Кровотечение, n (%)	0	2 (3,9%)	0,3*
Перфорация, n (%)	1 (1,9%)	0	1,0*

Примечание: p* — точный критерий Фишера; p** — критерий Манна–Уитни; p*** — критерий χ^2

Таблица 4. Трудности, возникшие в ходе эндоскопического вмешательства
Table 4. Difficulties during endoscopic operation

Параметр	C-EMR (n = 52)	ESD (n = 51)	p
Неудобное для эндоскопического вмешательства расположение опухоли, n (%)	20 (38,5%)	15 (29,4%)	0,3***
Крупные сосуды подслизистого слоя, n (%)	5 (9,6%)	10 (19,6%)	0,2*
Избыточное наличие жира в подслизистом слое, n (%)	6 (11,5%)	15 (29,4%)	0,03***
Фиброз подслизистого слоя, n (%)	3 (5,8%)	21 (41,2%)	0,001***
Усиленная перистальтика кишки, n (%)	15 (28,8%)	9 (17,6%)	0,2*

Примечание: p* — точный критерий Фишера; p** — критерий Манна–Уитни; p*** — критерий χ^2

что в группе ESD чаще встречались пациенты с фиброзом подслизистого слоя стенки кишки в зоне опухоли — 21 (41,2%) наблюдение, а в группе C-EMR это зарегистрировано в 3 (5,8%) случаях ($p = 0,001$). Данная разница, по нашему мнению, объясняется тем, что при выполнении эндоскопической подслизистой диссекции, а именно в ходе отсепаровки опухоли от мышечной оболочки стенки кишки, визуальному контролю поддается подслизистый слой на всем протяжении, что позволяет врачу-эндоскописту с высокой вероятностью оценить наличие тех или иных изменений. Тогда как в случае использования методики C-EMR после выполнения циркулярного разреза удастся визуализировать только малую часть подслизистого слоя (Табл. 4).

Отмечено, что в группе эндоскопической подслизистой диссекции в 6/51 (11,7%) случаях была осуществлена конверсия вмешательства: у 4 (7,8%) пациентов — в метод C-EMR и в 2 (3,9%) наблюдениях — в метод фрагментарной петлевой резекции. Причиной конверсий в трех наблюдениях стало неудобное для выполнения ESD расположение новообразования (в зоне нижней губы илеоцекального клапана, по задней поверхности складки) в сочетании с фиброзом и избыточным отложением жира в подслизистом слое стенки кишки, в трех других наблюдениях усиленная перистальтика кишки на фоне брюшного типа дыхания. А в группе эндоскопической резекции слизистой с циркулярным разрезом конверсия была отмечена в 3/52 (5,8%) наблюдениях. У 2 (3,8%) больных — в метод фрагментарной

петлевой резекции из-за неудобного расположения опухоли (по брыжеечному краю в печеночном и селезеночном изгибах ободочной кишки), а у 1 (2,0%) больного — в полостную операцию по причине развившегося интраоперационного кровотечения, которое не удалось остановить эндоскопически.

Учитывая произошедшую в группах конверсию эндоскопического вмешательства, нами был проведен анализ факторов, которые потенциально могли повлиять на этот исход.

В качестве факторов риска нами были проанализированы такие показатели, как размер удаляемого новообразования, наличие крупных сосудов в подслизистом слое, неудобное расположение опухоли, избыточное наличие жира в подслизистом слое стенки кишки, наличие фиброза подслизистого слоя, усиленная перистальтика кишки, интраоперационные осложнения, продолжительность эндоскопического вмешательства.

Количественные признаки (размер удаляемого новообразования и продолжительность вмешательства) были приведены с помощью ROC-анализа к бинарным значениям (Табл. 5).

Однофакторный регрессионный анализ показал, что факторами, статистически значимо увеличивающими вероятность конверсии вмешательства у всей когорты пациентов, были: неудобное расположение опухоли (ОШ = 20,9; 95% ДИ: 2,5–175,6; $p = 0,02$), интраоперационные осложнения (ОШ = 26,6; 95% ДИ: 2,2–33,1; $p = 0,02$), фиброз подслизистого слоя (ОШ = 4,9; 95% ДИ: 1,2–20,2; $p = 0,03$), а также усиленная

Таблица 5. Характеристика количественных признаков, приведенных к бинарным значениям
Table 5. Characteristics of quantitative features reduced to binary values

Характеристика	Точка отсечки	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	Индекс Йодена
Размер опухоли, мм	≥ 2,7	55,6	75,5	0,64 ± 0,10	0,31
Продолжительность вмешательства, мин.	≥ 47,5	77,8	51,1	0,72 ± 0,08	0,29

Таблица 6. Сох-регрессионный анализ факторов, влияющих на конверсию эндоскопического вмешательства
Table 6. Cox-regression analysis of factors influencing the conversion of endoscopic intervention

Фактор	Конверсия			
	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ ДИ 95%	p	ОШ ДИ 95%	p
Размер опухоли ≥ 2,7 мм, есть/нет	2,08 90,3–14,2)	0,4		
Продолжительность вмешательства ≥ 47,5 мин., есть/нет	2,7 (0,36–20,6)	0,3		
Неудобное расположение опухоли, есть/нет	20,9 (2,5–175,6)	0,002	18,3 (1,9–176,8)	0,01
Крупные сосуды подслизистого слоя, есть/нет	3,4 (0,7–15,5)	0,1		
Избыточное отложение жира в подслизистом слое, есть/нет	3,6 (0,8–14,9)	0,08		
Фиброз подслизистого слоя, есть/нет	4,9 (1,2–20,2)	0,03	4,4 (0,8–23,2)	0,08
Усиленная перистальтика кишки, есть/нет	15,8 (3,1–83,1)	0,001		
Интраоперационные осложнения, есть/нет	26,6 (2,2–33,1)	0,02	37,5 (1,1–1317,9)	0,04

Таблица 7. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов в группах
Table 7. Results of the pathomorphology of specimens in groups

Параметр	C-EMR (n = 52)	ESD (n = 51)	p
Резекция единым блоком, n (%)	47 (90,4%)	49 (96,1%)	0,4*
Границы резекции, n (%)			
R0	40 (76,9%)	45 (88,2%)	0,2*
R1	4 (7,7%)	3 (5,9%)	1,0*
Rx	4 (7,7%)	1 (2,0%)	0,4*
Гистологическая структура новообразований, n (%)			
Тубулярная аденома	21 (40,4%)	16 (31,4%)	0,4**
Тубулярно-ворсинчатая аденома	22 (42,3%)	17 (33,3)	0,4**
Зубчатое образование	9 (17,3%)	18 (35,3%)	0,04**

Примечание: p* — точный критерий Фишера; p** — критерий χ

перистальтика кишки (ОШ = 15,8; 95% ДИ:3,1–83,1; p = 0,001) (Табл. 6).

Далее нами была разработана прогностическая модель зависимости вероятности конверсии от факторов, статистически значимо увеличивающих вероятность развития конверсии вмешательства с использованием метода бинарной логистической регрессии с отбором факторов методом исключения. В результате проведенного многофакторного анализа независимыми факторами, статистически значимо повышающими вероятность развития конверсии эндоскопического вмешательства, оказались неудобное расположение опухоли (ОШ = 18,3; 95% ДИ:1,9–176,8; p = 0,01) и интраоперационное осложнение (ОШ = 37,5; 95% ДИ:1,1–1317,9; p = 0,04).

Анализ результатов патоморфологических исследований операционных препаратов показал, что в группе ESD наблюдалось несколько большее число резекций опухоли единым блоком по сравнению с группой C-EMR — 49 (96,1%) и 47 (90,4%)

наблюдений, соответственно, однако различия не были статистически значимыми (p = 0,4). Позитивные в отношении опухоли латеральные границы резекции были отмечены в 4 (7,7%) случаях — в основной и в 3 (5,9%) препаратах — в контрольной группе (p = 1,0) (Табл. 7).

В 4 (7,7%) наблюдениях основной и в 1 (2,0%) случае в контрольной группе, ввиду деформации латерального края препарата вследствие термического воздействия, четко оценить границы резекции было затруднительно, что соответствовало критерию Rx (p = 0,2). По результатам гистологического исследования удаленных препаратов, большинство новообразований в основной и контрольной группах были представлены аденоматозными новообразованиями с тубулярным и тубулярно-ворсинчатым типами строения.

Также, учитывая конверсию вмешательств в основной и контрольной группах в 3 (5,7%) и 6 (11,7%) случаях, соответственно, нами был проведен анализ

результатов патоморфологического исследования операционных препаратов в группах с их исключением согласно «per protocol». Статистически значимых различий в группах по показателям R0, R1 и Rx границ резекции выявлено не было (Табл. 8). При анализе отдаленных результатов после эндоскопического удаления новообразований методами C-EMR и ESD, мы изучили частоту локальных рецидивов в группах. Анализ был произведен у 45 (86,5%) из 52 пациентов в основной и у 46 (90,2%) из 51 больного — контрольной группы. Медиана наблюдения за пациентами в группах C-EMR и ESD составила 12 (12–15) и 12 (12–14) месяцев, соответственно ($p = 0,5$). Местный рецидив был выявлен у 2 (3,8%) и у 1 (2,0%) больного в основной и контрольной группе, соответственно ($p = 1,0$). Выявленные рецидивы были удалены при контрольной колоноскопии методом мукозэктомии. Пациентам было рекомендовано выполнить контрольную колоноскопию через 3–6 месяцев. При повторном эндоскопическом исследовании рецидива новообразований выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня в арсенале врача-эндоскописта существует множество техник эндоскопического удаления опухолей желудочно-кишечного тракта. Каждая методика имеет как преимущества, так и недостатки. В связи с этим, именно персонализированный подход при выборе того или иного метода эндоскопического удаления опухоли играет значимую роль в достижении наилучших результатов лечения у конкретного пациента. Методика эндоскопической резекции слизистой с циркулярным разрезом представляет собой гибридный метод, объединяющий этапы мукозэктомии и ESD. Сравнительный анализ результатов данного исследования продемонстрировал безопасность методики C-EMR, сопоставимую с методом эндоскопической подслизистой диссекции. Частота осложнений в группах статистически значимо не различалась. Важно, что частота клинически значимых осложнений не высока. Они возникли в 3 (5,7%) случаях при выполнении C-EMR и у 2 (3,9%) пациентов — с использованием метода ESD, что коррелирует с результатами ранее проведенных исследований [22,23]. Однако некоторые авторы сообщают о более высокой частоте развития осложнений при удалении крупных новообразований толстой кишки методом C-EMR, достигающей 35,1%, из которых в 21,6% — это перфорации стенки кишки, а в 13,5% — кровотечения [24].

Таблица 8. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов в группах согласно анализу «per protocol»

Table 8. Results of the pathomorphology of specimens according to the “per protocol” analysis

Параметр	C-EMR (n = 49)	ESD (n = 45)	p
Границы резекции, n (%)			
R0	43 (87,7%)	44 (97,8)	0,1*
R1	2 (4,1%)	0	0,5*
Rx	4 (8,2%)	1 (2,2%)	0,4*

Примечание: p* — точный критерий Фишера

Наиболее серьезные осложнения в нашем исследовании, а именно интраоперационное кровотечение с последующей конверсией вмешательства и «отсроченная» перфорация, потребовавшая повторной операции, возникли в группе C-EMR. В первом случае мы связываем это с наличием крупных сосудов в подслизистом слое стенки кишки и усиленной перистальтикой, которая существенно затруднила эндоскопическое удаление опухоли дистальной трети сигмовидной кишки. Перфорация в послеоперационном периоде во втором наблюдении, вероятнее всего, связана с расположением опухоли в слепой кишке, где кишечная стенка наиболее тонкая. Поскольку в процессе исследования в обеих группах были конверсии, мы выполнили регрессионный анализ, который помог определить факторы, повышающие вероятность такого исхода: неудобное расположение опухоли (ОШ = 18,3) и интраоперационное осложнение (ОШ = 37,5). Наш опыт свидетельствует, что тщательный отбор пациентов с учетом представленных выше факторов, крайне важен и поможет врачу-эндоскописту выделить категорию пациентов, у которых следует отказаться от выполнения ESD в пользу C-EMR и наоборот, поскольку данные техники эндоскопического удаления обеспечивают сопоставимо высокую частоту *en bloc* резекции и, в этом плане, являются равнозначными. Исходя из полученных результатов, при неудобном расположении опухоли для выполнения ESD, а также при наличии фиброза подслизистого слоя, необходимо отдавать предпочтение методу C-EMR. А в случаях, когда опухоль локализуется в правых отделах ободочной кишки, где тоньше кишечная стенка или в основании новообразования определяются крупные сосуды подслизистого слоя, следует использовать эндоскопическую подслизистую диссекцию. Удаление опухоли единым блоком дает возможность корректной гистологической оценки препарата и снижает риск развития рецидива. Так, согласно данным крупного метаанализа Belderbos T.D. и соавт., объединившего результаты 33 исследований, где всем пациентам с эпителиальными новообразованиями

толстой кишки была выполнена мукозэктомия — частота рецидивов была значительно ниже после эндоскопической резекции единым блоком, чем после фрагментарного удаления — в 3% и 20% случаев, соответственно ($p < 0,0001$) [25]. Методы С-EMR и ESD продемонстрировали хорошие результаты в отношении радикальности удаления новообразований ободочной кишки.

Анализ результатов патоморфологического исследования операционных препаратов в нашем исследовании позволяет сделать вывод, что метод ESD несколько превосходит в отношении достижения негативных границ резекции методику С-EMR при удалении доброкачественных эпителиальных новообразований размерами от 20 мм до 30 мм. Однако различия не достигли статистической значимости. На основании результатов проведенного рандомизированного исследования было установлено, что удаление крупных доброкачественных новообразований ободочной кишки методом С-EMR требовало в 2 раза меньше времени, чем при использовании метода эндоскопической подслизистой диссекции — 30 и 60 мин, соответственно ($p = 0,001$). Данный вывод коррелирует с результатами ранее выполненных нерандомизированных исследований [9,22].

Несмотря на то, что такой метод эндоскопического удаления опухолей толстой кишки, как — ESD, отличается более высокой частотой резекции единым блоком в сравнении с мукозэктомией, тем не менее, данная техника все еще не является рутинной при удалении крупных новообразований желудочно-кишечного тракта.

Несмотря на преимущества эндоскопической диссекции в подслизистом слое, обусловленные, прежде всего, возможностью постоянного контроля границ резекции во время процедуры, она проигрывает методу эндоскопической резекции слизистой с циркулярным разрезом в простоте исполнения, требуя высокого уровня квалификации оперирующего врача-эндоскописта, особенно при удалении крупных новообразований толстой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на результаты проведенного рандомизированного исследования, можно утверждать, что эндоскопическая резекция слизистой с циркулярным

разрезом может быть альтернативой диссекции в подслизистом слое при удалении доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки размером от 20 мм до 30 мм, ввиду своей безопасности и эффективности. Кроме того, важным преимуществом методики С-EMR является сокращение в 2 раза продолжительности оперативного вмешательства в сравнении с эндоскопической подслизистой диссекцией при сопоставимом качестве операционного препарата.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Сушков О.И., Чернышов С.В.
Сбор и обработка материала: Абдулжалиева Э.У., Хомяков Е.А., Мтвралашвили Д.А., Югай О.М.
Написание текста: Абдулжалиева Э.У., Сушков О.И.
Редактирование текста: Сушков О.И., Ликотов А.А., Веселов В.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design: Oleg I. Sushkov, Stanislav V. Chernyshov
Collection and processing of material: Elmira U. Abdulzhaliyeva, Evgeny A. Khomyakov, Dmitry A. Mtvralashvili, Oleg M. Yugai
Text writing: Elmira U. Abdulzhaliyeva, Oleg I. Sushkov
Text editing: Oleg I. Sushkov, Alexei A. Likotov, Victor V. Veselov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Сушков О.И. — 0000-0001-9780-7916
Веселов В.В. — 0000-0001-9992-119X
Абдулжалиева Э.У. — 0000-0002-7750-603X
Чернышов С.В. — 0000-0002-6212-9454
Хомяков Е.А. — 0000-0002-3399-0608
Ликотов А.А. — 0000-0001-5848-4050
Мтвралашвили Д.А. — 0000-0003-3258-7881
Югай О.М. — 0000-0003-4679-5497

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916
Victor V. Veselov — 0000-0001-9992-119X
Elmira U. Abdulzhaliyeva — 0000-0002-7750-603X
Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454
Evgeny A. Khomyakov — 0000-0002-3399-0608
Alexei A. Likotov — 0000-0001-5848-4050
Dmitry A. Mtvralashvili — 0000-0003-3258-7881
Oleg M. Yugai — 0000-0003-4679-5497

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваганов Ю.Е., Хомяков Е.А., Серебрий А.Б., и соавт. Мукозэктомия и традиционная полипэктомия в лечении аденом ободочной кишки. *Колопроктология*. 2021;20(2):29–34. doi: 10.33878/2073-

7556-2021-20-2-29-34

2. Ваганов Ю.Е., Веселов В.В., Ликотов А.А., и соавт. Факторы риска рецидива аденом ободочной кишки после их удаления

методом мукозэктомии. *Колопроктология*. 2021;20(1):10–16. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-10-16

3. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015;64(1):57–65. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305516
4. Ликутев А.А., Мтврлашвили Д.А., Нагудов М.А., и соавт. Факторы, лимитирующие выполнение подслизистой диссекции в толстой кишке. *Колопроктология*. 2021;20(2):50–56. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-50-56
5. Абдулжалиева Э.У., Ликутев А.А., Мтврлашвили Д.А., и соавт. Применение эндоскопической резекции слизистой оболочки с циркулярным разрезом при удалении новообразований толстой кишки (промежуточные результаты). *Колопроктология*. 2022;21(4):21–29. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-4-21-29
6. Takuji Gotoda, Hironori Yamamoto, Roy M. Soetikno Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2006; 41(10), 929–942. doi: 10.1007/s00535-006-1954-3
7. Winter K, Włodarczyk M, Włodarczyk J, et al. Risk Stratification of Endoscopic Submucosal Dissection in Colon Tumors. *J Clin Med*. 2022 Mar 12;11(6):1560. doi: 10.3390/jcm11061560 PMID: 35329886; PMCID: PMC8949025.
8. Yun Jung Kim, Eun Soo Kim, Kwang Bum Cho, et al. Comparison of Clinical Outcomes Among Different Endoscopic Resection Methods for Treating Colorectal Neoplasia. *Clin Endosc*. 2018;51(3):266–273. doi: 10.1007/s10620-013-2560-x
9. Yoshida N, Inoue K, Dohi O, et al. Efficacy of precutting endoscopic mucosal resection with full or partial circumferential incision using a snare tip for difficult colorectal lesions. *Endoscopy*. 2019 Sep;51(9):871–876. doi: 10.1055/a-0956-6879 Epub 2019 Jul 15. PMID: 31307100.
10. Dong-Hoon Yang, Min-Seob Kwak, Sang Hyoun Park, et al. Endoscopic Mucosal Resection with Circumferential Mucosal Incision for Colorectal Neoplasms: Comparison with Endoscopic Submucosal Dissection and between Two Endoscopists with Different Experiences. *Clin Endosc*. 2017 Jul;50(4):379–387. doi: 10.5946/ce.2016.058
11. Shahini E, Passera R, Lo Secco G, et al. A systematic review and meta-analysis of endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for colorectal sessile/non-polypoid lesions. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2022 Aug;31(6):835–847. doi: 10.1080/13645706.2022.2032759 Epub 2022 Feb 3. PMID: 35112654.
12. Lee Eun-Jung, Lee Jae Bum, Lee Suk Hee, et al. Endoscopic treatment of large colorectal tumors: comparison of endoscopic mucosal resection, endoscopic mucosal resection–precutting, and endoscopic submucosal dissection. *Surgical Endoscopy*. 2012;26(8):2220–2230. doi: 10.1007/s00464-012-2164-0
13. René Lambert, Shin ei Kudo, Michael Vieth, et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest*

REFERENCES

1. Vaganov Yu.E., Khomyakov E.A., Serebriy A.B., et al. Mucosectomy and traditional polypectomy in the treatment of colon adenomas. *Koloproktologia*. 2021;20(2):29–34. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-29-34
2. Vaganov Yu.E., Veselov V.V., Likutov A.A., et al. Risk factors for recurrence of colon adenomas after their removal by mucosectomy. *Koloproktologia*. 2021;20(1):10–16. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-10-16
3. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infre-

- quent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015;64(1):57–65. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305516
4. Likutov A.A., Mtvralashvili D.A., Nagudov M.A., et al. Factors limiting the performance of submucosal dissection in the colon. *Koloproktologia*. 2021;20(2):50–56. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-50-56
5. Abdulzhaliyeva E.U., Likutov A.A., Mtvralashvili D.A., et al. The use of endoscopic resection of the mucous membrane with a circular incision in the removal of neoplasms of the colon (intermediate results). *Koloproktologia*. 2022;21(4):21–29. (in Russ.). *Endosc*. 2009 Dec;70(6):1182–99. doi: 10.1016/j.gie.2009.09.015
14. Lambert R, et al. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy*. 2005;37(6):570–578. doi: 10.1055/s-2005-861352
15. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*. 2001;33(4):367–373. doi: 10.1055/s-2004-826104
16. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, et al. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointestinal Endosc*. 2009;69:278–283. doi: 10.1016/j.gie.2008.04.066
17. Kimura T, Yamamoto E, Yamano HO. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):460–469. doi: 10.1038/ajg.2011.457
18. Kato H, Haga S, Endo S, et al. Lifting of Lesions During Endoscopic Mucosal Resection (EMR) of Early Colorectal Cancer: Implications for the Assessment of Resectability. *Endoscopy*. 2001 Jul;33(7):568–73. doi: 10.1055/s-2001-15308
19. Burgess NG, Bassan Milan S, McLeod, et al. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut*. 2017 Oct;66(10):1779–1789. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309848
20. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2020. *Endoscopy*. 2020 Aug;52(8):687–700. doi: 10.1055/a-1185-3109 Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572858.
21. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2022. *Endoscopy*. 2022 Jun;54(6):591–622. doi: 10.1055/a-1811-7025 Epub 2022 May 6. PMID: 35523224.
22. Bae JH, Yang DH, Lee S, et al. Optimized hybrid endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2016 Mar;83(3):584–92. doi: 10.1016/j.gie.2015.06.057 Epub 2015 Aug 28. PMID: 26320696.
23. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017 Jul;86(1):74–86.e17. doi: 10.1016/j.gie.2017.02.024 Epub 2017 Feb 28. PMID: 28254526.
24. Kim YJ, Kim ES, Cho KB, et al. Comparison of clinical outcomes among different endoscopic resection methods for treating colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci*. 2013 Jun;58(6):1727–36. doi: 10.1007/s10620-013-2560-x Epub 2013 Feb 6. PMID: 23385636.
25. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2014 May;46(5):388–402. doi: 10.1055/s-0034-1364970 Epub 2014 Mar 26. PMID: 24671869.

- quent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015;64(1):57–65. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305516
4. Likutov A.A., Mtvralashvili D.A., Nagudov M.A., et al. Factors limiting the performance of submucosal dissection in the colon. *Koloproktologia*. 2021;20(2):50–56. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-50-56
5. Abdulzhaliyeva E.U., Likutov A.A., Mtvralashvili D.A., et al. The use of endoscopic resection of the mucous membrane with a circular incision in the removal of neoplasms of the colon (intermediate results). *Koloproktologia*. 2022;21(4):21–29. (in Russ.).

doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-4-21-29

6. Takuji Gotoda, Hironori Yamamoto, Roy M. Soetikno Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol.* 2006; 41(10): 929–942. doi: 10.1007/s00535-006-1954-3
7. Winter K, Włodarczyk M, Włodarczyk J, et al. Risk Stratification of Endoscopic Submucosal Dissection in Colon Tumors. *J Clin Med.* 2022 Mar 12;11(6):1560. doi: 10.3390/jcm11061560 PMID: 35329886; PMCID: PMC8949025.
8. Yun Jung Kim, Eun Soo Kim, Kwang Bum Cho, et al. Comparison of Clinical Outcomes Among Different Endoscopic Resection Methods for Treating Colorectal Neoplasia. *Clin Endosc.* 2018;51(3):266–273. doi: 10.1007/s10620-013-2560-x
9. Yoshida N, Inoue K, Dohi O, et al. Efficacy of precutting endoscopic mucosal resection with full or partial circumferential incision using a snare tip for difficult colorectal lesions. *Endoscopy.* 2019 Sep;51(9):871–876. doi: 10.1055/a-0956-6879 Epub 2019 Jul 15. PMID: 31307100.
10. Dong-Hoon Yang, Min-Seob Kwak, Sang Hyoung Park, et al. Endoscopic Mucosal Resection with Circumferential Mucosal Incision for Colorectal Neoplasms: Comparison with Endoscopic Submucosal Dissection and between Two Endoscopists with Different Experiences. *Clin Endosc.* 2017 Jul;50(4):379–387. doi: 10.5946/ce.2016.058
11. Shahini E, Passera R, Lo Secco G, et al. A systematic review and meta-analysis of endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for colorectal sessile/non-polypoid lesions. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2022 Aug;31(6):835–847. doi: 10.1080/13645706.2022.2032759 Epub 2022 Feb 3. PMID: 35112654.
12. Lee Eun-Jung, Lee Jae Bum, Lee Suk Hee, et al. Endoscopic treatment of large colorectal tumors: comparison of endoscopic mucosal resection, endoscopic mucosal resection–precutting, and endoscopic submucosal dissection. *Surgical Endoscopy.* 2012;26(8):2220–2230. doi: 10.1007/s00464-012-2164-0
13. René Lambert, Shin ei Kudo, Michael Vieth, et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc.* 2009 Dec;70(6):1182–99. doi: 10.1016/j.gie.2009.09.015
14. Lambert R, et al. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy.* 2005;37(6):570–578. doi: 10.1055/s-2005-861352
15. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy.* 2001;33(4):367–373. doi: 10.1055/s-2004-826104
16. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, et al. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointestinal Endosc.* 2009;69:278–283. doi: 10.1016/j.gie.2008.04.066
17. Kimura T, Yamamoto E, Yamano HO. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(3):460–469. doi: 10.1038/ajg.2011.457
18. Kato H, Haga S, Endo S, et al. Lifting of Lesions During Endoscopic Mucosal Resection (EMR) of Early Colorectal Cancer: Implications for the Assessment of Resectability. *Endoscopy.* 2001 Jul;33(7):568–73. doi: 10.1055/s-2001-15308
19. Burgess NG, Bassan Milan S, McLeod, et al. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut.* 2017 Oct;66(10):1779–1789. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309848
20. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2020. *Endoscopy.* 2020 Aug;52(8):687–700. doi: 10.1055/a-1185-3109 Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572858.
21. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2022. *Endoscopy.* 2022 Jun;54(6):591–622. doi: 10.1055/a-1811-7025 Epub 2022 May 6. PMID: 35523224.
22. Bae JH, Yang DH, Lee S, et al. Optimized hybrid endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2016 Mar;83(3):584–92. doi: 10.1016/j.gie.2015.06.057 Epub 2015 Aug 28. PMID: 26320696.
23. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017 Jul;86(1):74–86.e17. doi: 10.1016/j.gie.2017.02.024 Epub 2017 Feb 28. PMID: 28254526.
24. Kim YJ, Kim ES, Cho KB, et al. Comparison of clinical outcomes among different endoscopic resection methods for treating colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci.* 2013 Jun;58(6):1727–36. doi: 10.1007/s10620-013-2560-x Epub 2013 Feb 6. PMID: 23385636.
25. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2014 May;46(5):388–402. doi: 10.1055/s-0034-1364970 Epub 2014 Mar 26. PMID: 24671869.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-32-41>



Факторы риска заворота сигмовидной кишки у пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаректум

Алешин Д.В.¹, Ачкасов С.И.^{1,2}, Шахматов Д.Г.^{1,2}, Фоменко О.Ю.¹,
Пономаренко А.А.¹, Игнатенко М.А.¹, Суровегин Е.С.¹, Сушков О.И.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Салыма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: выявить факторы риска развития заворота у пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаректум и на основании этого уточнить показания для планового хирургического лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: ретроспективный анализ клинической картины и результатов обследования 151 пациента с идиопатическим мегаколон/мегаректум, наблюдавшегося в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с 2002 по 2023 год. Наличие мегаколон/мегаректум устанавливалось по результатам рентгеноконтрастного исследования. Болезнь Гишпрунга была исключена на основании анализа рентгенологической картины и аноректальной манометрии, при необходимости — морфологического исследования биоптата стенки прямой кишки по Свенсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ: у 47 (31,1%) из 151 пациента с идиопатическим мегаколон/мегаректум заворот сигмовидной кишки имел место в прошлом или же выявлялся при поступлении или в процессе обследования. При унивариантном анализе клиническими признаками, статистически значимо коррелирующими с риском заворота, являются возраст, частота самостоятельной дефекации, выраженность показателя «расстройство дефекации» и интенсивность запоров по шкале Векснера. Диагностическими признаками, достоверно ассоциированными с риском заворота, являются длина и ширина сигмовидной кишки, ширина прямой кишки, дистальная задержка контраста при исследовании транзита по ЖКТ. Согласно многофакторному логистическому регрессионному анализу, наилучшими характеристиками с точки зрения статистической значимости и прогностической способности обладала модель, в которую были включены только размеры кишок по данным ирригоскопии — длина и ширина сигмовидной кишки, и ширина прямой кишки. При этом статистически значимыми предикторами являлись только ширина сигмовидной кишки (ОШ = 2,29; ДИ 1,38–3,82) и ширина прямой кишки (ОШ = 0,39; ДИ 0,22–0,72). При ROC-анализе площадь под кривой составила 0,93 (ДИ 0,87–1,0; $p < 0,001$); в точке Юдена при значении функции 0,719 чувствительность модели оказалась равна 82,4%, а специфичность — 89,5%. На основании данной модели построена номограмма прогнозирования риска заворота сигмовидной кишки у пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаректум по размерам прямой и сигмовидной кишок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Идиопатический мегаколон ассоциирован с повышенным риском развития заворота сигмовидной кишки. Риск заворота более 90%, оцененный по предложенной номограмме, можно рассматривать как показание к плановому хирургическому вмешательству у пациентов с идиопатическим мегаколон при отсутствии заворота в анамнезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: идиопатический мегаколон, идиопатический мегаректум, заворот сигмовидной кишки

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Источники финансирования отсутствуют

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Шахматов Д.Г., Фоменко О.Ю., Пономаренко А.А., Игнатенко М.А., Суровегин Е.С., Сушков О.И. Факторы риска заворота сигмовидной кишки у пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаректум. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 32–41. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-32-41>

Risk factors of sigmoid volvulus in patients with idiopathic megacolon

Denis V. Aleshin¹, Sergey I. Achkasov^{1,2}, Dmitriy G. Shakhmatov^{1,2},
Oksana Yu. Fomenko¹, Aleksey A. Ponomarenko¹, Maria A. Ignatenko¹,
Evgeniy S. Surovegin¹, Oleg I. Sushkov^{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 identify risk factors of sigmoid volvulus in patients with idiopathic megacolon/megarectum.

PATIENTS AND METHODS: the retrospective study included 151 patients with idiopathic megacolon/megarectum (2002–2023). The diagnosis of megacolon/megarectum was confirmed with a barium enema. Hirschsprung's disease was excluded after anorectal manometry and (if needed) rectal wall biopsy by Swenson.

RESULTS: forty-seven (31.1%) idiopathic megacolon/megarectum patients have had sigmoid volvulus in history or during current admission. In univariate analysis the significant correlation was revealed between sigmoid volvulus rate and age, rate of defecation without assistance, rate of integral parameter "defecation difficulties", Wexner constipation scale rate ($p < 0.05$). There also was significant correlation between sigmoid volvulus rate and sigmoid length, sigmoid width, rectum width and rate of distal retention in gut transit test ($p < 0.05$). Due to multivariate analysis (multiple logistic regression) the best fit has the model, which sigmoid length, sigmoid width, and rectum width were included (Somers' $D = 0.867$, KS statistic — 0.718, $p < 0.0001$). Sigmoid width (OR = 2.29; CI 1.38–3.82) and rectum width (OR = 0.39; CI 0.22–0.72) were independent factors affected sigmoid volvulus rate. In the ROC analysis the area under the curve was 0.93 with a sensitivity of 82.4% and specificity of 89.2% in Youden's point of 0.719. The nomogram for sigmoid colon volvulus risk prediction in idiopathic megacolon/megarectum patients was build up based this model.

CONCLUSION: idiopathic megacolon is associated with risk of sigmoid volvulus. The risk of sigmoid volvulus more than 90% estimated with the nomogram can be considered as a reason for elective surgery in idiopathic megacolon/megarectum patients without sigmoid volvulus in anamnesis.

KEYWORDS: Idiopathic megacolon, idiopathic megarectum, sigmoid volvulus

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Aleshin D.V., Achkasov S.I., Shakhmatov D.G., Fomenko O.Yu., Ponomarenko A.A., Ignatenko M.A., Surovegin E.S., Sushkov O.I. Risk factors of sigmoid volvulus in patients with idiopathic megacolon. *Koloproktologia*. 2024;23(1):32–41. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-32-41>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Алешин Денис Викторович, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салая Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел. 8 (499) 199-07-61; e-mail: aleshin_dv@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Aleshin D.V., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, phone number: 8 (499) 199-07-61; e-mail: aleshin_dv@gnck.ru

Дата поступления — 21.11.2023

Received — 21.11.2023

После доработки — 25.12.2023

Revised — 25.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Заворот толстой кишки — это поворот кишки вокруг оси корня её брыжейки (мезентериально-аксиальный заворот), или вокруг оси самой кишки (орган-аксиальный заворот) или, реже, поперек оси кишки (перегиб, поперечный заворот). Заворот кишки приводит к развитию острой кишечной непроходимости, причем в зависимости от степени заворота непроходимость может иметь форму как обтурационной, так и странгуляционной. При завороте на 180° – 270° нарушение кровоснабжения кишки, как правило, менее выражено, развивается позднее, и клиническая картина больше соответствует обтурационной непроходимости. При завороте более 270° ишемия развивается стремительнее, быстро приводя к некрозу кишечной стенки, перфорации и перитониту, сопровождается бурной клинической симптоматикой и высоким риском неблагоприятного исхода. Чаще всего завороту подвергается сигмовидная кишка — до 90% случаев. Вторым по частоте, хотя и значительно более редким, является заворот слепой кишки, точнее

говоря, илеоцекального отдела кишечника (5–15%). На поперечную ободочную кишку и область левого изгиба приходится не более 5% наблюдений [1]. Распространенность заворота существенно различается географически. В «эндемичных» районах, к каким относится и Россия, они составляют до 42% в структуре острой кишечной непроходимости [2–5]. В то же время в США и западных странах частота заворота заметно меньше — порядка 10–15% всех случаев толстокишечной непроходимости. При этом возраст пациентов, как правило, больше, с пиком заболеваемости на 6–8-й декадах жизни [6–9]. Закономерно, что значительная часть больных к этому возрасту имеет различные сопутствующие заболевания, чем во многом и обусловлен сохраняющийся высокий уровень летальности.

Актуальность проблемы заворота определяется тяжестью осложнений этого состояния и склонностью к рецидивированию при консервативном подходе. Так, до 25% пациентов уже при поступлении демонстрируют картину ишемии толстой кишки, перфорации, перитонита или септического шока [10].

При этом даже в благоприятной ситуации успешной эндоскопической деторсии заворота частота рецидива составляет 45–71% [11–15]. А летальность в случае консервативного лечения сохраняется на уровне 9–36% [11–15].

В связи с этим, согласно и международному консенсусу по тактике ведения заворотов сигмовидной кишки 2023 года [10], и предыдущим рекомендациям 2016 года [1], уже 1 заворот в анамнезе является строгим показанием к плановому хирургическому лечению, заключающемуся в резекции ободочной кишки. Различного рода фиксирующие операции доказали свою неэффективность.

Мегаколон рассматривается как один из факторов риска развития заворота сигмовидной кишки [2,16]. И действительно, именно заворот является основным проявлением осложненного течения идиопатического мегаколон. А осложненное течение или высокий его риск, в свою очередь, служат основным показанием для планового хирургического вмешательства у такого рода пациентов, поскольку сам по себе мегаколон угрозы для здоровья не представляет. Но иных прогностических признаков, позволяющий оценить риск заворота, кроме факта заворота в анамнезе, в доступной литературе нам обнаружить не удалось. Поэтому целью нашего исследования стала попытка выявить факторы риска развития заворотов у пациентов с идиопатическим мегаколон и на основании этого уточнить показания для планового хирургического лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом послужил ретроспективный анализ клинической картины и результатов обследования 151 пациента с идиопатическим мегаколон/мегаректум, наблюдавшегося в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с 2002 по 2023 гг. В исследование не включались пациенты, перенесшие до обращения в Центр обструктивные резекции ободочной кишки с формированием колостомы, в том числе по поводу заворотов.

Диагноз мегаколон/мегаректум устанавливался на основании рентгенконтрастного исследования (ирригоскопии), если ширина того или иного отдела толстой кишки превышала параметры нормы, определенные в ходе рентген-морфометрического исследования (Табл. 1) [17].

Болезнь Гиршпрунга как причина развития мегаколон/мегаректум была исключена на основании данных ирригоскопии ($n = 151$), аноректальной манометрии ($n = 151$) и, при необходимости, биопсии стенки прямой кишки по Свенсону ($n = 24$).

Таблица 1. Ширина просвета различных отделов толстой кишки в норме ($n = 160$) [17]

Table 1. The lumen width of the various parts of the large intestine in normal ($n = 160$) [17]

Отдел кишки	Ширина просвета (см)
Слепая	4,0–9,0
Восходящая	2,5–9,0
Поперечная	2,5–8,5
Нисходящая	1,5–6,0
Сигмовидная	1,5–6,0
Прямая	4,5–8,5

В анализе учитывались такие признаки, как пол, возраст и следующие симптомы: наличие или отсутствие запоров, сохранность самостоятельного стула и позывов к дефекации, частота дефекации, симптомы абдоминального дискомфорта и затруднений при дефекации, каломазание.

У 97 пациентов клинические проявления оценивались с помощью специального опросника с градацией частоты-выраженности симптомов. Это позволило провести количественный анализ симптоматики в балльной шкале. Более подробно методика подсчета была описана нами ранее [18]. Таким образом, в балльной шкале оценивалась выраженность показателей «абдоминальный дискомфорт» и «расстройство дефекации», а также длительность анамнеза и сохранность позывов к дефекации, частота самостоятельного стула и частота дефекации без использования клизм и слабительных препаратов, выраженность запоров по модифицированной шкале Векснера.

Из объективных методов диагностики в анализ были включены результаты ирригоскопии, исследования транзита бариевой взвеси по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), рентгеновской дефекографии и исследования резервуарной функции прямой кишки. Использовались следующие показатели указанных диагностических тестов:

- Ирригоскопия ($n = 151$)
 - Ширина прямой кишки;
 - Длина сигмовидной кишки;
 - Ширина сигмовидной кишки;
 - Ширина поперечной ободочной кишки;
 - Ширина восходящей ободочной кишки.

В анализе учитывался максимальный поперечный размер соответствующего отдела толстой кишки. При этом необходимо отметить, что в силу ретроспективного характера анализа, а также технических трудностей контрастирования правых отделов ободочной кишки у пациентов с мегаколон и наложения петель кишки на ирригограммах, не во всех случаях было возможно измерить длину сигмовидной кишки и ширину поперечной и восходящей ободочной кишок.

Таблица 2. Оценка времени транзита по ЖКТ в баллах**Table 2.** Estimation of gut transit time in points

Время транзита (часы)	До 24	24-48	49-72	73-96	Более 96
Баллы	1	2	3	4	5

Таблица 3. Методы лечения заворота в анамнезе**Table 3.** Treatment of sigmoid volvulus in the anamnesis

Метод лечения заворота	Число наблюдений, $n = 47$
Лапаротомия, деторсия заворота	14
Лапаротомия, деторсия заворота, мезосигмопликация	6
Эндоскопическая деторсия	10
Лапаротомия, деторсия и эндоскопическая деторсия (при рецидиве заворота)	5
Консервативное лечение	12

- Рентгеновская дефекография с бариевой взвесью ($n = 76$)

- Остаточный объем ($V_{ост}$);
- Время опорожнения ($T_{деф}$).

По техническим причинам время опорожнения при дефекографии было зарегистрировано у 68 из 76 пациентов, которым это исследование выполнялось.

- Исследование транзита по ЖКТ бариевой взвеси в течение 5 дней ($n = 87$). В статистическом анализе выраженность транзитных нарушений оценивалась в баллах (Табл. 2). Кроме того, учитывалось наличие или отсутствие дистальной задержки, то есть преимущественной задержки контраста в сигмовидной и прямой кишках.

- Исследование резервуарной функции прямой кишки ($n = 125$)

- Первый порог чувствительности (ППЧ, мл);
- Максимально переносимый объем (МПО, мл);
- Индекс максимально переносимого объема ($I_{мпо}$, мл/мм рт. ст.) — отношение максимально переносимого объема к величине создаваемого им остаточного ректального давления;
- Коэффициент адаптации ($\Delta V/\Delta P$, мл/мм рт. ст.) — отношение прироста объема к приросту остаточного давления от порога чувствительности до максимально переносимого объема.

У 62 пациентов при исследовании резервуарной функции прямой кишки регистрировались только объемы вводимого в ректальный баллон воздуха, соответствующие порогам чувствительности, без учета создаваемого ими остаточного ректального давления. Поэтому расчет индекса максимально переносимого объема и коэффициента адаптации был невозможен. Еще в 9 наблюдениях не было возможности калькуляции коэффициента адаптации в силу того, что пациенты оказались не в состоянии дифференцировать первый порог чувствительности прямой кишки к наполнению.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ выполнялся с помощью программы Statistica версии 13.3 (TIBCO, США). Учитывая распределение, отличное от нормального, у большинства признаков, данные представлялись медианами с 1-м и 3-м квартилями. Унивариантный анализ производился путем сравнения групп пациентов с заворотами и без по бинарным признакам — с помощью двустороннего точного критерия Фишера, а по ранговым (балльная оценка) — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Многофакторный анализ проводился с помощью уравнений множественной логистической регрессии, где зависимой переменной выступала бинарная переменная «развитие заворота». Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Построение номограммы осуществлялось с использованием библиотеки RMSR-Studio версии 4.3.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста общей группы пациентов составила 24,0 (18,0; 41,0) года. Мужчин было 84 (55,6%), женщин — 67 (44,4%).

У 47 (31,1%) из 151 пациента с идиопатическим мегаколон/мегаректум завороты сигмовидной кишки имели место в прошлом или же выявлялись при поступлении или в процессе обследования. Более чем у половины пациентов — в 25 (53,2%) наблюдениях, лечение заворота ранее осуществлялось путем его деторсии лапаротомным доступом, в ряде случаев в сочетании с мезосигмопликацией. В 15 (31,9%) случаях выполнялась эндоскопическая деторсия. При этом у 5 пациентов с рецидивирующими заворотами она осуществлялась как эндоскопически, так и через лапаротомию. Консервативными методами ликвидировать заворот удавалось у 12 (25,5%) пациентов (Табл. 3). Рецидив заворота после успешной его деторсии тем или иным способом имел место в 26 (55,3%) наблюдениях.

Таблица 4. Клиническая картина — сравнение по бинарным признакам (двусторонний точный критерий Фишера)
Table 4. Clinical picture — comparison by binary signs (two-tailed Fisher exact test)

Признак	Заворот	да	нет	p
Пол (мужчины)		23 (48,9%)	61 (58,7%)	0,29
Запоры		36 (81,8%)	89 (90,8%)	0,16
Наличие самостоятельного стула		39 (90,7%)	72 (80,0%)	0,14
Каломазание		11 (23,4%)	49 (49,5%)	0,004

Таблица 5. Клиническая картина — сравнение по количественным признакам (U-критерий Манна–Уитни)
Table 5. Clinical picture: quantitative characteristics (Mann–Whitney U-test)

Признак	Заворот	да (Me (Q1;Q3))	нет (Me (Q1;Q3))	n	p
Возраст, лет		34,0 (23,5;49,0)	21,0 (18,0; 35,0)	151	< 0,0001
Самостоятельный стул, балл		3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	116	0,242
Вздутие живота, балл		3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)	98	0,357
Частота дефекации, балл		5,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	117	< 0,0001
Позывы к дефекации, балл		2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	107	0,384
«Абдоминальный дискомфорт», балл		10,0 (7,0; 14,0)	12,0 (7,0; 16,0)	97	0,126
«Расстройство дефекации», балл		5,0 (3,0; 8,0)	9,5 (6,0; 13,0)	96	< 0,0001
Длительность анамнеза, балл		3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (3,0; 4,0)	133	0,426
Интенсивность запоров (шкала Векснера), балл		9,0 (7,0; 13,0)	14,0 (10,0; 18,0)	95	< 0,0001

Таблица 6. Результаты диагностических тестов — сравнение по количественным признакам (U-критерий Манна–Уитни)
Table 6. Results of diagnostic tests: rank characteristics (Mann–Whitney U-test)

Признак	Заворот	да (Me (Q1;Q3))	нет (Me (Q1;Q3))	n	p
Ирригоскопия	Длина сигмовидной кишки, см	80,0 (70,0; 85,0)	62,0 (60,0; 75,0)	78	0,001
	Ширина прямой кишки, см	8,6 (7,0; 10,0)	10,5 (10,0; 12,0)	111	0,000
	Ширина сигмовидной кишки, см	11,5 (10,0; 13,7)	9,0 (7,5; 11,0)	99	0,000
	Ширина поперечной ободочной кишки, см	7,1 (5,8; 11,0)	7,7 (6,0; 9,5)	40	0,925
	Ширина восходящей ободочной кишки, см	7,5 (5,8; 9,2)	7,5 (6,5; 9,0)	29	0,647
Время транзита по ЖКТ, балл		5,0 (4,0; 5,0)	5,0 (4,0; 5,0)	87	0,557
Дефекография	T _{деф} , сек	39,0 (27,5; 70,0)	60,0 (30,0; 70,0)	68	0,570
	V _{ост} , мл	35,0 (20,0; 60,0)	50,0 (25,0; 85,0)	76	0,146
Исследование резервуарной функции прямой кишки	ППЧ, мл	102,0 (40,0; 109,0)	102,0 (80,0; 105,0)	125	0,316
	МПО, мл	575,0 (210,0; 700,0)	750,0 (500,0; 940,0)	81	0,060
	I _{МПО} , мл/мм рт.ст.	27,3 (17,6; 48,1)	32,5 (20,2; 55,0)	63	0,690
	ΔV/ΔP, мл/мм рт.ст.	44,7 (29,7; 84,1)	38,9 (20,9; 73,6)	54	0,470

Среди пациентов с заворотом доля мужчин оказалась несколько меньше — 48,9% и 58,7%, соответственно, но разница была статистически незначима (Табл. 4). В тоже время пациенты с заворотом были достоверно старше — медиана их возраста составила 34,0 года, тогда как в группе без заворота этот показатель был равен 21,0 году, $p < 0,0001$ (Табл. 5).

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте хронических запоров 81,8% пациентов с заворотами и 90,8% пациентов без них, сохраненной возможности самостоятельной дефекации, в интенсивности вздутия живота, в выраженности показателя «абдоминальный дискомфорт» среди пациентов с заворотами и без (Табл. 4,5).

У пациентов с заворотами частота дефекации без использования слабительных и клизм была статистически значимо больше, а выраженность показателя

«расстройство дефекации» и интенсивность запоров по шкале Векснера — достоверно меньше (Табл. 5). Частота каломазания в группе пациентов с заворотами также была существенно меньше (Табл. 4).

Медиана длины сигмовидной кишки, по данным ирригоскопии, у пациентов с заворотами была статистически значимо больше, чем без таковых и составила 80,0 см и 62,0 см, соответственно ($p < 0,001$). Ширина сигмовидной кишки при наличии заворота в анамнезе также была достоверно больше (медианные значения 11,5 см против 9,0 см, $p < 0,0001$), а вот ширина прямой кишки — напротив, значимо меньше (медианы — 8,6 см против 10,5 см, $p < 0,0001$). Существенных различий в ширине поперечной и восходящей кишок между группами обнаружено не было. Равным образом, пациенты с заворотом и без не продемонстрировали достоверных различий в общем

Таблица 7. Результаты диагностических тестов — сравнение по бинарным признакам (двусторонний точный критерий Фишера)**Table 7.** Results of diagnostic tests: binary features (two-tailed Fisher exact test)

Признак	Заворот	да	нет	p
Дистальная задержка контраста при исследовании транзита по ЖКТ		1 (3,0%)	22 (53,7%)	0,001

Таблица 8. Множественная логистическая регрессия прогнозирования развития заворота**Table 8.** Multiple logistic regression of predicting of sigmoid volvulus

Признак	ОШ	95% Доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Длина сигмовидной кишки	1,01	0,94	1,09	0,7440
Ширина прямой кишки	0,39	0,22	0,72	0,0023
Ширина сигмовидной кишки	2,29	1,38	3,82	0,0014

Somers' D — 0,867, KS statistic — 0,718, $p < 0,0001$

времени транзита по ЖКТ, результатах дефекографии и показателях резервуарной функции прямой кишки (Табл. 6). Единственный параметр исследования пассажа по ЖКТ, где разница была заметна — это частота дистальной задержки контраста, которая у пациентов с заворотами была статистически значимо меньше. Так, при наличии заворота дистальная задержка имела место всего в 1 (3,0%) наблюдении, в то время как у пациентов без заворота она была зарегистрирована более, чем в половине случаев (Табл. 7).

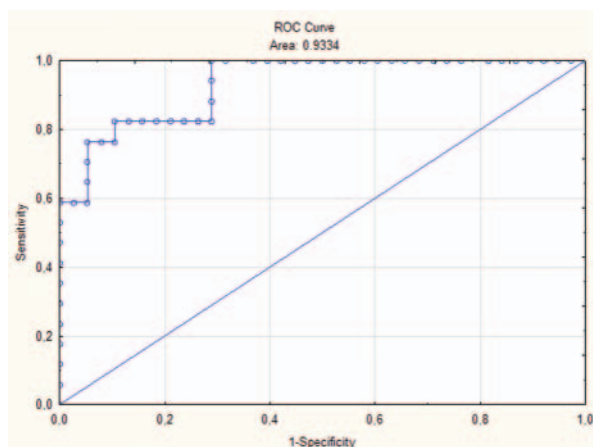
Признаки, продемонстрировавшие статистически значимую ассоциацию с частотой заворотов, были включены в многофакторный анализ, выполненный с помощью уравнений множественной логистической регрессии, где зависимой являлась бинарная переменная «развитие заворота».

Наилучшие характеристики, с точки зрения статистической значимости и прогностической способности, оказались у модели, в которую были включены только размеры кишок по данным ирригоскопии — длина

и ширина сигмовидной кишки, и ширина прямой кишки. Для этой модели дельта Сомерса была равна 0,867, а статистика Колмогорова-Смирнова — 0,718, при $p < 0,0001$, что говорит о хорошей классификационной способности модели. При этом статистически значимыми независимыми переменными являлись только ширина сигмовидной кишки и ширина прямой кишки. Отношение шансов для ширины прямой кишки составило 0,39 (ДИ 0,22–0,72), для ширины сигмовидной кишки — 2,29 (ДИ 1,38–3,82) (Табл. 8).

На рисунке 1 представлена ROC-кривая для этой функции. Согласно ROC-анализу, площадь под кривой составила $0,93 \pm 0,03$ (ДИ 0,87–1,0), $p < 0,001$. Критерием Юдена была определена отрезная точка, равная 0,719, при которой чувствительность модели составила 82,4%, а специфичность — 89,5%.

По данной модели была построена номограмма прогнозирования риска заворота сигмовидной кишки у пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаэктум по размерам прямой и сигмовидной кишок (Рис. 2).

**Рисунок 1.** ROC-кривая модели прогноза заворотов сигмовидной кишки**Figure 1.** ROC curve of the sigmoid colon volvulus prediction model

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди факторов, предрасполагающих к развитию заворота, чаще всего в литературе упоминаются хронические запоры, частое использование слабительных, высокошлаковая диета, что характерно для таких «эндемичных» по заворотам районов, как Африка, Средняя Азия и Индия, пожилой и старческий возраст в Западных странах, особенно в сочетании с сахарным диабетом и нейропсихиатрическими заболеваниями, потенциально ведущими к нарушению автономной иннервации и ограничению подвижности пациентов, а также анатомические особенности толстой кишки [10,19]. К последним обычно относят удлинение сигмовидной кишки в сочетании с суженным основанием ее брыжейки, а также мегаколон [2,20]. Косвенным

подтверждением повышенного риска заворота у пациентов с идиопатическим мегаколон служит и наш собственный опыт, в частности, тот факт, что заворот имел место более, чем у 30% больных в настоящем исследовании. И это при том, что мы не включали в анализ пациентов, которым до обращения в клинику выполнялись резекции кишки с формированием колостомы, чаще всего, как раз по поводу заворота. Именно заворот является основным проявлением осложненного течения мегаколон и, соответственно, показанием к плановому хирургическому лечению. Но мегаколон осложняется заворотами не всегда, и на сегодняшний день основным признаком, на который мы ориентируемся в оценке риска его развития, является наличие заворота в анамнезе. Поэтому нам представлялось целесообразным попытаться выявить дополнительные факторы риска, на которые можно было бы опираться в выборе тактики лечения мегаколон/мегаректум еще до развития осложнения. Применительно к поло-возрастным особенностям пациентов с заворотом в литературе описано существенное (2–4-х кратное) преобладание мужчин над женщинами [1,8,10]. При наличии мегаколон статистически значимых различий по полу у пациентов с заворотом и без нам обнаружить не удалось. Пациенты с заворотом в анамнезе были достоверно старше. Но в тоже время средний возраст их составил всего 34 года, что, в целом, характерно для «эндемичных» по завороту стран света, в отличие от США и Западной

Европы, где заворот чаще встречается у пожилых пациентов.

Что касается клинической картины, то большинство пациентов с идиопатическим мегаколон, как с заворотом, так и без, предъявляли жалобы на запоры, что соответствует данным литературы. Тем не менее, возможность самостоятельной дефекации, хотя бы периодически, сохранялась у большинства из них, и существенных различий по этому признаку между группами мы не обнаружили. Также не было выявлено статистически значимых различий ни в интенсивности вздутия живота в частности, ни в выраженности абдоминального дискомфорта в целом.

Более того, для пациентов с заворотом в анамнезе была характерна достоверно большая частота дефекации и меньшая выраженность показателя «расстройство дефекации». Интенсивность запоров по шкале Векснера у пациентов с заворотом также была статистически значимо меньше.

В отношении диагностических тестов, согласно унивариантному анализу, риск заворота был статистически значимо ассоциирован с размерами прямой и сигмовидной кишок по данным ирригоскопии. Причем длина и ширина сигмовидной кишки прямо коррелировали с частотой заворота, а ширина прямой кишки — обратно пропорционально.

Что касается результатов других диагностических тестов — общего времени транзита по ЖКТ, параметров дефекографии и исследования резервуарной

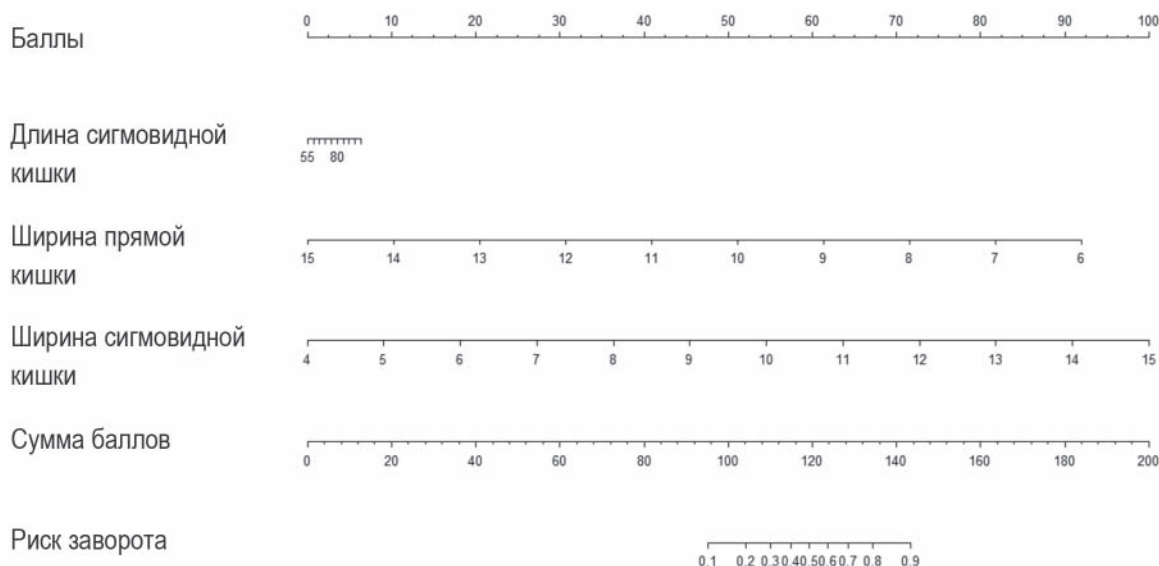


Рисунок 2. Номограмма прогнозирования риска заворота сигмовидной кишки у пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаректум по размерам прямой и сигмовидной кишок

Figure 2. Nomogram predicting the risk of sigmoid volvulus in patients with idiopathic megacolon/megarectum by the size of the rectum and sigmoid colon

функции прямой кишки, статистически значимых различий между пациентами с заворотом и без, нам обнаружить не удалось. Единственное исключение — частота дистальной задержки контраста по данным пассажа бариевой взвеси по ЖКТ, которая у пациентов с заворотом была достоверно меньше. Наряду с меньшей частотой жалоб на каломазание и меньшей выраженностью симптомов расстройства дефекации, это отражает меньший риск заворота у пациентов с идиопатическим мегаректум и согласуется с результатами ирригоскопии.

Мы намеренно не включали в анализ такой признак, как ширина основания брыжейки сигмовидной кишки, так как его очень сложно оценить с помощью диагностических тестов, а нашей целью была попытка определить факторы риска заворота на дооперационном этапе.

Согласно многофакторному логистическому регрессионному анализу, независимыми предикторами, статистически значимо ассоциированными с риском заворота, являлись ширина сигмовидной и прямой кишок. При этом наилучшие характеристики, с точки зрения статистической значимости и прогностической способности, оказались у модели, в которую были включены только размеры кишок по данным ирригоскопии — длина и ширина сигмовидной кишки и ширина прямой кишки. Удаление параметра длины сигмовидной кишки или же добавление клинических и иных диагностических признаков лишь ухудшало качественные характеристики. А для этой модели по данным ROC-анализа получены хорошие параметры — при высокой статистической значимости площадь под кривой составила 0,93, а чувствительность и специфичность — 82,4% и 89,5%, соответственно.

Поэтому по данной модели была построена номограмма прогнозирования риска заворота сигмовидной кишки у пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаректум по размерам прямой и сигмовидной кишок (Рис. 2).

Наиболее общие выводы, которые можно сделать на основании номограммы, следующие: при сумме баллов более 144 риск заворота более 90%. При этом нормальные размеры прямой и сигмовидной кишок, то есть прямая кишка не более 8,5 см и сигмовидная — не шире 6 см, связаны с риском заворота менее, чем в 10% наблюдений. Если мегаректум отсутствует, но ширина сигмовидной кишки более 12 см, то вероятность заворота превышает 90%. В то же время при значительном мегаректуме, когда поперечный размер прямой кишки более 11 см, риск заворота менее 90% при любом размере сигмовидной кишки. Наконец, когда ширина прямой кишки менее 11 см, а сигмовидной — более 9,7 см, возможны различные

сочетания с вероятностью заворота более 90%, которые можно рассматривать как показание к хирургическому вмешательству при отсутствии заворота в анамнезе.

Недостатком предложенной номограммы является, естественно, ее построение на основе ретроспективного анализа и невозможность строгой валидации на большом числе пациентов в силу редкости самого состояния — мегаколон. Поэтому мы намеренно предлагаем использовать строгий критерий выбора тактики лечения — вероятность заворота более 90%. С другой стороны, потенциальная тяжесть осложнений заворота позволяет, на наш взгляд, использовать данный критерий в определении показаний к плановому хирургическому лечению пациентов с идиопатическим мегаколон. Применение данной номограммы удобно еще и тем, что в ней учитываются только данные ирригоскопии, которую в любом случае целесообразно выполнять лицам с подозрением на мегаколон, и основное значение в ней имеют размеры прямой и сигмовидной кишок, которые легко измерить практически у всех пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идиопатический мегаколон ассоциирован с повышенным риском развития заворота сигмовидной кишки. При этом, согласно многофакторному логистическому регрессионному анализу, наибольшее значение с точки зрения оценки риска заворота имеют ширина прямой и сигмовидной кишок. Риск заворота более 90%, оцененный по предложенной номограмме, можно рассматривать как показание к плановому хирургическому вмешательству у пациентов с идиопатическим мегаколон при отсутствии заворота в анамнезе.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Алешин Д.В., Ачкасов С.И.*

Сбор и обработка материалов: *Алешин Д.В.*

Статистическая обработка: *Алешин Д.В., Игнатенко М.А., Пономаренко А.А.*

Написание текста: *Алешин Д.В.*

Редактирование: *Ачкасов С.И., Сушков О.И., Шахматов Д.Г., Суровегин Е.С., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю.*

AUTHORS CONTRUBUTION

Concept and design of the study: *Denis V. Aleshin, Sergey I. Achkasov*

Processing of the material: *Denis V. Aleshin*

Writing of the text: *Denis V. Aleshin*

Statistical data processing: Denis V. Aleshin, Maria A. Ignatenko, Aleksey A. Ponomarenko
Editing: Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Dmitriy G. Shakhmatov, Evgeniy S. Surovegin, Aleksey A. Ponomarenko, Oksana Yu. Fomenko

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID):

Алешин Д.В. — 0000-0001-8863-2229
Ачкасов С.И. — 0000-0001-9294-5447
Шахматов Д.Г. — 0000-0001-9780-7916
Фоменко О.Ю. — 0000-0001-9603-6988
Пономаренко А.А. — 0000-0001-7203-1859
Игнатенко М.А. — 0009-0005-1182-419X

Суровегин Е.С. — 0000-0001-5743-1344
Сушков О.И. — 0000-0001-9780-7916

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Denis V. Aleshin — 0000-0001-8863-2229
Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447
Dmitriy G. Shakhmatov — 0000-0001-9780-7916
Oksana Yu. Fomenko — 0000-0001-9603-6988
Aleksey A. Ponomarenko — 0000-0001-7203-1859
Maria A. Ignatenko — 0009-0005-1182-419X
Evgeniy S. Surovegin — 0000-0001-5743-1344
Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916

ЛИТЕРАТУРА

1. Vogel JD, Feingold DL, Stewart DB, et al. Clinical Practice Guidelines for Colon Volvulus and Acute Colonic Pseudo-Obstruction. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(7):589–600. doi: 10.1097/DCR.0000000000000602
2. Gingold D, Murrell Z. Management of colonic volvulus. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012;25:236–244. doi: 10.1055/s-0032-1329535
3. Bagarani M, Conde AS, Longo R, et al. Sigmoid volvulus in West Africa: a prospective study on surgical treatments. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:186–190. doi: 10.1007/BF02051177
4. Raveenthiran V, Madiba TE, Atamanalp SS, et al. Volvulus of the sigmoid colon. *Colorectal Dis*. 2010;12(7 online): e1–e17.
5. Schagenvan Leeuwen JH. Sigmoid volvulus in a West Africa population. *Dis Colon Rectum*. 1985;28:712–716. doi: 10.1007/BF02560280
6. Lopez-Kostner F, Hool GR, Lavery IC. Management and causes of acute large-bowel obstruction. *Surg Clin N Am*. 1997;77:1265–1290. doi: 10.1016/S0039-6109(05)70617-4
7. Yeo HL, Lee SW. Colorectal emergencies: review and controversies in the management of large bowel obstruction. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:2007–2012. doi: 10.1007/s11605-013-2343-x
8. Halabi WJ, Jafari MD, Kang CY, et al. Colonic volvulus in the United States: trends, outcomes, and predictors of mortality. *Ann Surg*. 2014;259:293–301. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828c88ac
9. Akinkuotu A, Samuel JC, Msiska N, et al. The role of the anatomy of the sigmoid colon in developing sigmoid volvulus: a case-control study. *Clin Anat*. 2011;24:634–637. doi: 10.1002/ca.21131
10. Brian WCA Tian, Vigutto G, Tan E, et al. WSES consensus guidelines on sigmoid volvulus management. *World J Emerg Surg*. 2023;15:18(1):34. doi: 10.1186/s13017-023-00502-x
11. Swenson BR, Kwaan MR, Burkart NE, et al. Colonic volvulus: presentation and management in metropolitan Minnesota, United States. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:444–449. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182404b3d
12. Grossmann EM, Longo WE, Stratton MD, et al. Sigmoid volvulus in Department of Veterans Affairs Medical Centers. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:414–418. doi: 10.1007/BF02258311
13. Tan KK, Chong CS, Sim R. Management of acute sigmoid volvulus: an institution's experience over 9 years. *World J Surg*. 2010;34:1943–1948. doi: 10.1007/s00268-010-0563-8
14. Larkin JO, Thekiso TB, Waldron R, et al. Recurrent sigmoid volvulus-early resection may obviate later emergency surgery and reduce morbidity and mortality. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009;91:205–209. doi: 10.1308/003588409X391776
15. Mulas C, Bruna M, Garcia-Armengol J, et al. Management of colonic volvulus. Experience in 75 patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:239–248. doi: 10.4321/S1130-01082010000400004
16. Akinkuotu A, Samuel JC, Msiska N, et al. The role of the anatomy of the sigmoid colon in developing sigmoid volvulus: a case-control study. *Clin Anat*. 2011;24:634–637. doi: 10.1002/ca.21131
17. Ачкасов С.И. Аномалии развития и положения толстой кишки. Клиника, диагностика, лечение. Дисс. д-ра мед. наук, Москва, 2003, с. 294.
18. Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Шахматов Д.Г., и соавт. Качество жизни больных идиопатическим мегаколон и его взаимосвязь с клинической симптоматикой и результатами диагностических тестов. *Колопроктология*. 2023;2(84):40–48. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-40-48
19. Perrot L, Fohlen A, Alves A, et al. Management of the colonic volvulus in 2016. *J Visc Surg*. 2016;153(3):183–192. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2016.03.006
20. Madiba TE, Haffajee MR. Sigmoid colon morphology in the population groups of Durban, South Africa, with special reference to sigmoid volvulus. *Clin Anat*. 2011;24:441–453. doi: 10.1002/ca.21100

REFERENCES

1. Vogel JD, Feingold DL, Stewart DB, et al. Clinical Practice Guidelines for Colon Volvulus and Acute Colonic Pseudo-Obstruction. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(7):589–600. doi: 10.1097/DCR.0000000000000602
2. Gingold D, Murrell Z. Management of colonic volvulus. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012;25:236–244. doi: 10.1055/s-0032-1329535
3. Bagarani M, Conde AS, Longo R, et al. Sigmoid volvulus in West Africa: a prospective study on surgical treatments. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:186–190. doi: 10.1007/BF02051177
4. Raveenthiran V, Madiba TE, Atamanalp SS, et al. Volvulus of the sigmoid colon. *Colorectal Dis*. 2010;12(7 online): e1–e17.
5. Schagenvan Leeuwen JH. Sigmoid volvulus in a West Africa population. *Dis Colon Rectum*. 1985;28:712–716. doi: 10.1007/BF02560280
6. Lopez-Kostner F, Hool GR, Lavery IC. Management and causes of acute large-bowel obstruction. *Surg Clin N Am*. 1997;77:1265–1290. doi: 10.1016/S0039-6109(05)70617-4
7. Yeo HL, Lee SW. Colorectal emergencies: review and controversies in the management of large bowel obstruction. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:2007–2012. doi: 10.1007/s11605-013-2343-x
8. Halabi WJ, Jafari MD, Kang CY, et al. Colonic volvulus in the United States: trends, outcomes, and predictors of mortality. *Ann Surg*. 2014;259:293–301. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828c88ac

9. Akinkuotu A, Samuel JC, Msiska N, et al. The role of the anatomy of the sigmoid colon in developing sigmoid volvulus: a case-control study. *Clin Anat.* 2011;24:634–637. doi: 10.1002/ca.21131
10. Brian WCA Tian, Vigutto G, Tan E, et al. WSES consensus guidelines on sigmoid volvulus management. *World J Emerg Surg.* 2023;15(1):34. doi: 10.1186/s13017-023-00502-x
11. Swenson BR, Kwaan MR, Burkart NE, et al. Colonic volvulus: presentation and management in metropolitan Minnesota, United States. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:444–449. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182404b3d
12. Grossmann EM, Longo WE, Stratton MD, et al. Sigmoid volvulus in Department of Veterans Affairs Medical Centers. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:414–418. doi: 10.1007/BF02258311
13. Tan KK, Chong CS, Sim R. Management of acute sigmoid volvulus: an institution's experience over 9 years. *World J Surg.* 2010;34:1943–1948. doi: 10.1007/s00268-010-0563-8
14. Larkin JO, Thekiso TB, Waldron R, et al. Recurrent sigmoid volvulus-early resection may obviate later emergency surgery and reduce morbidity and mortality. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009;91:205–209. doi: 10.1308/003588409X391776
15. Mulas C, Bruna M, Garcia-Armengol J, et al. Management of colonic volvulus. Experience in 75 patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102:239–248. doi: 10.4321/S1130-01082010000400004
16. Akinkuotu A, Samuel JC, Msiska N, et al. The role of the anatomy of the sigmoid colon in developing sigmoid volvulus: a case-control study. *Clin Anat.* 2011;24:634–637. doi: 10.1002/ca.21131
17. Achkasov S.I. Anomalies of the development and position of the colon. Clinic, diagnosis, treatment. Diss... Doctor of Medical Sciences, Moscow, 2003, p. 294. (in Russ.).
18. Aleshin D.V., Achkasov S.I., Shakhmatov D.G., et al. The quality of life of patients with idiopathic megacolon and its relationship with clinical symptoms and diagnostic test results. *Koloproktologia.* 2023;2(84):40–48. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-40-48
19. Perrot L, Fohlen A, Alves A, et al. Management of the colonic volvulus in 2016. *J Visc Surg.* 2016;153(3):183–192. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2016.03.006
20. Madiba TE, Haffajee MR. Sigmoid colon morphology in the population groups of Durban, South Africa, with special reference to sigmoid volvulus. *Clin Anat.* 2011;24:441–453. doi: 10.1002/ca.21100

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-42-51>



Контролируемая циркулярная дилатация и боковая подкожная сфинктеротомия при лечении хронических анальных трещин в сочетании с геморроем 3–4 стадии

Камаева З.З.², Титов А.Ю.¹, Хрюкин Р.Ю.¹, Аносов И.С.¹, Шелыгин Ю.А.^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить результаты лечения хронической анальной трещины с сопутствующим геморроем 3–4 стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в исследование включено 94 пациента с хронической анальной трещиной в сочетании с геморроем 3–4 стадии, рандомизированных методом генерации случайных чисел в компьютерной программе в две группы. Сорока восьми пациентам основной группы выполнена контролируемая циркулярная дилатация (КЦД), и 46 пациентам контрольной — боковая подкожная сфинктеротомия (БПС). В обеих группах проводилось иссечение трещины и хирургическое лечение геморроя.

РЕЗУЛЬТАТЫ: выраженность болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде в группе КЦД статистически значимо ниже, чем в группе БПС ($p = 0,0085$; $p = 0,0001$ — на 2 и 7 сутки, соответственно). По данным профилометрии, на 7 сутки после операции метод КЦД был эффективнее в ликвидации сфинктероспазма ($p = 0,01$), на 45 сутки — методики были сопоставимы ($p = 0,27$). На 45 сутки после операции по уровню среднего внутрианального давления в покое методики КЦД и БПС оказывали сопоставимое влияние на сократительную способность внутреннего анального сфинктера ($p = 0,45$), а также наружного сфинктера ($p > 0,05$). На 45 сутки после операции частота заживления послеоперационных ран в группе БПС составила 100%, в группе КЦД — 85,4% ($p = 0,02$). Гематома перианальной области статистически чаще встречалась в группе БПС ($p = 0,014$). По частоте клинических проявлений недостаточности анального сфинктера (НАС) через 45 дней результаты группы были сопоставимы ($p = 0,84$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: методики КЦД и БПС сопоставимы в эффективности ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера, общей частоте развития послеоперационных осложнений, в том числе транзиторной НАС. Преимуществом КЦД является менее выраженный болевой синдром в ближайшем послеоперационном периоде, низкая частота развития гематомы перианальной области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая анальная трещина, ХАТ, спазм внутреннего анального сфинктера, контролируемая циркулярная дилатация, КЦД

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Камаева З.З., Титов А.Ю., Хрюкин Р.Ю., Аносов И.С., Шелыгин Ю.А. Контролируемая циркулярная дилатация и боковая подкожная сфинктеротомия при лечении хронических анальных трещин в сочетании с геморроем 3–4 стадии. Колопроктология. 2024; т. 23, № 1, с. 42–51. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-42-51>

Controlled circular dilatation and lateral subcutaneous sphincterotomy for chronic anal fissures associated with hemorrhoids III-IV

Zarina Z. Kamaeva², Aleksandr Yu. Titov¹, Roman Yu. Khryukin¹, Ivan S. Anosov¹, Yuri A. Shelygin^{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 evaluate the results of treatment of chronic anal fissure in combination with grade 3–4 hemorrhoids.

PATIENTS AND METHODS: the prospective randomized study included 94 patients with chronic anal fissure in combination with grade 3–4 hemorrhoids, which had randomized in two groups. Forty-eight patients in the main group underwent controlled circular dilation (CCD) and 46 patients in the control group underwent lateral subcutaneous

sphincterotomy (BPS). In both groups, patient underwent chronic anal fissure excision and surgical treatment of hemorrhoids.

RESULTS: the postoperative pain in group CCD was significantly lower than in the BPS group during all 7 days after surgery ($p = 0.0085$; $p = 0.0001$ — on the second and the 7th days, respectively). On the 7th day after surgery according to the profilometry the CCD method was more effective in liquidation internal sphincter hypertonia ($p = 0.01$), on the 45th — both methods were comparable ($p = 0.27$). On the 45th day after the surgery, values of rest intraanal pressure describing of the CCD and BPS methods had a comparable effect on internal anal sphincter function ($p = 0.45$), as well as the external sphincter ($p > 0.05$). On the 45th after surgery, the rate of postoperative wounds healing in the BPS group was 100%, in the CCD group — 85.4% ($p = 0.02$). Perineal hematoma was statistically more common in the BPS group ($p = 0.014$). In the frequency of the incidence anal incontinence clinical manifestations (AI) on the 45th day, CCD and BPS groups were comparable ($p = 0.84$).

CONCLUSION: CCD and BPS methods of internal anal sphincter hypertonia liquidation are comparable in the effectiveness, the overall incidence of postoperative complications, including temporary AI. The advantages of CCD method are a lesser pain syndrome and a low incidence of perineal hematoma in the near postoperative period.

KEYWORDS: chronic anal fissure, CAF, spasm of internal anal sphincter, internal anal sphincter hypertonia, controlled circular dilatation, CCD

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kamaeva Z.Z., Titov A.Yu., Khryukin R.Yu., Anosov I.S., Shelygin Y.A. Controlled circular dilatation and lateral subcutaneous sphincterotomy for chronic anal fissures associated with hemorrhoids III-IV. *Koloproktologia*. 2024;23(1):42–51. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-42-51>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Камаева З.З., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; моб. тел.: +7 (915) 005-34-85; e-mail: zkamaeva1990@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Kamaeva Z.Z., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (915) 005-34-85; e-mail: zkamaeva1990@gmail.com

Дата поступления — 15.11.2023

Received — 15.11.2023

После доработки — 19.12.2023

Revised — 19.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее эффективным способом лечения спастического состояния мышечных структур внутреннего анального сфинктера (ВАС), по данным современной литературы, принято считать боковую подкожную сфинктеротомию (БПС), которая широко применяется в мировой практике при лечении хронической анальной трещины (ХАТ) [1–4]. Данная методика позволяет надежно ликвидировать спазм ВАС и добиться заживления трещины более, чем у 90% пациентов [5–7] с низкой частотой рецидива заболевания. Однако риск развития осложнений в послеоперационном периоде при лечении ХАТ в сочетании с геморроем поздних стадий путем рассечения мышечных волокон ВАС не позволяет считать эту методику исключительной и побуждает колопроктологов всего мира продолжать поиск не менее эффективного, но более щадящего способа лечения спастического состояния ЗАПК [6,8].

Одним из методов ликвидации спазма ВАС, исключаяющего рассечение мышечных структур ЗАПК, является анальная дилатация. Однако отсутствие информации о способах контроля проводимой манипуляции, не позволяет широко применять данный способ ликвидации сфинктероспазма [9]. Систематический обзор литературы и метаанализ 9 рандомизированных исследований, посвященных сравнению БПС

и дилатационных методов (ДМ) релаксации ВАС при лечении ХАТ, продемонстрировали сопоставимые результаты в отношении частоты заживления, частоты развития послеоперационных осложнений, в том числе транзиторной недостаточности анального сфинктера и рецидива заболевания [10]. Однако в 5 из 9 исследований, вошедших в анализ, дилатация выполнялась ручным способом, в остальных 4 исследованиях применялись попытки выполнения более щадящей дилатации различными приспособлениями. Этот факт позволяет дать шанс контролируемыми способам анальной дилатации послужить в виде альтернативного варианта ликвидации сфинктероспазма. В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» был предложен способ выполнения контролируемой циркулярной дилатации (КЦД) тензометрическим анальным дилататором (ТАД) для ликвидации спазма ВАС при лечении ХАТ в сочетании с геморроем 3–4 стадии. В этой связи, нами было решено провести рандомизированное исследование, посвященное сравнению результатов лечения хронических анальных трещин со спазмом сфинктера в сочетании с геморроем 3–4 стадии методами КЦД и БПС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты лечения хронической анальной трещины в сочетании с геморроем 3–4 стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С сентября 2017 г. по январь 2022 г. на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» было проведено одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование. В исследование было включено 94 пациента с хронической анальной трещиной, сочетающейся с комбинированным геморроем 3–4 стадии, которые были рандомизированы методом генерации случайных чисел в компьютерной программе в основную (ОГ) и контрольную (КГ) группы. В ОГ вошло 48 пациентов, которым в качестве метода ликвидации спазма ВАС была выполнена КЦД анального сфинктера, в контрольную группу — 46 пациентов, которым была выполнена БПС. Пациентам обеих групп выполнялось иссечение трещины и хирургическое лечение сопутствующего геморроя в объеме дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией или геморроидэктомии, в зависимости от его стадии.

Критерии включения пациентов в исследование: хроническая анальная трещина со спазмом сфинктера с сопутствующим наружным и внутренним геморроем 3–4 стадии; возраст 18 лет и старше; информированное согласие пациента на принятие участия в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование: наличие прямокишечных свищей; наличие

выраженных рубцовых изменений сфинктера (пектеноз); наличие выраженных рубцовых изменений анального канала, вследствие перенесенных ранее оперативных вмешательств; хроническая анальная трещина без спазма сфинктера; пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника; соматические и психические заболевания в стадии декомпенсации.

Критерии исключения пациентов из исследования: изменение объема и хода оперативного вмешательства (интраоперационно); невыполнение протокола исследования пациентом на любом его этапе. Всем пациентам, вошедшим в исследование, на дооперационном этапе проводилась профилометрия для объективной оценки исходного функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки (ЗАПК) с определением и оценкой четырех параметров внутрианального давления: среднего и максимального в покое, среднего и максимального — при волевом сокращении. Повышение хотя бы одного из параметров внутрианального давления в покое демонстрировало наличие спазма ВАС. Также все пациенты проходили анкетирование по шкале инконтиненции Wexner и визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) для исходной оценки субъективных признаков недержания и уровня болевого синдрома на дооперационном этапе. После проведенного оперативного вмешательства в течение всего периода нахождения в стационаре пациентам ежедневно проводился осмотр, пальцевое исследование прямой кишки для оценки состояния послеоперационных ран и на предмет развития возможных осложнений в раннем послеоперационном периоде, оценивался уровень болевого синдрома по шкале ВАШ до 7 дня послеоперационного периода, и проводилась контрольная профилометрия на 7 сутки после операции. Для оценки заживления послеоперационных ран, частоты возникновения рецидивов заболевания, послеоперационных осложнений, функционального состояния ЗАПК пациентам проводился контрольный осмотр, анкетирование по шкале Wexner и профилометрия на 45 сутки после операции.

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (Табл. 1,2).

При сравнительной оценке клинических характеристик пациентов в группах исследования роды в анамнезе у пациенток были неосложненные, а наличие хотя бы одного периодически неуправляющегося внутреннего геморроидального узла расценивалось нами, как геморрой 4 стадии, при этом ни у одного из пациентов не наблюдалось постоянного циркулярного выпадения внутренних геморроидальных узлов.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель	Метод ликвидации спазма анального сфинктера		p
	КЦД N = 48	БПС N = 46	
Медиана возраста (квартили)	45,5 (38,5; 50)	40 (36; 47)	0,12
Медиана ИМТ (квартили)	27,7 (24,7; 29,8)	26,7 (22,1; 31,6)	0,35
Пол			0,12
М	31 (64,6%)	20 (43,5%)	
Ж	17 (35,4%)	26 (56,5%)	
Длительность заболевания, мес	24 (26; 108)	24 (12; 60)	0,15
Медиана болевого синдрома, баллы	7 (6;8)	6 (5;7)	0,006
Роды N			0,29
1	6 (12,5%)	10 (21,7%)	
2	8 (16,7%)	8 (17,4%)	
3	2 (4,2%)	0	
Трещина, N			0,27
1	44 (91,7%)	46 (100%)	
2	4 (8,3%)	0	
Фиброзный полип	5 (10,4%)	12 (26%)	1
Сторожевой бугорок	5 (10,4%)	12 (26%)	1
Наружный геморрой	48 (100%)	46 (100%)	1
Внутренний геморрой			1
3 стадия	34 (70,8%)	31 (67,4%)	
4 стадия	14 (29,2%)	15 (32,6%)	

Таблица 2. Структура сопутствующих заболеваний
Table 2. Structure of comorbidities

Заболевание	Метод ликвидации спазма		p
	КЦД N = 48	БПС N = 46	
Артериальная гипертензия	14 (29,2%)	8 (17,4%)	0,57
Ишемическая болезнь сердца	4 (8,3%)	0	0,3
Эмфизема легких	1 (2%)	0	1
Тромботическая микроангиопатия. Геморрагический васкулит	0	1 (2,17%)	0,33
Тромбофилия	1 (2%)	0	1
Сахарный диабет	0	4 (8,7%)	0,11
ЯБЖ*	1 (2%)	0	1
ХОБЛ**	0	2 (4,4%)	0,33
Вирусный гепатит В	1 (2%)	0	1
Сифилис	0	1 (2,17%)	0,33
Ожирение	3 (6,25%)	1 (2,17%)	0,37
Всего пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями	18 (37,5%)	16 (34,7%)	1

Примечание: * ЯБЖ — язвенная болезнь желудка, ** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Таблица 3. Объем оперативного вмешательства по поводу сопутствующего геморроя
Table 3. The volume of surgical intervention for concomitant hemorrhoids

Показатель	Пациенты основной группы (КЦД) N = 48	Пациенты контрольной группы (БПС) N = 46	P
Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией, иссечение наружных узлов	34 (70,8%)	31 (67,4%)	1
Геморроидэктомия	14 (29,2%)	15 (32,6%)	0,83

Распределение пациентов, согласно объему выполненного оперативного вмешательства по поводу геморроя, представлено в таблице 3.

Под спинальной анестезией в положении Тренделенбурга пациентам проводилась ревизия анального канала для оценки местного статуса. Пациентам основной группы в качестве

метода ликвидации спазма выполнялась КЦД анального сфинктера прибором ТАД. <https://www.stqr.ru/84651-2-088> (ссылка на QR-код и видео).



Конусообразный расширитель прибора, предварительно вдетый в стерильную хирургическую перчатку и обработанный вазелиновым маслом, вращательными движениями, вправляя пролабирующий компонент геморроидальной ткани внутреннего геморроидального сплетения, вводился в анальный канал с усилием на грибовидную ручку не более 20Н. В режиме реального времени наблюдалось постепенное снижение интраанального давления до стабильной остановки его снижения в течение 30 сек. Прибор извлекался с фиксацией конечного показателя давления и времени экспозиции прибора. В контрольной группе для ликвидации спазма ВАС была применена закрытая БПС по стандартной методике. В обеих группах выполнялось иссечение трещины и хирургическое лечение геморроя (дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией

и иссечение наружных геморроидальных узлов или геморроидэктомия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка болевого синдрома

При оценке болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде, в основной группе медиана степени выраженности боли на 2 сутки после операции составила 4,5 (3;6) балла, в контрольной — 6 (5;7) баллов ($p = 0,0085$). Статистически значимые различия сохранялись в течение всего срока нашего наблюдения, и на 7 сутки медиана интенсивности болевого синдрома в основной группе составила 2 (1;3) балла, в контрольной — 5 (4;6) баллов ($p = 0,0001$) (Рис. 2).

Функциональные результаты лечения

Оценка функционального состояния тонуса внутреннего анального сфинктера

При достоверном снижении показателей среднего и максимального давления в анальном канале в покое на 7 сутки после операции у пациентов основной и контрольной групп ($p = 0,001$; $p = 0,0001$, соответственно), в группе КЦД показатели были достоверно ниже, чем в группе БПС ($p = 0,001$). На 45 сутки при повышении среднего и максимального внутрианального давления в покое в сравнении с 7 днем после операции, в основной группе показатели максимального давления были достоверно ниже, чем в контрольной ($p = 0,049$) (Рис. 3,4).

При оценке эффективности сравниваемых нами методик ликвидации спазма на 7 сутки после оперативного вмешательства, в контрольной группе статистически чаще наблюдалось сохранение спазма ВАС: у 3/48 (6,25%) пациентов основной группы и у 12/46 (26,1%) ($p = 0,01$) — контрольной.

Спазм ВАС на 45 сутки после операции, определяющийся по повышению хотя бы одного из вышеописанных показателей, сохранялся у 5/48 (10,9%) пациентов ОГ и у 10/46 (21,8%) — КГ, результаты сопоставимы ($p = 0,27$) (Табл. 4).

Снижение тонуса ВАС у пациентов через 45 суток после операции, характеризующееся снижением среднего давления в анальном канале в покое, отмечено у 20/48 (41,7%) пациентов ОГ и у 12/46 (26,1%) — КГ ($p = 0,25$) (Табл. 4).

Оценка сократительной функции наружного анального сфинктера.

При достоверном снижении показателей среднего и максимального внутрианального давления при волевом сокращении в группах на 7 сутки после операции в сравнении с дооперационным обследованием ($p = 0,0001$), в основной группе параметры

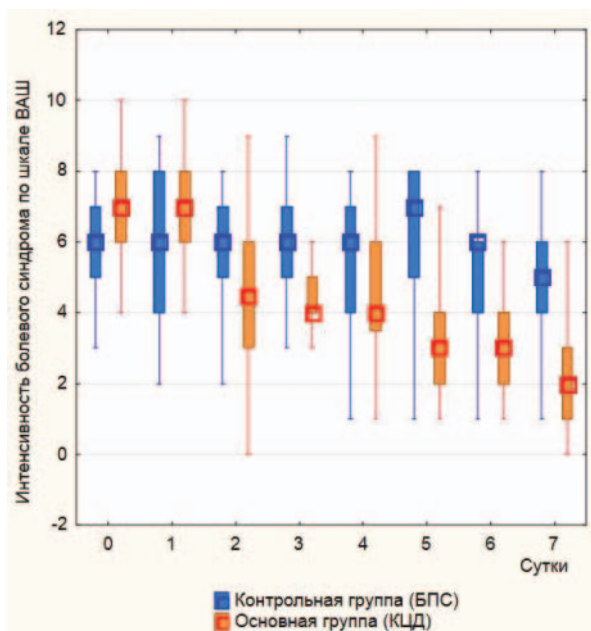


Рисунок 2. Интенсивность болевого синдрома в сравниваемых группах в течение 7 дней после операции

Figure 2. Intensity of pain syndrome within 7 days after surgery

Таблица 4. Изменение тонуса ВАС относительно референсных значений на 7 и 45 сутки после операции у пациентов групп исследования**Table 4.** Changes in the tone of the internal anal sphincter relative to the reference values on days 7 and 45 after surgery

Изменения тонуса внутреннего анального сфинктера	7 сутки после операции		<i>p</i>	45 сутки после операции		<i>p</i>
	КЦД N = 48	БПС N = 46		КЦД N = 48	БПС N = 46	
Спазм	3 (6,25%)	12 (26,1%)	0,01	5 (10,4%)	10 (21,7%)	0,27
Норма	7 (14,65%)	14 (30,4%)	0,05	23 (47,9%)	24 (52,2%)	0,41
Снижение	38 (79,1%)	20 (43,5%)	0,09	20 (41,7%)	12 (26,1%)	0,25

максимального давления были достоверно ниже ($p = 0,02$). На 45 сутки в обеих группах демонстрируется некоторое повышение показателей внутрианального давления в сравнении с показателями на 7 день после операции без значимой разницы между группами исследования ($p = 0,48$; $p = 0,94$) (Рис. 5, 6). Таким образом, полученные сопоставимые результаты параметров среднего и максимального внутрианального давления при волевом сокращении на 45 сутки после операции, косвенно позволяют предположить о равнозначном влиянии сравниваемых нами методик ликвидации спазма на функцию наружного анального сфинктера.

Оценка послеоперационных осложнений

При оценке общей частоты развития послеоперационных осложнений в течение 45 суток после операции статистически значимых различий в ОГ и КГ не получено ($p = 0,2$) (Табл. 5). Вместе с тем, гематома промежности достоверно чаще развивалась

у пациентов в КГ ($p = 0,014$), что, вероятно, было связано непосредственно с техникой выполнения БПС. Длительное заживление послеоперационных ран отмечалось у 7 пациентов только в ОГ ($p = 0,02$). Ни у одного из этих пациентов спазма ВАС выявлено не было, напротив, у 4/7 данных пациентов наблюдалось снижение тонуса внутреннего анального сфинктера. На фоне коррекции местной терапии с назначением препаратов на основе диоксиметилтетрагидропиридина и свечами на основе ланолина и прополиса, направленных на стимуляцию местных репаративных процессов, у 1/7 рана зажила на 65 сутки после операции.

Клинические проявления транзиторной НАС на 45 сутки после операции отметили 17/48 (35,4%) пациентов ОГ и 14/46 (30,4%) — КГ ($p = 0,84$). Средняя оценка по шкале Wexner составила 1 (1; 3) и 2 (2; 3) баллов в сравниваемых группах, соответственно.

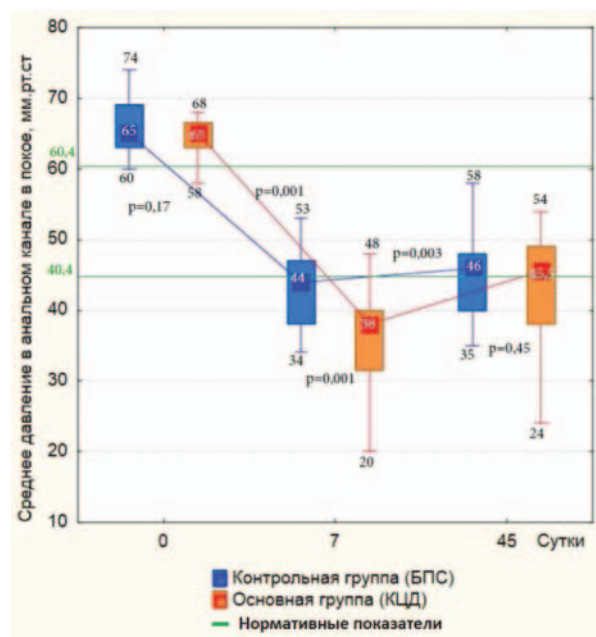
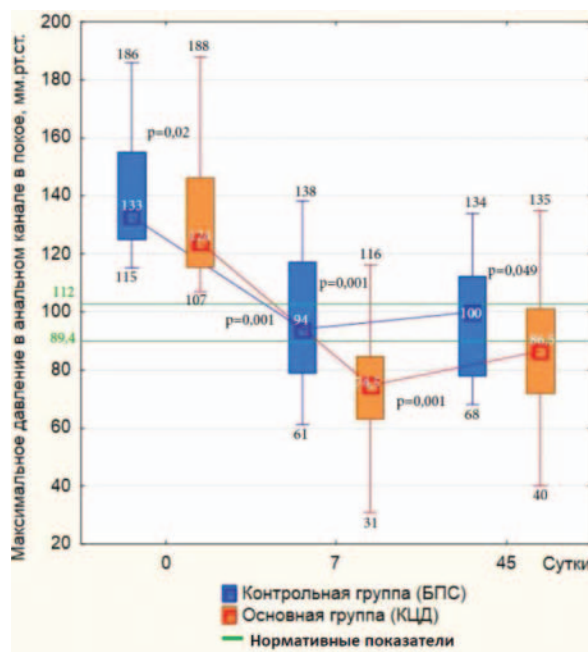
**Рисунок 3.** Среднее давление в анальном канале в покое до операции, на 7 и 45 сутки после операции у пациентов сравниваемых групп**Figure 3.** Pressure in the anal canal at rest before surgery, on days 7 and 45 after surgery**Рисунок 4.** Максимальное давление в анальном канале в покое до операции, на 7 и 45 сутки после операции у пациентов сравниваемых групп**Figure 4.** Maximal pressure in the anal canal at rest before surgery, on the 7th and 45th days after surgery

Таблица 5. Частота и структура развития послеоперационных осложнений, зафиксированных в сроки до 45 дней после операции

Table 5. Incidence and structure of development of postoperative complications recorded up to 45 days after surgery

Характер осложнений	Пациенты основной группы (КЦД) N = 48	Пациенты контрольной группы (БПС) N = 46	p
Гематома промежности	1 (2,1%)	10 (21,7%)	0,014
Кровотечение	0	0	–
Задержка мочеиспускания	3 (6,3%)	2 (4,4%)	0,75
Длительно незаживающая рана	7 (14,6%)	0	0,02
Клинические проявления НАС на 45 сутки после операции	17 (35,4%)	14 (30,4%)	0,84
Тромбоз наружных геморроидальных узлов	0	2 (4,4%)	0,14
Всего	30 (62,5%)	31 (67,4%)	0,2

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке результатов объективного обследования функционального состояния ЗАПК выявлено, что метод КЦД оказывает более существенное влияние на внутренний и наружный анальные сфинктеры на 7 сутки после операции. На 45 сутки послеоперационного периода по уровню среднего давления в анальном канале в покое, характеризующего тонус внутреннего анального сфинктера, отмечаются сопоставимые результаты; по показателям давления при волевом сокращении полученные результаты также оказались сопоставимы. Вопреки существующим мнениям о повреждении волокон ЗАПК при проведении дилатационной миорелаксации, влекущей

за собой необратимое нарушение его функции, в проведенном нами исследовании выявлено выраженное статистически значимое повышение показателей давления в анальном канале в динамике в основной группе, демонстрирующее очевидную тенденцию к нормализации тонуса мышечных структур ЗАПК и обратимость снижения тонуса мышечных структур анального жома. Данный факт мы связываем с отсутствием фактического повреждения волокон анальных сфинктеров.

При оценке уровня болевого синдрома с применением шкалы боли ВАШ, начиная уже со вторых суток послеоперационного периода, отмечается статистически значимое снижение уровня боли у пациентов группы КЦД в сравнении с группой БПС

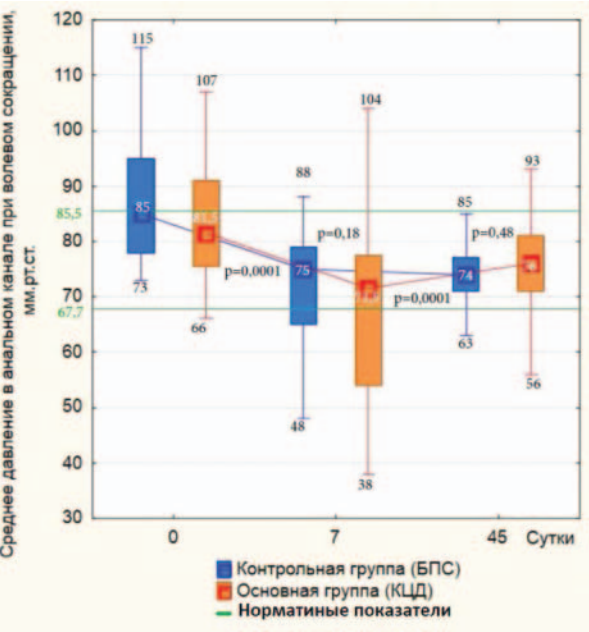


Рисунок 5. Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении до операции, на 7 и 45 сутки после операции у пациентов сравниваемых групп

Figure 5. The pressure in the anal canal during voluntary contraction before surgery, on the 7th and 45th days after surgery

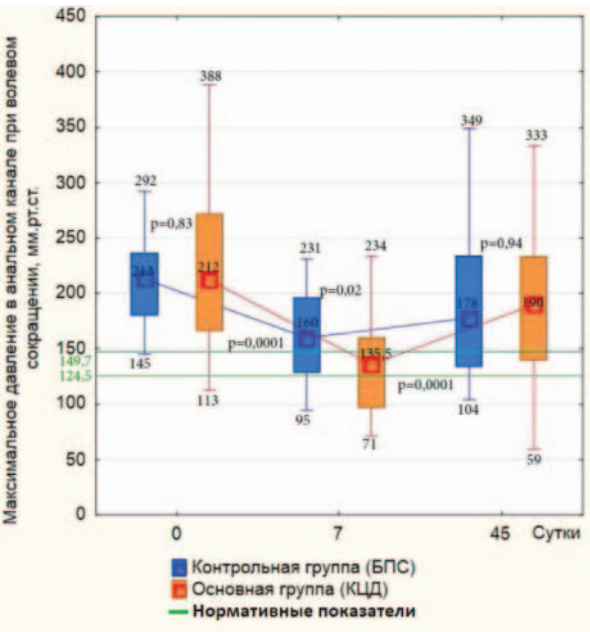


Рисунок 6. Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении до операции, на 7 и 45 сутки после операции у пациентов сравниваемых групп

Figure 6. Maximal pressure in the anal canal during voluntary contraction before surgery, on the 7th and 45th days after surgery

($p = 0,0085$), статистически значимые различия сохранялись и на 7 сутки после операции ($p = 0,0001$). Столь значимое снижение уровня болевого синдрома, вероятно, связано с эффективностью ликвидации сфинктероспазма. В литературе так же есть данные об эффективном снижении болевого синдрома у пациентов после применения дилатационных схем ликвидации спастического состояния ЗАПК [11,12].

Согласно данным множества различных источников литературы, метод БПС позволяет добиться излечения ХАТ у 85,8–98% пациентов [1,6,7], в нашем исследовании заживления по данной методике удалось достичь у 100% пациентов в сроки наблюдения 45 дней. У пациентов основной группы с применением КЦД заживления в указанные сроки достигнуто у 85,4% пациентов, а к 65 дню — у 87,5%.

Вместе с тем, учитывая относительно высокую частоту клинического проявления дисфункции анального сфинктера, снижение тонуса внутреннего анального сфинктера по данным профилометрии у 41,6% и 26,1% оперированных больных в ОГ и КГ, соответственно, а также длительное незаживление послеоперационных ран у пациентов основной группы на 45 сутки после операции, мы можем предположить, что 45 дней — недостаточный срок для заключительной оценки результатов лечения.

По данным литературы, частота развития послеоперационной НАС после применения БПС достигает 30,3% [13], по другим источникам, может достигать 67% [14], в современной литературе описывают 9,4–11,4% [5–7]. При применении дилатационных методов лечения спастического состояния мышечных структур ЗАПК частота данного осложнения, по данным литературы, составляет 35,7% [15], однако со времен использования неконтролируемых способов дилатации анального сфинктера данный метод претерпел множество технических изменений, направленных на усовершенствование методики дилатации и достижения более щадящего воздействия на ткани ЗАПК, и, таким образом, удалось снизить этот показатель до 0% при сроках наблюдения от 6 до 24 месяцев [16–18]. В то же время, в современной литературе, посвященной применению контролируемой пневмодилатации, частота развития НАС достигала 41% [18] при сроках наблюдения 2 месяца. Столь высокая частота развития данного осложнения, вероятно, связана с недостаточно индивидуализированным подходом, и, как следствие, чрезмерным воздействием на ткани ЗАПК. В нашем исследовании с применением предложенной нами методики КЦД частота развития транзиторной НАС составила 35,4%, а при использовании БПС — 30,4% при сроках наблюдения 45 дней.

По общей частоте развития послеоперационных осложнений в сравниваемых группах так же получены сопоставимые результаты ($p = 0,2$), однако такое осложнение, как гематома промежности, статистически чаще развивалось после БПС ($p = 0,014$); наши результаты находят подтверждение в других клинических исследованиях, где указывается, что риск развития гематомы промежности связан непосредственно с особенностями техники выполнения БПС [6,21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод КЦД сопоставим с методом БПС в эффективности ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера у пациентов на 45 сутки после операции, а положительная динамика в отношении показателей внутрианального давления позволяет предположить, что продемонстрированное снижение тонуса внутреннего анального сфинктера на 45 сутки послеоперационного периода обратимо. Заживление достигнуто у 87,5% при сроке наблюдения 65 дней у пациентов с применением КЦД и у 100% пациентов с применением БПС. По частоте развития послеоперационных осложнений, в том числе клинических проявлений транзиторной НАС так же получены сопоставимые результаты. Таким образом, в заключение нашего исследования, следует добавить о необходимости дальнейшего мониторинга пациентов со снижением тонуса внутреннего анального сфинктера для объективной оценки функционального состояния ЗАПК и клинического состояния пациентов в отдаленные сроки наблюдения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Камаева З.З., Титов А.Ю., Шелыгин Ю.А.*

Сбор и обработка материала: *Камаева З.З.*

Статистическая обработка: *Хрюкин Р.Ю., Камаева З.З.*

Написание текста: *Камаева З.З., Аносов И.С.*

Редактирование: *Аносов И.С., Титов А.Ю., Шелыгин Ю.А.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Zarina Z. Kamaeva, Aleksandr Yu. Titov, Yuri A. Shelygin*

Collection and processing of the material: *Zarina Z. Kamaeva*

Statistical processing: *Roman Yu. Khryukin, Zarina Z. Kamaeva*

Writing of the text: *Zarina Z. Kamaeva, Ivan S. Anosov*

Editing: *Ivan S. Anosov, Aleksandr Yu. Titov, Yuri A. Shelygin*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Камаева З.З. — аспирант кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0003-3075-3110

Титов А.Ю. — д.м.н., руководитель отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-1636-8075

Хрюкин Р.Ю. — к.м.н., врач-колопроктолог отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-0556-1782

Аносов И.С. — к.м.н., врач-колопроктолог отделения общей и реконструктивной колопроктологии

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-9015-2600

Шелыгин Ю.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, заведующий кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-8480-9362

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Zarina Z. Kamaeva — 0000-0003-3075-3110

Aleksandr Yu. Titov — 0000-0002-1636-8075

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

Ivan S. Anosov — 0000-0002-9015-2600

Yuri A. Shelyigin — 0000-0002-8480-9362

ЛИТЕРАТУРА

- Агапов М.А., Алиев Ф.Ш., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Анальная трещина. *Колопроктология*. 2021;20(4):10–21. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-2
- Эктов В.Н. Лечение анальных трещин боковой подкожной сфинктеротомией. Автореферат дис. канд. мед. наук. 1984; М., 157 с.
- García-Granero E, Sanahuja A, García-Armengol J, et al. Anal endosonographic evaluation after closed lateral subcutaneous sphincterotomy. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(5):598–601. doi: 10.1007/BF02235266
- Nelson R, Manuel D, Gumienny C, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctol*. 2017;21(8):605–625. doi: 10.1007/s10151-017-1664-2
- Boland PA, Kelly ME, Donlon NE, et al. Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomised controlled trials. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35:1807–1815. doi: 10.1007/s00384-020-03699-4
- Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., и соавт. Лечение хронической анальной трещины с использованием ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД в сравнении с боковой подкожной сфинктеротомией (NCT03855046). *Колопроктология*. 2022;21(1):60–70. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70
- Ebinger SM, Hardt J, Warschke R, et al. Operative and medical treatment of chronic anal fissures—a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2017;52(6):663–676. doi: 10.1007/s00535-017-1335-0
- Ткалич О.В., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю., и соавт. Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины с применением ботулотоксина тип А (ISRCTN 97413456). *Колопроктология*. 2020;19(1):80–99. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-1-80-99
- Nelson RL. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:CD002199. doi: 10.1002/14651858.CD002199.pub4
- Камаева З.З., Титов А.Ю., Пономаренко А.А., и соавт. Место дилатационных методов релаксации и боковой подкожной сфинктеротомии при ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера (систематический обзор литературы и метаанализ). *Хирург*. 2022;7–8:19–30. doi: 10.33920/med-15-2204-03
- Титов А.Ю., Багдасарян С.Л., Орлова Л.П., и соавт. Пневмодивульсия анального сфинктера при хирургическом лечении хронической анальной трещины. *Колопроктология*.

2009;1(27):10–14.

- Gul T, Khan MM, Khan MA, et al. Comparison of controlled-intermittent anal dilatation and lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissures: a prospective randomized study. *Pak J Surg*. 2016;32(4):218–222. doi: 10.1016/j.jisu.2009.03.006
- García-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.
- Brown CJ, Dubreuil D, Santoro L, et al. Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):442–448. doi: 10.1007/s10350-006-0844-3
- Jensen SL, Lund F, Nielsen OV, et al. Lateral subcutaneous sphincterotomy versus anal dilatation in the treatment of fissure in ano in outpatients: a prospective randomised study. *Br Med J. (Clin. Res. Ed.)*. 1984;289(6444):528–530. doi: 10.1136/bmj.289.6444.528
- Boschetto S, Giovannone M, Tosoni M, et al. Hydropneumatic anal dilation in conservative treatment of chronic anal fissure: clinical outcomes and randomized comparison with topical nitroglycerin. *Tech Coloproctology*. 2004;8(2):89–92. doi: 10.1007/s10151-004-0062-8
- Renzi A, Izzo D, Di Sarno G, et al. Clinical, manometric, and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs. lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(1):121–127. doi: 10.1007/s10350-007-9162-7
- Pinsk I, Czeiger D, Lichtman D, et al. The long-term effect of standardized anal dilatation for chronic anal fissure on anal continence. *Ann Coloproctol*. 2021;37(2):115–119. doi: 10.3393/ac.2020.03.16
- Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Орлова Л.П., и соавт. Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины. *Колопроктология*. 2010;1(31):4–9.
- Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Титов А.Ю., и соавт. Анальное недержание у больных, перенесших иссечение анальной трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией. *Колопроктология*. 2008;3(25):18–24.
- Fischer M, Thermann M, Trobisch M, et al. Treatment of primary chronic fissure-in-ano by anal dilatation versus sphincterotomy: A double-blind, randomized, controlled trial. *Langenbecks Arch Chir*. 1976;343:35–44. doi: 10.1007/BF01261568

REFERENCES

1. Agapov M.A., Aliev F.Sh., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines. Anal fissure. *Koloproctologia*. 2021;20(4):10–21. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21
2. Ektov V.N. Treatment of anal fissures with lateral subcutaneous sphincterotomy. Abstract diss. cand. med. sciences. 1984; M., 157 p. (in Russ.).
3. García-Granero E, Sanahuja A, García-Armengol J, et al. Anal endosonographic evaluation after closed lateral subcutaneous sphincterotomy. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(5):598–601. doi: 10.1007/BF02235266
4. Nelson R, Manuel D, Gumienny C, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctol*. 2017;21(8):605–625. doi: 10.1007/s10151-017-1664-2
5. Boland PA, Kelly ME, Donlon NE, et al. Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35:1807–1815. doi: 10.1007/s00384-020-03699-4
6. 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
7. Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R, et al. Operative and medical treatment of chronic anal fissures—a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2017;52(6):663–676. doi: 10.1007/s00535-017-1335-0
8. Tklich O.V., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Yu., et al. Immediate results of complex treatment of chronic anal fissure using botulinum toxin type A (ISRCTN 97413456). *Koloproktologia*. 2020;19(1):80–99. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-1-80-99
9. Nelson RL. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:CD002199. doi: 10.1002/14651858.CD002199.pub4
10. Kamaeva Z.Z., Titov A.Yu., Ponomareenko A.A., et al. The place of dilatation methods and lateral subcutaneous sphincterotomy for the internal anal sphincter spasm liquidation (systematic literature review and meta-analyses). *Chirurg*. 2022;7(8):19–30. (in Russ.). doi: 10.33920/med-15-2204-03
11. Titov A.Yu., Bagdasaryan S.L., Orlova L.P., et al. Pneumodivulsion of the anal sphincter in the surgical treatment of chronic anal fissure. *Koloproctologia*. 2009;1:10–14. (in Russ.).
12. Gul T, Khan MM, Khan MA, et al. Comparison of controlled-intermittent anal dilatation and lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissures: a prospective randomized study. *Pak J Surg*. 2016;32(4):218–222. doi: 10.1016/j.ijssu.2009.03.006
13. 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.
14. Brown CJ, Dubreuil D, Santoro L, et al. Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):442–448. doi: 10.1007/s10350-006-0844-3
15. Jensen SL, Lund F, Nielsen OV, et al. Lateral subcutaneous sphincterotomy versus anal dilatation in the treatment of fissure in ano in outpatients: a prospective randomised study. *Br Med J*. (Clin. Res. Ed.). 1984;289(6444):528–530. doi: 10.1136/bmj.289.6444.528
16. Boschetto S, Giovannone M, Tosoni M, et al. Hydropneumatic anal dilation in conservative treatment of chronic anal fissure: clinical outcomes and randomized comparison with topical nitroglycerin. *Tech Coloproctology*. 2004;8(2):89–92. doi: 10.1007/s10151-004-0062-8
17. Renzi A, Izzo D, Di Sarno G, et al. Clinical, manometric, and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs. lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(1):121–127. doi: 10.1007/s10350-007-9162-7
18. Pinski I, Czeiger D, Lichtman D, et al. The long-term effect of standardized anal dilatation for chronic anal fissure on anal continence. *Ann Coloproctol*. 2021;37(2):115–119. doi: 10.3393/ac.2020.03.16
19. Shelygin Y.A., Frolov S.A., Orlova L.P., et al. Immediate results of comprehensive treatment of chronic anal fissure. *Koloproctologia*. 2010;1(31):4–9. (in Russ.).
20. Shelygin Y.A., Frolov S.A., Titov A.Yu., et al. Anal incontinence in patients undergoing anal fissure excision in combination with lateral subcutaneous sphincterotomy. *Koloproctologia*. 2008;3:18–24. (in Russ.).
21. Fischer M, Thermann M, Trobisch M, et al. Treatment of primary chronic fissure-in-ano by anal dilatation versus sphincterotomy: A double-blind, randomized, controlled trial. *Langenbecks Arch Chir*. 1976;343:35–44. doi: 10.1007/BF01261568

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-52-58>



Результаты резекции прямой кишки при метастатическом раке

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников Е.Н., Гусарева М.А., Бондаренко О.К., Анисимов А.Е., Владимиров Л.Ю.

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (ул. 14-я линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить результаты резекции прямой кишки при IV стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведен ретроспективный анализ результатов лечения 84 больных симптомным раком прямой кишки стадии cT3-T4aN0-2M1 с метастатическим поражением отдаленных органов, которым были выполнены резекции прямой кишки с 2015 по 2020 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ: несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 5 (5,9%) больных, послеоперационная летальность наблюдалась в 1 (1,2%) случае. Оперативные вмешательства по закрытию илеостомы были выполнены 66 (78,6%) больным в средние сроки 17,9 месяцев. Прогрессирование заболевания выявлено у 60 (71,4%) больных и чаще проявлялось метастатическим поражением печени (42,9%), брюшины (19%), легких (15,5%). Стабилизация опухолевого процесса чаще отмечена у больных, получавших периоперационную системную химиотерапию по сравнению с больными, которым в комплекс лечения был включен курс предоперационной лучевой терапии ($p = 0,01$). Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса показала, что шансы наступления летального исхода у больных раком прямой кишки IV стадии выше в 4,1 раза при канцероматозе брюшины, в 2,9 раз — при наличии метастазов в печени, в 1,5 — при одновременном поражении отдаленными метастазами нескольких органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной илеостомы при метастатическом раке сопровождается приемлемой частотой несостоятельности анастомоза (5,9%) и послеоперационной летальности (1,2%). У больных с генерализованной формой рака прямой кишки предпочтительно начинать лечение с системной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: резекция прямой кишки, метастатический рак прямой кишки, несостоятельность анастомоза, отдаленные метастазы, превентивная кишечная стома.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников Е.Н., Гусарева М.А., Бондаренко О.К., Анисимов А.Е., Владимиров Л.Ю. Результаты резекции прямой кишки при метастатическом раке. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 52–58. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-52-58>

Results of rectal resection in metastatic cancer

Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan, Natalia V. Soldatkina, Evgeny N. Kolesnikov, Marina A. Gusareva, Olga K. Bondarenko, Alexander E. Anisimov, Lyubov Y. Vladimirova

National Medical Research Center of Oncology (str. 14th line, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate results of rectal resection in metastatic rectal cancer.

PATIENTS AND METHODS: a retrospective analysis of the results of treatment of 84 patients with symptomatic rectal cancer at stage IV, who underwent rectal resection in 2015-2020.

RESULTS: anastomotic leak developed in 5 (5.9%) patients. Postoperative mortality rate was 1 (1.2%). Ileostomy closure was performed in 66 patients (78.6%) 17.9 months after initial surgery. Progression of the disease was detected in 60 (71.4%) patients at following organs: liver (42.9%), peritoneum (19%), lungs (15.5%). Stabilization was significantly higher after systemic chemotherapy before and after perioperative chemotherapy comparing to patients who had preoperative radiation ($p = 0.013$). Proportional Cox regression model risks showed that the chances of death in patients with advanced rectal cancer after surgery was 4.1 times higher for peritoneal carcinomatosis, 2.9 times for liver metastases and 1.5 for multi organ metastasis.

CONCLUSION: low anterior resection with defunctioning ileostomy is associated with acceptable anastomotic leak rate (5.9%) and mortality (1.2%). Systemic chemotherapy in combination with target agents is preferable initial treatment in patients with metastatic rectal cancer.

KEYWORDS: rectal resection, metastatic rectal cancer, anastomosis failure, distant metastases, preventive intestinal stoma

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov E.N., Gusareva M.A., Bondarenko O.K., Anisimov A.E., Vladimirova L.Yu. Results of rectal resection in metastatic cancer. *Koloproktologia*. 2024;23(1):52–58. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-52-58>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Солдаткина Наталья Васильевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ул. 14-я линия, д. 63, Ростов-на-Дону, 344037, Россия; тел. 8-918-545-3004; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Soldatkina N.V., Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; str. 14th line, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia; tel.: +7 (918) 545-30-04; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru

Дата поступления — 30.06.2023

Received — 30.06.2023

После доработки — 21.07.2023

Revised — 21.07.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак прямой кишки — распространенная в структуре онкологической заболеваемости опухоль с высокими показателями смертности [1,2]. При этом наиболее частой причиной является наличие отдаленных метастазов, чаще метастазовых ~ 40% и реже синхронных — 25%, последние ассоциированы с худшим прогнозом. Более половины пациентов метастатическим колоректальным раком имеют нерезектабельное метастатическое поражение отдаленных органов [3,4].

В связи с появлением эффективных схем полихимиотерапии, применением таргетной терапии, расширением показаний для оперативных вмешательств, прогноз при метастатическом раке прямой кишки значительно улучшился [1,2,5,6].

В настоящее время больные с потенциально резектабельными метастазами должны получать максимально эффективную лекарственную терапию и оперироваться как только процесс станет резектабельным. У пациентов с нерезектабельным метастатическим процессом хирургическое вмешательство может быть этапом комплексного лечения [7].

Данная статья посвящена оценке собственных результатов резекции прямой кишки при метастатическом раке прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 84 больных симптомным резектабельным раком прямой кишки с наличием нерезектабельных отдаленных метастазов и стадией заболевания от cT2N0M1 до cT4aN2M1 (Табл. 1), получавших лечение с 2015 по 2020 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ. Медиана возраста больных составила 60,3 (22–82) года. Среди больных было равное количество мужчин и женщин (по 42

пациента). Первичные опухоли прямой кишки во всех случаях имели симптомный характер (кровотечение, субкомпенсированная кишечная непроходимость), но не вовлекали в опухолевый процесс соседние органы.

Гистологически у всех больных была установлена аденокарцинома различной степени дифференцировки с преобладанием умеренно дифференцированной — 67 (79,8%) больных. Медиана размера опухоли составила 6,0 (5,0; 7,0) см. Медиана расстояние от анокутанной линии до опухоли прямой кишки — 8,0 (7,0; 10,0) см. Большинство больных — 52 (61,9%) — имели стадию заболевания T3N1-2M1. У 62 (73,8%) больных отдаленные метастазы до начала лечения локализовались в печени, легких — 18 (21,4%) и брюшине — 10 (11,9%). У 71 (84,5%) больного отдаленные метастазы локализовались в одном органе, у остальных пациентов — одновременно в 2–3 органах. При этом чаще всего одновременно метастазы наблюдались в печени и легких ($n = 4$).

Предоперационная пролонгированная конформная лучевая терапия с радиомодификацией капецитабином проведена 16 (19,0%) больным. Остальные больные получили 3–4 курса предоперационной ПХТ (по схеме FOLFOX) с применением таргетной терапии в зависимости от мутационного статуса опухоли (54 (64%) больных с диким типом гена *KRAS* получали ингибиторы EGFR, 30 (36%) больных с наличием мутаций гена *KRAS* получали бевацизумаб).

Всем больным выполнена низкая резекция прямой кишки с мезоректумэктомией, формированием колоректального анастомоза и превентивной илеостомы. В последующем выполнялись оперативные вмешательства по закрытию илеостомы.

После завершения хирургического этапа лечения больные получали многокурсовую полихимиотерапию, таргетную терапию и находились под динамическим наблюдением.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA

Таблица 1. Клиническая характеристика больных раком прямой кишки
Table 1. Clinical characteristics of patients with rectal cancer

Показатель	Рак прямой кишки (n = 84) Me (Q1; Q3); n (%)
Возраст, лет	61 (55; 66)
Пол:	
женщины	42 (50%)
мужчины	42 (50%)
Размер опухоли, см	6,0 (5,0; 7,0)
Расстояние от анокутанной линии, см	8,0 (7,0; 10,0)
cT2	3 (3,6%)
cT3	54 (64,3%)
cT4a	27 (32,1%)
cN0	5 (7,1%)
cN1	41 (48,8%)
cN2	37 (44,1%)
Предоперационное лечение:	
ХЛТ	16 (19%)
ПХТ	68 (81%)
Степень дифференцировки:	
G1	6 (7,1%)
G2	67 (79,8%)
G3-4	11 (13,1%)
Локализации отдаленных метастазов до лечения:	
печень	62 (73,8%)
легкие	18 (21,4%)
нерегионарные лимфоузлы	2 (2,4%)
брюшина	10 (11,9%)
головной мозг	1 (1,2%)
яичники	4 (4,8%)
надпочечник	2 (2,4%)

12.0 (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и квартилями Q1 и Q3 в формате Me (Q1 — Q3). Категориальные данные были представлены в виде абсолютной и относительной частоты (%). Сравнение непрерывных показателей подгрупп пациентов осуществляли с применением критерия Манна–Уитни, биноминальные с помощью точного двустороннего критерия Фишера, критический уровень значимости *p* принимали равным 0,05. Оценку функции выживаемости проводили методом Каплан–Майера. При оценке прогностической значимости некоторых численных показателей для прогноза развития рецидива заболевания также использовался ROC-анализ.

Все рассмотренные показатели имели распределение, отличное от нормального (критерий Шапиро–Уилка).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В послеоперационном периоде несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 5 (5,9%) больных, из них 3 мужчин и 2 женщины. Средний возраст больных был 56,3 года. Отдаленные метастазы

локализовались в печени (4 больных) и в легких (1 больной). Трех из этих больных (60,0%) была проведена предоперационная лучевая терапия. Среднее расстояние от анокутанной линии до опухоли было 5,1 см, то есть пациентам выполнены низкие резекции прямой кишки. Повторные оперативные вмешательства при этом были выполнены 1 больному (Grade C), послеоперационная летальность наблюдалась в 1 (1,2%) случае. Четверем больным с несостоятельностью колоректального анастомоза в дальнейшем были выполнены оперативные вмешательства по закрытию превентивной илеостомы, в среднем, через 4,5 месяца после операции.

Статистический анализ не выявил значимой зависимости частоты развития несостоятельности колоректального анастомоза от других клинических факторов. При этом сама несостоятельность анастомоза не повлияла на выживаемость пациентов.

Оперативные вмешательства по закрытию илеостомы были выполнены 66 (78,6%) больным, в среднем через 3,6 месяца, при среднем периоде после первичной операции в 17,9 месяцев.

Пациенты находились под наблюдением от 3 до 88 месяцев. За время наблюдения местных рецидивов опухоли не было, дальнейшее прогрессирование метастатического поражения отдаленных органов выявлено у 60 (71,4%) больных и чаще проявлялось метастатическим поражением печени — 36 (42,9%) больных, брюшины — 16 (19%) больных, легких — 13 (15,5%). При этом статистически значимо прогрессирование опухоли с поражением печени и легких наблюдалось у больных, которым был проведен курс предоперационной химиолучевой терапии (*p* = 0,023 и *p* = 0,014, соответственно). Метастатическое поражение нескольких органов в процессе наблюдения выявлено у 11 (13,1%) больных, чаще это были печень и брюшина (6 случаев).

Стабилизация опухолевого процесса чаще наблюдалась у больных, которые получали системную химиотерапию до и после оперативного лечения — 20 (38,5%) больных, по сравнению с больными, которым в комплекс лечения включен и курс предоперационной лучевой терапии — 4 (12,5%) больных (*p* = 0,013).

Всего за время наблюдения умерло 57 (67,9%) больных. Медиана общей выживаемости пациентов составила 24,6 месяцев (Рис. 1).

Медиана бессобытийной выживаемости больных метастатическим раком прямой кишки — 18,5 месяцев (Рис. 2).

Была выявлена статистически значимая зависимость выживаемости пациентов от проведения лучевой терапии больным метастатическим раком прямой кишки. Так, медиана выживаемость больных без лучевой

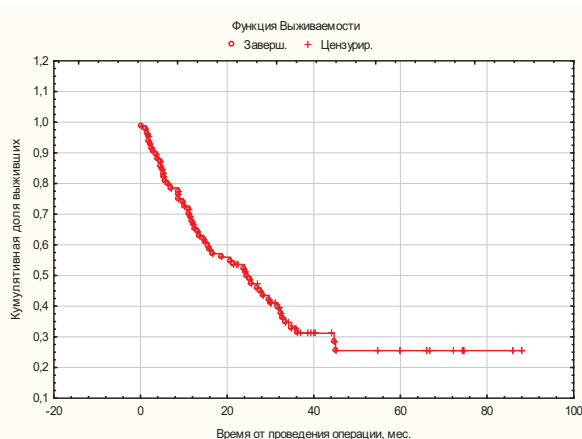


Рисунок 1. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки

Figure 1. Overall survival of patients with metastatic rectal cancer

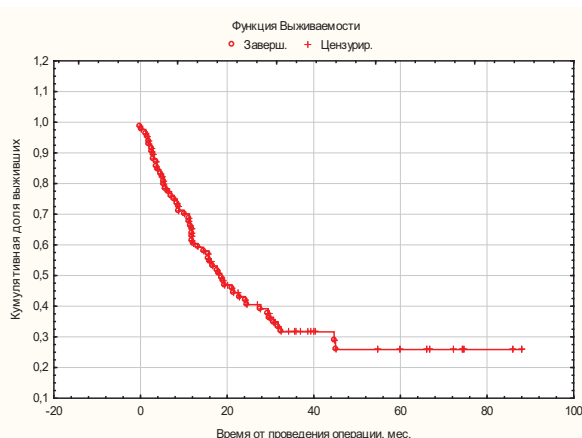


Рисунок 2. Бессобытийная выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки

Figure 2. Event-free survival of patients with metastatic rectal cancer

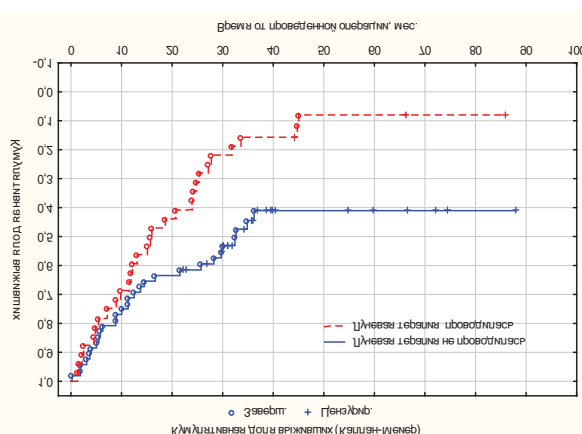


Рисунок 3. Выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки в зависимости от проведения лучевой терапии

Figure 3. Survival rate of patients with metastatic rectal cancer depending on radiation therapy

терапии составила 32,5 месяца, при проведении лучевой терапии — 15,8 месяцев ($p = 0,004$) (Рис. 3).

Выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки также зависела и от наличия метастатического поражения печени после оперативного лечения. При этом медиана выживаемости при отсутствии метастатического поражения печени составила 33,4 месяца, при метастатическом поражении печени — в 2 раза меньше: 15,8 месяца ($p = 0,0002$) (Рис. 4).

Оценка факторов риска выживаемости больных с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса показала, что канцероматоз брюшины после лечения в 4,1 раза повышает шансы умереть в любой интервал времени; шансы наступления летального исхода после операции в любом промежутке времени при наличии метастазов в печени в 2,9 раз выше, чем при их отсутствии; при проведении лучевой терапии без предоперационной химиотерапии больным метастатическим раком прямой кишки шансы летального исхода выше в 2,2 раз, чем при ее отсутствии. Повышает шансы смерти в 1,5 и одновременное поражение отдаленными метастазами нескольких органов.

Статистический анализ показал, что такие показатели, как пол, возраст больных, степень дифференцировки опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов значимо не влияли на прогрессирование заболевания после лечения и выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки.

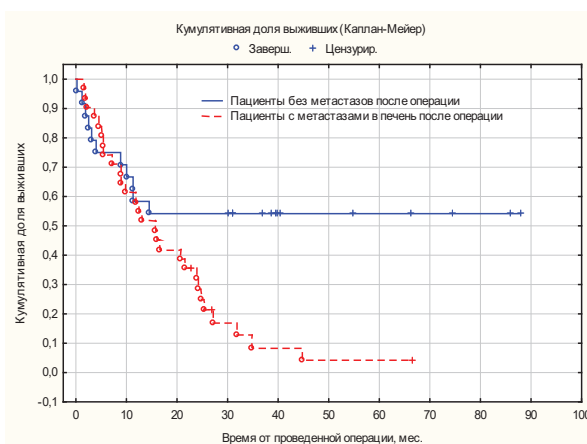


Рисунок 4. Выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки в зависимости от наличия метастатического поражения печени после операции

Figure 4. Survival rate of patients with metastatic rectal cancer depending on the presence of metastatic liver damage after surgery

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения данного исследования были обусловлены большим спектром отдаленного метастатического поражения у больных раком прямой кишки, включенных в выборку, а также локализацией первичной опухоли во всех отделах прямой кишки: верхне-, средне- и нижеампулярный. Основным условием включения пациентов в исследование было наличие резектабельной первичной опухоли прямой кишки и нерезектабельных отдаленных метастазы.

Больные получили комплексное лечение, включающее оперативное лечение, лекарственную терапию и предоперационную лучевую терапию у части больных. После хирургического вмешательства по поводу рака прямой кишки опасным осложнением является несостоятельность анастомоза, частота которой, по данным литературы, может достигать 25% [8]. Несостоятельность анастомоза особенно нежелательна у больных метастатическим раком, поскольку ее развитие отодвигает сроки проведения лекарственной терапии, которая необходима этой категории больных. Проведенные исследования выявили факторы риска развития несостоятельности анастомоза, среди которых наиболее значимыми являются мужской пол, ожирение или пониженное питание, локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, проведение предоперационной химиолучевой терапии, наличие выраженной коморбидной патологии и другие [9]. В данном исследовании несостоятельность колоректального анастомоза наблюдалась в небольшом проценте случаев (6%), причем, только у тех больных, которым были выполнены низкие передние резекции прямой кишки. Однако статистический анализ не выявил значимой зависимости частоты развития несостоятельности колоректального анастомоза от других клинических факторов при метастатическом раке прямой кишки. Эти данные могут свидетельствовать о том, что метастатическое поражение отдаленных органов не влияет на частоту развития несостоятельности анастомоза.

Превентивная илеостома призвана смягчить клинические проявления развившейся несостоятельности анастомоза и снизить число повторных оперативных вмешательств. Оперативные вмешательства по закрытию илеостомы выполняются, в среднем, в сроки 2–4 месяца [10]. В представленном исследовании у больных метастатическим раком прямой кишки закрытие илеостомы было выполнено не всем больным (79%). Каждому пятому больному раком прямой кишки с метастатическим поражением отдаленных органов илеостома не была закрыта, а средние сроки до закрытия составили 18 месяцев. Учитывая этот факт, можно предположить, что часть больных метастатическим

раком прямой кишки получила бы преимущество от формирования постоянной колостомы.

Показатели общей и бессобытийной выживаемости в представленной группе больных метастатическим раком прямой кишки составили, соответственно, 24,6 и 18,5 месяцев, что коррелирует с данными литературы [11].

После оперативного лечения дальнейшее прогрессирование метастатического поражения отдаленных органов наблюдалось у большинства больных (71%) и проявлялось чаще всего метастатическим поражением печени, брюшины и легких. В нашем исследовании значимо ухудшило выживаемость больных прогрессирование заболевания, связанное с метастатическим поражением брюшины, печени и мультиорганное поражение. Напротив метастатическое поражение легких значимо не повлияло на выживаемость пациентов.

При анализе результатов лечения рака прямой кишки с отдаленными метастазами в зависимости от варианта лечения оказалось, что более высокие показатели выживаемости были получены в группе пациентов, которые получили хирургическое лечение и химиотерапию по сравнению с пациентами, у которых в комплекс лечения была включена и предоперационная пролонгированная лучевая терапия. Худшие результаты лечения больных метастатическим раком прямой кишки при включении в комплекс лечения пролонгированной предоперационной лучевой терапии [13] можно объяснить задержкой проведения химиотерапии в терапевтических дозах на 3–4 месяца в связи с проведением лучевой терапии. В этом контексте наши данные подтверждают результаты других исследований [12–14] и свидетельствуют в пользу начала лечения у больных с генерализованным раком прямой кишки с системной химиотерапией в сочетании с таргетными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной илеостомы при метастатическом раке сопровождается приемлемой частотой несостоятельности анастомоза (5,9%) и послеоперационной летальности (1,2%). У больных с генерализованной формой рака прямой кишки предпочтительно начинать лечение с системной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Кит О.И.*

Сбор и обработка материала: *Бондаренко О.К., Анисимов А.Е., Гусарева М.А.*

Статистическая обработка: *Владимирова Л.Ю.*
 Написание текста: *Солдаткина Н.В.*
 Редактирование: *Геворкян Ю.А., Колесников Е.Н.*

PARTICIPATION OF AUTHORS

Concept and design of the study: *Oleg I. Kit*
 Collection and processing of material: *Olga K. Bondarenko, Alexander E. Anisimov, Marina A. Gusareva*
 Statistical processing: *Lyubov Y. Vladimirova*
 Writing text: *Natalia V. Soldatkina*
 Editing: *Yuri A. Gevorkyan, Evgeny N. Kolesnikov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Кит Олег Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-3061-6108; eLibrary SPIN: 1728-0329
 Геворкян Юрий Артушевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-1957-7363; eLibrary SPIN: 8643-2348
 Солдаткина Наталья Васильевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-0118-4935; eLibrary SPIN: 8392-6679
 Колесников Евгений Николаевич — д.м.н., старший научный сотрудник, заведующий отделением Абдоминальной онкологии №1 с группой

рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID:0000-0001-9749-709X; eLibrary SPIN: 8434-6494

Гусарева Марина Александровна — к.м.н., заведующая отделением радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-9426-9662, eLibrarySPIN: 9040-5476

Бондаренко Ольга Константиновна — аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-9543-4551

Анисимов Александр Евгеньевич — врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-1891-9528

Владимирова Любовь Юрьевна — д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-4236-6476; eLibrary SPIN: 4857-6202

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Oleg I. Kit — 0000-0003-3061-6108
 Yuri A. Gevorkyan — 0000-0003-1957-7363
 Natalia V. Soldatkina — 0000-0002-0118-4935
 Evgeny N. Kolesnikov — 0000-0001-9749-709X
 Marina A. Gusareva — 0000-0002-9426-9662
 Olga K. Bondarenko — 0000-0002-9543-4551
 Alexander E. Anisimov — 0000-0003-1891-9528
 Lyubov Y. Vladimirova — 0000-0003-4236-6476

ЛИТЕРАТУРА

1. Скипенко О.Г., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. Метастатический колоректальный рак. М., 2020. 424 с.
2. Sarah B, Stringfield SB, Fleshman JW. Specialization improves outcomes in rectal cancer surgery. *Surg Oncol.* 2021;37:101568. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101568
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006;42(14):2212–2221. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012
4. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41(9):729–41. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Частота и спектр мутаций гена KRAS при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности. *Молекулярная медицина.* 2015;5:26–29. Доступно по <https://molmedjournal.ru/ru/24999490-2015-05-05> (дата обращения: 20.01.2023).
6. Водолажский Д.И., Антонец А.В., Дваденко К.В., и соавт. Связь мутаций гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов юга России. *Международный журнал экспериментального образования.* 2014;1-1: 65-68. Доступно по <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=4517> (дата обращения: 20.01.2023).

7. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Результаты повторных резекций печени при метастатическом колоректальном раке. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;8:45–52. doi: 10.17116/hirurgia202208145
8. Ahmad NZ, Abbas MH, Khan SU, et al. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Mar;36(3):445–455. doi: 10.1007/s00384-020-03771-z
9. Tao K, Gao J, Wei Z, et al. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Chinese.* 2018 April 25;21(4):384–387. PMID: 29682707.
10. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Аппаратный межкишечный анастомоз при колоректальном раке: непосредственные результаты. *Колопроктология.* 2016;1:48–53. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-48-53
11. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clinical Oncol.* 2009;27(22):3677–83. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5278
12. Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, et al. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):930–937. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5597
13. Joye I, Haustermans K. Which Patients With Rectal Cancer Do Not Need Radiotherapy? *Semin Radiat Oncol.* 2016 Jul;26(3):199–204.

doi: 10.1016/j.semradonc.2016.02.006

14. Tataryn B, Kryzhanivska A, Dyakiv I, Andriiv A. Survival of

patients with rectal cancer. *Wiad Lek.* 2021;74(9 cz 1):2044–2051. PMID: 34725274.

REFERENCES

1. Skipenko O.G., Shelygin Y.A., Achkasov S.I. Metastatic colorectal cancer. M., 2020. 424 c. (in Russ.).
2. Sarah B, Stringfield SB, Fleshman JW. Specialization improves outcomes in rectal cancer surgery. *Surg Oncol.* 2021;37:101568. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101568
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006;42(14):2212–2221. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012
4. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41(9):729–41. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006
5. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., et al. Frequency and spectrum of KRAS gene mutations in advanced colorectal cancer. *Clinical and morphological features. Molecular Medicine.* 2015;5:26–29. Available by <https://molmedjournal.ru/ru/24999490-2015-05-05> (accessed: 20.01.2023). (in Russ.).
6. Vodolazhsky D.I., Antonets A.V., Dvadenko K.V., et al. The relationship of KRAS gene mutations with clinical and pathological features of colorectal cancer in patients in the south of Russia. *International Journal of Experimental Education.* 2014;1-1: 65-68. Available by <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=4517> (date of address: 20.01.2023). (in Russ.).
7. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., et al. Results of repeated liver resections in metastatic colorectal cancer. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* 2022;8:45–52. (in Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202208145
8. Ahmad NZ, Abbas MH, Khan SU, et al. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Mar;36(3):445–455. doi: 10.1007/s00384-020-03771-z
9. Tao K, Gao J, Wei Z, et al. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Chinese.* 2018 April 25;21(4):384–387. PMID: 29682707.
10. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. et al. Hardware interstitial anastomosis in colorectal cancer: immediate results. *Koloproktologia.* 2016;1:48–53. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-48-53
11. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clinical Oncol.* 2009;27(22):3677–83. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5278
12. Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, et al. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):930–937. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5597
13. Joye I, Haustermans K. Which Patients With Rectal Cancer Do Not Need Radiotherapy? *Semin Radiat Oncol.* 2016 Jul;26(3):199–204. doi: 10.1016/j.semradonc.2016.02.006
14. Tataryn B, Kryzhanivska A, Dyakiv I, Andriiv A. Survival of patients with rectal cancer. *Wiad Lek.* 2021;74(9 cz 1):2044–2051. PMID: 34725274.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-59-70>



Пятилетний опыт применения метода лазерной коагуляции при лечении транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки

Костарев И.В.^{1,2}, Захарян А.В.¹, Киселев Д.О.¹, Благодарный Л.А.²,
Мудров А.А.^{1,2}, Титов А.Ю.¹

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить результаты хирургического лечения пациентов с транс- и экстрасфинктерными свищами прямой кишки с использованием лазерной коагуляции в зависимости от способа закрытия внутреннего свищевого отверстия.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: за 5-летний период 121 пациенту выполнены оперативные вмешательства с применением лазерной коагуляции свищевого хода в сочетании с 3 различными вариантами закрытия внутреннего свищевого отверстия. 43 пациента были включены в группу лазерной коагуляции свищевого хода в сочетании с его перевязкой в межсфинктерном пространстве (ЛТ + ПСМП), 47 — в группу лазерной коагуляции свища с пластикой внутреннего свищевого отверстия слизисто-мышечным лоскутом (ЛТ + СМЛ), 31 — в группу лазерной термокоагуляции свищевого хода с ушиванием внутреннего свищевого отверстия отдельными швами (ЛТ + УВС). Средний возраст пациентов — 42 (20–70) года. Мужчин — 82, женщин — 39. Средний период наблюдения за пациентами составил 19 (3–52) месяцев. В периоперационном периоде (до операции, через 1 и 2 месяца после вмешательства) пациентам выполнялся УЗИ мониторинг для оценки процесса заживления свищей и раннего выявления рецидивов заболевания. Для оценки влияния операций на функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки до вмешательства и через 3 месяца после операции пациентам выполнялась сфинктерометрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в группе ЛТ + ПСМП заживление свища отмечено у 33/43 (76,7%) пациентов, в группе ЛТ + СМЛ — у 33/47 (70,2%) пациентов, в группе ЛТ + УВС — у 17/31 (54,8%) пациентов ($p = 0,129$). Единственным установленным фактором, продемонстрировавшим статистически значимое влияние на частоту положительных результатов в группе ЛТ + ПСМП, оказался диаметр внутреннего свищевого отверстия. Так, при диаметре свищевого отверстия более 3 мм положительный результат был достигнут у 24 (54,5%) из 44 пациентов, а при диаметре отверстия $\leq 3,0$ мм свищевой ход зажил в 58 (75,3%) из 77 наблюдений ($p = 0,025$). Средняя продолжительность койко-дня (Me) составила 3,5. Осложнения во время операции и ближайшем послеоперационном периоде зафиксированы лишь в 3 (2,5%) случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: метод лазерной коагуляции зарекомендовал себя в качестве сфинктеросберегающего вмешательства, способного составить конкуренцию для традиционных способов лечения свищей прямой кишки в отобранной группе пациентов. Вне зависимости от способа закрытия внутреннего свищевого отверстия методика продемонстрировала высокий уровень безопасности. Наилучшие показатели частоты заживления зафиксированы при сочетании лазерной коагуляции с перевязкой свищевого хода в межсфинктерном пространстве (76,7%), однако поиск наиболее надежного способа изоляции свищевого хода от просвета прямой кишки должен быть продолжен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: свищ прямой кишки, лазерная коагуляция, перевязка свищевого хода в межсфинктерном пространстве, слизисто-мышечный лоскут, FiLaC

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Костарев И.В., Захарян А.В., Киселев Д.О., Благодарный Л.А., Мудров А.А., Титов А.Ю. Пятилетний опыт применения метода лазерной коагуляции при лечении транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки. Колопроктология. 2024; т. 23, № 1, с. 59–70. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-59-70>

Five-year experience of laser coagulation in the treatment of trans- and suprasphincteric anal fistulas

Ivan V. Kostarev^{1,2}, Alexander V. Zakharyan¹, Dmitry O. Kiselev¹,
Leonid A. Blagodarny², Andrey A. Mudrov^{1,2}, Alexander Yu. Titov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT *AIM: to estimate the results of treatment for trans- and extrasphincteric anal fistulas by laser coagulation depending on the method of internal fistula closure.*

PATIENTS AND METHODS: the study included 121 patients underwent surgery with laser coagulation of the anal fistulas in combination with 3 different ways of internal fistula closure over a 5-year period. Forty-three patients were included in the group of laser coagulation of anal fistulas with its ligation in the intersphincteric fistula tract (LC + LIFT), 47 — in the group of laser coagulation of the fistula with the internal opening closure with a advancement flap (LC + AF), 31 — in the group of laser coagulation of the anal fistulas with suturing of the internal fistulous opening by separate sutures (LT + SIFO). Patients were aged 42 (20-70) years, 82 males. The follow-up was 19 (3-52) months. Preoperatively, 1 and 2 months after surgery, the patients underwent ultrasound to evaluate the process of fistula healing and early detection of recurrences. To assess the functional results, sphincterometry was performed before the surgery and 3 months after surgery.

RESULTS: in the LT + LIFT group, fistula healing revealed in 33/43 (76.7%) patients, in the LT + AF group — in 33/47 (70.2%) patients, in the LT + SIFO group — in 17/31 (54.8%) patients ($p = 0.129$). The only identified factor that showed a significant effect on positive result in the LT + LIFT group was the diameter of the internal fistulous opening. Thus, if the diameter of the fistulous opening was more than 3 mm, positive result occurred in 24 (54.5%), and if the diameter of the opening was $\leq 3,0$ mm, the anal fistulas healed in 58 (75,3%) out of 77 cases ($p = 0,025$). The hospital stay was 3.5 days. Complications during surgery and the immediate postoperative period occurred only in 3 (2.5%) cases.

CONCLUSION: laser coagulation has proven to be a sphincter-saving surgery alternative to conventional one for anal fistula in a selected group of patients, with a high level of safety regardless of the method of internal fistula closure. The best healing rates were revealed when laser coagulation was combined with ligation of the anal fistulas in the intersphincteric tract (76.7%), but the search for the most reliable method of isolating the anal fistulas should be continued.

KEYWORDS: anal fistula, laser coagulation, LIFT, advancement flap, FiLaC

CONFLICT OF INTERESTS: The authors declare no conflicts of interest

FOR CITATION: Kostarev I.V., Zakharyan A.V., Kiselev D.O., Blagodarny L.A., Mudrov A.A., Titov A.Yu. . Five-year experience of laser coagulation in the treatment of trans- and suprasphincteric anal fistulas. *Koloproktologia*. 2024;23(1):59–70. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-59-70>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Захарян А.В., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: surgeon2108@icloud.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Zakharian A.V., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: surgeon2108@icloud.com

Дата поступления — 05.12.2023

Received — 05.12.2023

После доработки — 22.12.2023

Revised — 22.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Среди современных методов лечения свищей прямой кишки на сегодняшний день широкое применение получил способ лазерной коагуляции [1–15]. В зарубежной литературе методика получила аббревиатуру FiLaC™ (Fistula Laser Closer). Способ относится к группе сфинктеросберегающих вмешательств и связан с коагуляцией стенок свищевого хода с помощью диодного лазера, при этом в рамках вмешательства не производится какого-либо пересечения структур запирающего аппарата прямой кишки (ЗАПК). Несмотря на то, что с момента появления данной технологии прошло уже более 10 лет, единой концепции о необходимости специального закрытия внутреннего свищевого отверстия, способе его закрытия не существует [1,4]. Также в рамках проведенных исследований не было

установлено факторов, которые могли бы оказать влияние на риск развития рецидива заболевания [1,4]. По данным отдельных авторов, вероятность получения хороших результатов лечения увеличивается в случаях предварительной установки дренирующей латексной лигатуры (seton) до вмешательства с использованием лазера, а также у пациентов со свищевым ходом длиной менее 3 см [8]. Характеризуя параметры лазерной коагуляции, в большинстве исследований использовалась длина волны излучения 1470 нм с мощностью 8–12 Вт. Скорость проведения световода по свищевому ходу колебалась от 1 до 3 мм в секунду. Как правило, операция выполнялась пациентам с транссфинктерными свищами, реже с интер- и экстрасфинктерными свищами прямой кишки. Отдельные авторы (Хитарьян А.Г., 2016) рекомендовали использовать операцию, в т.ч. у пациентов с наличием параректальных затеков. При этом

выполнялось вскрытие затеков, а с помощью лазера обрабатывалась часть свища, проходящая через толщу анального сфинктера / стенку прямой кишки [9]. Относительно просвета свищевого хода и процессов, происходящих в тканях, окружающих свищ, в работе Матиняна А.В., Костарева И.В. с соавт. (2021), выполненной в НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих, было установлено, что полной облитерации свища под действием лазерной коагуляции не происходит, некротические изменения тканей стенок свищевого хода по окружности имеют неравномерный характер, а глубина некроза колеблется от 0,5 до 2 мм [10]. Эти данные демонстрируют возможность использования методики в основном у пациентов с прямолинейными свищами, без глубоких затеков и вторичных свищевых ходов. В случае наличия параректальных затеков рекомендуется их вскрытие с установкой дренирующей латексной лигатуры. Лечение при этом носит многоэтапный характер.

Наибольший интерес представляет необходимость закрытия и выбор способа закрытия внутреннего свищевого отверстия. Данная проблема обусловлена тем, что показатель частоты заживления свищей при лазерной коагуляции, без какого-либо закрытия внутреннего свищевого отверстия, варьирует в широком диапазоне — от 20 до 89% [2,11]. Дополнительное закрытие внутреннего свищевого отверстия, безусловно, может повысить шансы на заживление свища. При анализе публикаций установлено несколько наиболее часто встречающихся вариантов обработки внутреннего свищевого отверстия после выполнения этапа лазерной коагуляции свищевого хода. Данный этап, по нашему мнению, является ключевым моментом любого хирургического вмешательства по поводу свищей прямой кишки, в особенности при сложных их вариантах. Если обобщить литературные данные, то кроме варианта, когда внутреннее отверстие никак не обрабатывается, кроме лазерной коагуляции, существует 3 способа завершения вмешательства. В первую очередь, это ушивание внутреннего свищевого отверстия отдельными узловыми швами или путем наложения Z-образного шва. Вторым по частоте является вариант закрытия внутреннего свищевого отверстия с помощью лоскута (слизисто-подслизистый, слизисто-мышечный, кожно-анальный). Также стали появляться работы, где использовалась комбинация лазерной коагуляции свищевого хода с методикой перевязки свища в межсфинктерном пространстве (LIFT). Насколько сильно на частоту заживления свища может повлиять способ закрытия внутреннего свищевого отверстия можно убедиться с помощью ряда примеров. Так, в работе Матиняна А.В. (2021) было установлено, что среди 31 пациента, у которых внутреннее отверстие

ушивалось отдельными швами, частота заживления составила 54,8%, а у 14 пациентов, которым выполнено закрытие отверстия слизисто-мышечным лоскутом, заживления свища удалось достичь в 65,3% случаев [10,13]. В статье Васильева С.В. с соавт. (2021) и исследовании Гор И.А. (2022) продемонстрированы довольно хорошие результаты применения методики, сочетающей лазерную коагуляцию свищевого хода с его перевязкой в межсфинктерном пространстве [12,16]. При данном сочетании заживление свища произошло у 88,2% пациентов, а при изолированной методике LIFT — в 74,1% случаев [12].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует единая концепция в отношении действий с внутренним свищевым отверстием — ушивать / не ушивать, ушивать / выполнить закрытие отверстия с помощью лоскута или использовать лазерную коагуляцию в сочетании с методикой LIFT. Требуется проведение сравнительных, желательно рандомизированных исследований, которые могли бы продемонстрировать эффективность того или иного способа обработки внутреннего свищевого отверстия при использовании технологии лазерной коагуляции свища. Целью данной публикации является анализ результатов лечения пациентов, которым применена технология лазерной коагуляции свища в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, при этом наибольший интерес представляет оценка частоты заживления в зависимости от способа закрытия внутреннего свищевого отверстия.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С сентября 2018 г. по март 2023 г. на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 121 пациенту с транс- и экстрасфинктерными свищами прямой кишки были выполнены оперативные вмешательства с применением лазерной коагуляции свищевого хода. В течение указанного периода времени операции с применением лазерной коагуляции сочетались с 3 различными вариантами закрытия внутреннего свищевого отверстия. Так, в рамках научного исследования, где выполнялась сравнительная оценка результатов коагуляции стенок свищевого хода с помощью диодного лазера и монополярной электрокоагуляции (исследование 1), внутренне свищевое отверстие закрывалось либо отдельными узловыми швами, либо с помощью низведения слизисто-мышечного лоскута стенки прямой кишки [10,13]. В рамках дизайна 2-го сравнительного исследования (исследование 2) пациенты рандомизировались в 2 группы. В одной группе выполнялась лазерная коагуляция свища с пластикой

внутреннего свищевого отверстия методом низведения слизисто-мышечного лоскута (ЛТ + СМЛ), во второй группе производилась лазерная коагуляция, дополненная перевязкой свищевого хода в межсфинктерном пространстве (ЛТ + ПСМП) [14]. Таким образом, в НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих был накоплен опыт применения операций, при которых выполнялась коагуляция стенок свищевого хода диодным лазером с 3 различными вариантами закрытия внутреннего свищевого отверстия.

Критериями включения пациентов в исследование 1 были: транссфинктерный свищ, экстрасфинктерный свищ прямой кишки 1–2 степени сложности; отсутствие у пациента глубоких затеков по ходу свища; отсутствие в анамнезе радикальных операций по поводу свища прямой кишки. В исследование 2 были включены пациенты только с транссфинктерным расположением свищевого хода.

Критериями невключения в исследования были: свищи на фоне воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), онкологического процесса, специфическая этиология свищей (туберкулез, актиномикоз). Операция не выполнялась в случае наличия по ходу свища глубоких (пельвиоректальный, ретроректальный) затеков. Части пациентов для подготовки к лазерной коагуляции свища в качестве 1-го этапа лечения производилось вскрытие и дренирование затеков с проведением дренирующей латексной лигатуры. Второй этап выполнялся через 1–3 месяца после проведения лигатуры.

В обоих исследованиях использовалась мощность излучения лазера, составляющая 12 Вт с непрерывным режимом работы и скоростью выведения световода по каналу свища ≈ 1 мм/секунду. У пациентов, которым выполнялась лазерная коагуляция с ушиванием внутреннего свищевого отверстия (ЛТ + УВО), а также пациентов, входящих в исследование 1, у которых производилось закрытие внутреннего свищевого отверстия методом низведения слизисто-мышечного лоскута (ЛТ + СМЛ), использовался диодный лазер с длиной волны 1470 нм (аппарат лазерный медицинский «АСТ», Россия). В исследовании 2 во всех случаях применялся диодный лазер «ИРЭ-полюс» с длиной волны 1560 нм. Техника оперативных вмешательств подробно представлена в статьях [13,14].

С целью оценки особенностей расположения свищевого хода и его характеристик, определения локализации и диаметра внутреннего свищевого отверстия, выявления затеков и вторичных свищевых ходов всем пациентам до операции выполнялось эндоректальное ультразвуковое исследование (ЭРУЗИ). Во многом на основании результатов ЭРУЗИ определялись показания к возможности выполнения сфинктеросберегающей операции с использованием диодного лазера

для лечения сложных свищей. В послеоперационном периоде, с целью оценки процесса заживления раны, канала свища и внутреннего свищевого отверстия контрольные ЭРУЗИ производились через 1 и 2 месяца после операции (Рис. 1–2).

В качестве примера приводим два клинических случая.

В первом случае (Рис. 1) представлена серия эхограмм на разных этапах хирургического лечения. На рисунке 1А продемонстрирована эхограмма заднего транссфинктерного свища прямой кишки. Внутреннее свищевое отверстие расположено в проекции задней анальной крипты, имеет диаметр 2,5 мм, от отверстия через поверхностную порцию наружного сфинктера идет прямолинейный анэхогенный свищевой ход протяженностью 35 мм, шириной до 3,7 мм, который дренируется на перианальную кожу. Данному пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме ЛК + ПСМП. Послеоперационный период протекал без осложнений. При выполнении контрольного ЭРУЗИ через 1 месяц после операции на эхограмме внутреннее свищевое отверстие отчетливо не визуализируется (Рис. 1Б). На уровне межсфинктерного пространства, в зоне ранее выполненной перевязки свищевого хода определяются локальные бесформенные ткани средней эхогенности, без жидкостных включений. В проекции дистальной части свища определяются единичные анэхогенные жидкостные включения, что может соответствовать неполной облитерации свища. При повторном ЭРУЗИ через 2 месяца (Рис. 1В) в зоне ранее проведенной операции выявлено сохранение гипозоногенного тяжа с наличием гиперэхогенных включений в просвете, что свидетельствовало о возможности развития рецидива свища. Однако при клиническом осмотре со стороны перианальной кожи определялся плоский рубец, без признаков воспаления. Данный пациент находился под динамическим наблюдением. Через 6 месяцев после оперативного вмешательства у пациента произошло самопроизвольное вскрытие острого парапроктита, был диагностирован рецидив свища. В последующем выполнена радикальная операция в объеме иссечения свища с ушиванием сфинктера. В качестве 2-го клинического примера представлена серия эхограмм с клинико-инструментальной картиной заживления свища. На рисунке 2А представлена эхограмма заднего транссфинктерного свища, идущего через глубокую порцию наружного сфинктера. Данному пациенту выполнялось аналогичное оперативное вмешательство (ЛТ + ПСМП), послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольном выполнении ЭРУЗИ через 1 месяц в зоне оперативного вмешательства дифференцируется прерывистый свищеподобный тяж без

жидкостных включений с пониженной эхогенностью (Рис. 2Б). При последующем ЭРУЗИ через 2 месяца (Рис. 2В) зона операции представлена фиброзными тканями средней гипоехогенности, что соответствует

формированию рубцовой ткани, заживлению свища. При клиническом осмотре у данного пациента как наружное, так и внутреннее свищевые отверстия были

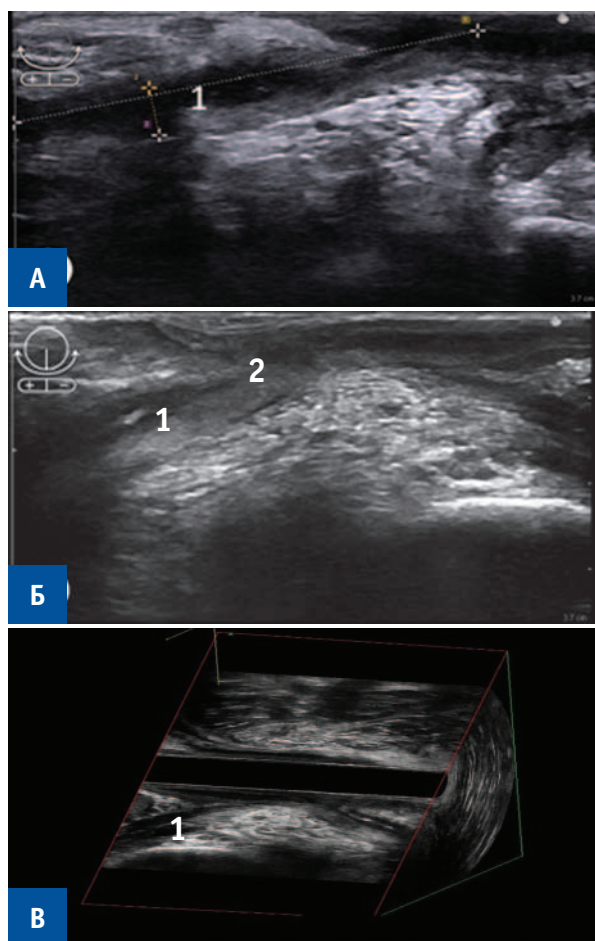


Рисунок 1. ЭРУЗИ пациента с рецидивом свища после выполнения ЛТ + ПСМП:

А) ЭРУЗИ до операции: (1) — трансфинктерный свищ прямой кишки, проходящий через поверхностную порцию наружного сфинктера

Б) ЭРУЗИ 30 день: (1) — свищеподобный тяж после лазерной термокоагуляции; (2) — зона перевязки свищевого хода в межсфинктерном пространстве.

В) 3D ЭРУЗИ 60 день: (1) — трансфинктерный свищ прямой кишки, проходящий через поверхностную порцию наружного сфинктера (рецидив свища).

Figure 1. Endorectal ultrasound navigation of a patient with a recurrence of the fistula after LC + LIFT:

А) Endorectal ultrasound navigation before surgery: (1) — transsphincteric anal fistula, passing through the superficial portion of the external sphincter

Б) Endorectal ultrasound navigation 30 day: (1) — fistula-like cord after laser coagulation; (2) — zone of ligation of the fistula tract in the intersphincteric space.

В) 3D endorectal ultrasound navigation 60 day: (1) — transsphincteric anal fistula, passing through the superficial portion of the external sphincter (fistula recurrence).

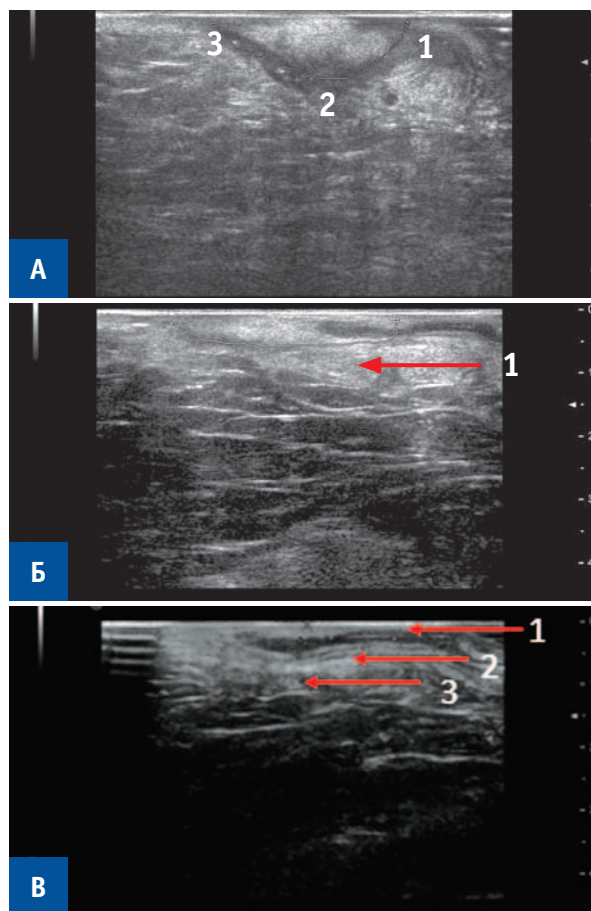


Рисунок 2. ЭРУЗИ — пациента после ликвидации свищевого хода методом ЛТ + ПСМП:

А) ЭРУЗИ до операции: (1) — внутреннее свищевое отверстие; (2) — трансфинктерный свищ прямой кишки, проходящий через глубокую порцию наружного сфинктера; (3) — наружное свищевое отверстие.

Б) ЭРУЗИ 30 день: (1) — свищеподобный тяж в зоне ранее определяемого свища после лазерной коагуляции.

В) ЭРУЗИ 60 день: (1) — внутренний сфинктер; (2) — локальные рубцовые изменения в зоне ранее определяемого свища; (3) — наружный анальный сфинктер

Figure 2. Endorectal ultrasound navigation of a patient after LC + LIFT:

А) Endorectal ultrasound navigation before surgery: (1) — internal fistula opening; (2) — transsphincteric anal fistula, passing through the deep portion of the external sphincter; (3) — external fistula opening.

Б) Endorectal ultrasound navigation 30 day: (1) — fistula-like mass in the area of a previously defined fistula after laser coagulation.

В) Endorectal ultrasound navigation 60 day: (1) — internal sphincter; (2) — local scarring in the area of the previously defined fistula; (3) — external sphincter

эпителизованы; признаков возврата заболевания выявлено не было.

Также в рамках протокола клинических исследований для оценки влияния операций на функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки до вмешательства и через 3 месяца после операции выполнялась сфинктерометрия. Дополнительно проводилось анкетирование пациентов с помощью шкалы анальной инконтиненции Wexner (0 баллов — нормальная функция держания, 20 баллов — недержание всех компонентов кишечного содержимого с нарушением качества жизни и необходимостью регулярного ношения прокладок).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оперативные вмешательства с применением лазерной коагуляции с различными вариантами закрытия внутреннего свищевого отверстия были выполнены 121 пациенту. В зависимости от варианта закрытия внутреннего свищевого отверстия пациенты распределились следующим образом: лазерная коагуляция свищевого хода с ушиванием внутреннего свищевого отверстия (ЛТ + УВО) — 31 пациент; лазерная коагуляция свища с пластикой внутреннего свищевого отверстия слизисто-мышечным лоскутом (ЛТ + СМЛ) — 47 пациентов; лазерная коагуляция свищевого хода в сочетании с его перевязкой в межсфинктерном пространстве (ЛТ + ПСМП) — 43 пациента. Следует отметить, что пациенты включались в рамках рандомизированных исследований, что обуславливало сходный состав групп. Единственным отличием являлось включение пациентов только с транссфинктерными свищами в исследовании 2, тогда как в исследовании 1 входили также пациенты с экстрасфинктерными свищами 1–2 степени сложности. Медиана среднего периода наблюдения за пациентами составила 16 (3–52) месяцев.

По полу, возрасту, локализации внутреннего свищевого отверстия, наличию/отсутствию параректальных затеков, длительностью анамнеза заболевания, самостоятельному или хирургическому вскрытию острого парапроктита условные группы не имели статистически значимых различий (Табл. 1). Статически значимые различия между группой ЛТ + ПСМП и группами ЛТ + СМЛ и ЛТ + УВО были выявлены при сравнении вариантов расположения свищевого хода относительно наружного анального сфинктера. Выявленные различия были обусловлены разницей в критериях включения в исследования, т.к. в группу, где лазерная термокоагуляция сочеталась с перевязкой свища в межсфинктерном пространстве включались только пациенты с транссфинктерным

расположением свищевого хода. Также были выявлены статистические различия между группой ЛТ + ПСМП с 2 другими группами по частоте случаев предварительного дренирования свища с помощью латексной лигатуры, т.к. в данную группу не включались пациенты с глубокими затеками и, соответственно, двухэтапное лечение применялось существенно реже.

При всех вариантах закрытия внутреннего свищевого отверстия положительным исходом операции считалось полное его заживление вместе с наружным отверстием. С учетом всех вариантов закрытия внутреннего свищевого отверстия заживление свища отмечено в 83/121 (68,6%) наблюдениях, рецидив — в 38/121 (31,4%) наблюдениях. Рассматривая условные группы отдельно, после ЛТ + ПСМП заживление свища отмечено у 33 (76,7%) из 43 пациентов. Среди 10 (23,3%) случаев рецидива свища, в зависимости от сохраняющейся части хода, можно рассматривать 3 основных типа: 1) у 3 пациентов произошел переход транссфинктерного свища в более простой — интерсфинктерный, то есть произошло заживление части свища, идущей в толще наружного сфинктера, при этом сохранялся участок свищевого хода между раной в области межсфинктерной борозды и внутренним свищевым отверстием; 2) у 4 пациентов отмечено сохранение свища без выраженных изменений; 3) у 3 пациентов свищ перешел в так называемый «неполный наружный свищ», при этом выявлялось сообщение между наружным свищевым отверстием и не до конца зажившей раной в проекции межсфинктерной борозды, однако связи с просветом прямой кишки не отмечалось. После 2-х месяцев динамического наблюдения пациентам с рецидивом свища 1-го типа выполнено иссечение мостика тканей между внутренним отверстием и раной в области межсфинктерной борозды в просвет кишки под местной анестезией. При рецидивах 2-го и 3-го типов пациентам выполнено иссечение свища с ушиванием сфинктера. При оценке результатов в послеоперационном периоде, превышающем 3 месяца, рецидивов заболевания не отмечено.

В группе лазерной коагуляции в комбинации с низведением слизисто-мышечного лоскута заживление свища отмечено в 35 (74,4%) из 47 случаев. В 3 случаях, в ближайшем послеоперационном периоде, были зафиксированы осложнения в виде развития острого парапроктита. Обострение воспалительного процесса у пациентов произошло на 5-е, 7-е и 17-е сутки после оперативного вмешательства. Всем пациентам было выполнено вскрытие парапроктита с проведением в свищевой ход дренирующей латексной лигатуры. Вероятной причиной осложнения являлось быстрое склеивание раны в проекции ранее существующего

Таблица 1. Характеристика групп исследования ($n = 121$)Table 1. Characteristics of the study groups ($n = 121$)

Оцениваемый параметр	ЛТ + ПСМП ($n = 43$)	ЛТ + СМЛ ($n = 47$)	ЛТ + УВО ($n = 31$)	p
Мужчины, n	29	34	19	0,75**
Женщины, n	14	13	12	
Средний возраст, Ме (интервал) лет	41 (20–70)	45 (27–68)	40 (29–60)	> 0,05*
Длительность анамнеза заболевания, Ме (интервал) мес.	6 (1–120)	7 (1–204)	9,5 (1–84)	> 0,05*
Транссфинктерный свищ, n :	43	39	23	0,05***
Подкожная порция	7	3	0	
Поверхностная порция	25	19	13	
Глубокая порция	11	17	10	
Экстрасфинктерный свищ, n	0	8	8	
Локализация в.с.о, n :				0,85*
Задняя	20	22	15	
Передняя	19	20	15	
Боковая	4	5	1	
Наличие затеков, n :				0,29**
Нет затеков	26	20	19	
Подкожный	11	14	6	
Ишиоанальный	6	13	6	
С предварительным дренированием латексной лигатурой	4	16	15	< 0,001***
Без предварительного дренирования латексной лигатурой	39	31	16	
Период наблюдения, мес.	15 (3–28)	16 (3–28)	27 (3–52)	> 0,05*
Вскрытие о. парапроктита:				0,057**
хирургическое	33	32	15	
самостоятельное	10	15	16	

Примечание: * — расчёт выполнен с помощью теста Манна–Уитни; ** — расчёт выполнен с помощью критерия Фишера; *** — различия между показателями 1-й и 2-й группы, 1-й и 3-й группы статистически значимы (тест Фишера)

наружного свищевого отверстия, что приводило к затруднению оттока экссудата по каналу свища с последующим обострением гнойно-воспалительного процесса в параректальной клетчатке. После развития данных осложнений всем пациентам, перенесшим лазерную коагуляцию, с целью адекватного дренирования производилось более широкое иссечение тканей в области наружного свищевого отверстия на глубину до 1,5–2,0 см. В дальнейшем развития подобных осложнений не отмечалось. Следует отметить, что среди пациентов с положительным исходом, в 3/35 (8,6%) случаях по данным ЭРУЗИ, через 2 месяца после операции, были выявлены УЗ-признаки остаточной, частично облитерированной свищеподобной полости в дистальной части анального канала. Клиническая симптоматика у данных пациентов отсутствовала, было отмечено заживление как внутреннего, так и наружного свищевых отверстий. Однако в 2-х из трех случаев в течение периода до 6 месяцев после оперативного вмешательства произошло открытие наружного свищевого отверстия, и констатирован рецидив свища. В 3-ем случае пациент находится под динамическим наблюдением. У всех остальных пациентов с положительным исходом операции, по данным УЗИ мониторинга, остаточных свищевых ходов и полостей выявлено не было, ткани в зоне расположения свищей имели однородную, смешанную экзогенность и визуально представляли из себя рубцовую ткань.

Пациентам с рецидивом свища в последующем было выполнено его иссечение с ушиванием сфинктера. Таким образом, в отдаленном послеоперационном периоде после лазерной коагуляции свища с пластикой внутреннего свищевого отверстия слизисто-мышечным лоскутом хороший результат сохранялся в 70,2% (33/47) наблюдениях.

В группе лазерной коагуляции с ушиванием внутреннего отверстия (ЛТ + УВО) заживление свища произошло у 17/31 (54,8%) пациентов. Из 11 пациентов, у которых заживления свищевого хода не отмечено, в 4 случаях изначально была зафиксирована эпителизация наружного свищевого отверстия, однако при выполнении контрольного ЭРУЗИ было выявлено сохранение внутреннего свищевого отверстия и свищевого хода, идущего в мышечной ткани сфинктера и оканчивающегося слепо в подкожно-жировой клетчатке. В последующем, данным пациентам в условиях перевязочного кабинета проведена дренирующая латексная лигатура и в период до 3 месяцев после первичного вмешательства свищ ликвидировался другим вариантом хирургического лечения: иссечение свища с пластикой внутреннего свищевого отверстия слизисто-мышечным лоскутом стенки прямой кишки, иссечение свища с ушиванием сфинктера. Таким образом, метод ЭРУЗИ показал себя в качестве важного диагностического исследования, которое при плановых обследованиях пациентов в послеоперационном

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов лечения в группах исследования в зависимости от различных факторов ($n = 121$)**Table 2.** Comparative analysis of treatment results ($n = 121$)

Оцениваемый параметр	ЛТ + ПСМП, $n = 43$		ЛТ + СМЛ, $n = 47$		ЛТ + УВО, $n = 31$		p
	Заживление	Рецидив	Заживление	Рецидив	Заживление	Рецидив	
Результаты лечения в группах исследования, n (%)	33 (76,7)	10 (23,3)	33 (70,2)	14 (29,8)	17 (54,8)	14 (45,2)	0,129
Вариант расположения свища:							
Подкожная + поверхностная порция	26 (81,3)	6 (18,7)	17 (77,2)	5 (22,8)	10 (76,9)	3 (23,1)	0,821
Глубокая порция	7 (63,6)	4 (36,4)	7 (63,6)	4 (26,4)	4 (40)	6 (60)	0,459
Экстрасфинктерный	–	–	9 (64,3)	5 (35,7)	3 (37,5)	5 (62,5)	1
Наличие/отсутствие затеков:							
Без затеков	21	5	12	8	10	9	0,113
С затеками	12	5	21	6	9	3	0,867
Вскрытие парапроктита:							
Самопроизвольно	8	2	10	5	11	4	0,763
Хирургически	25	8	24	9	9	7	0,353
Предварительное дренирование латексной лигатурой:							
Да	4 (100)	0 (0)	11 (68,7)	5 (31,3)	9 (60)	6 (40)	0,310
Нет	29 (74,3)	10 (25,7)	22 (70,9)	9 (29,1)	8 (50)	8 (50)	0,197

Примечание: расчет выполнен с помощью критерия Фишера

Таблица 3. Частота заживления свищей прямой кишки в группах исследования в зависимости от различных параметров**Table 3.** Frequency of anal fistula healing

Оцениваемые параметры	Частота заживления ЛТ + ПСМП, $n = 43$	p	Частота заживления ЛТ + СМЛ, $n = 47$	p	Частота заживления ЛТ + УВО, $n = 31$	p
Мужчины	25/29	0,054	22/34	0,288	12/19	0,288
Женщины	8/14		11/13		5/12	
Длина хода > 30 мм	23/30	1,0	19/31	0,094	7/16	0,285
Длина хода ≤ 30 мм	10/13		14/16		10/15	
Диаметр в.с.о. ≤ 3,0 мм	28/34	0,033	22/30	0,740	8/13	0,716
Диаметр в.с.о. 3,1–5,0 мм	4/9		11/17		9/18	
Локализация в.с.о. по передней полуокружности	13/19	0,116	14/20	0,704	6/14	0,366
Локализация в.с.о. по задней полуокружности	18/20		17/22		10/16	
Локализация в.с.о. по боковой полуокружности	2/4		3/5		1/1	

периоде позволяет объективно, на ранних сроках, констатировать заживление или рецидив свища.

Во всех остальных случаях рецидива, когда заживления свищевого хода не отмечалось, пациентам также выполнялись вышеописанные методики.

Послеоперационный койко-день при всех вариантах ликвидации внутреннего свищевого отверстия колебался от 1 до 9 дней ($Me = 3,5$). Статистически значимых различий между группами по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$).

С целью оценки влияния различных факторов на частоту заживления свищей при каждом из вариантов закрытия внутреннего свищевого отверстия был проведен однофакторный анализ. Так, в анализ были включены следующие факторы: пол, вариант расположения свища по отношению к анальному сфинктеру, наличие/отсутствие затеков, самостоятельное или хирургическое вскрытие острого парапроктита в анамнезе, наличие/отсутствие предварительного

дренирования свища с помощью латексной лигатуры, длина свищевого хода, локализация внутреннего свищевого отверстия (Табл. 2,3). При анализе влияния данных факторов на результаты лечения, как внутри групп, так и между группами статистически значимого их влияния в большинстве случаев не выявлено ($p > 0,05$). Однако внутри группы ЛТ + ПСМП, при диаметре внутреннего свищевого отверстия, превышающем 3 мм, результаты были статистически значимо хуже по сравнению с теми случаями, когда диаметр внутреннего отверстия был ≤ 3 мм ($p = 0,033$). Измерение диаметра внутреннего свищевого отверстия производилось при помощи ЭРУЗИ. Причиной более частого рецидива свища после ЛТ + ПСМП у пациентов с более широким диаметром внутреннего свищевого отверстия достаточно понятны. Диаметр отверстия более 3 мм не позволял надежно изолировать канал свища от просвета прямой кишки, что при рассасывании шовного материала, которым

Таблица 4. Балльная оценка функции держания по шкале анальной инконтиненции Wexner до и после хирургического лечения**Table 4.** Wexner anal incontinence scale questionnaire before and after surgery

Период оценки	ЛТ + ПСМП Me (min–max)	ЛТ + СМЛ Me (min–max)	ЛТ + УВО Me (min–max)	p
до операции	1,0 (0–5)	1,5 (0–6)	1,0 (0–8)	> 0,05
после операции	1,5 (0–6)	1,5 (0–7)	1,5 (0–9)	> 0,05

Таблица 5. Показатели давления в анальном канале до и после хирургического лечения по данным сфинктерометрии**Table 5.** Sphincterometry before and after surgery

	ЛТ + ПСМП, Ме		ЛТ + СМЛ, Ме		p	Нормальные значения (мм рт. ст.)
	До	После	До	После		
Среднее давление покоя (мм рт. ст.):						
Мужчины	38	39	37	36	> 0,05	43–61
Женщины	36	38	39	38		41–63
Максимальное давление сокращения (мм рт. ст.)						
Мужчины	159	154	148	146	> 0,05	121–227
Женщины	139	131	160	146		110–178

перевязывается часть свища в межсфинктерном пространстве, приводило к возобновлению сообщения кишки со свищевым ходом. Вероятнее всего, это объясняется отсутствием какого-либо действия непосредственно на внутреннее свищевое отверстие, тем самым его ширина, превышающая диаметр 3 мм, у части пациентов способствовала повторному появлению сообщения между просветом прямой кишки и свищевым ходом, несмотря на его перевязку в межсфинктерном пространстве. Также в данной группе больных были достигнуты более худшие результаты заживления у пациентов женского пола — 57%, по сравнению с 86% у мужчин, однако различия при данном объеме выборки не достигли статической значимости ($p = 0,054$).

При обобщении данных из всех 3 групп и оценке влияния указанных выше факторов на частоту заживления, было установлено, что единственным фактором, статистически значимо влияющим на частоту положительных результатов, является диаметр внутреннего свищевое отверстие. Так при диаметре свищевое отверстие более 3 мм положительный результат был достигнут у 24 (54,5%) из 44 пациентов, а при диаметре отверстия $\leq 3,0$ мм свищевой ход зажил в 58 (75,3%) из 77 случаев ($p = 0,025$).

При оценке болевого синдрома в послеоперационном периоде статически значимой разницы между группами не выявлено. В первые сутки интенсивность боли, в среднем, составляет 3,0–4,0 (1–8) балла по ВАШ, к 5-м суткам после операции болевой синдром, в среднем, составлял 2,0 балла (0–6), а к 10 суткам составил 0,5 балла (0–4).

Также проводилось анкетирование пациентов с помощью шкалы анальной инконтиненции Wexner (0 баллов — нормальная функция держания, 20 баллов — недержание всех компонентов кишечного

содержимого с нарушением качества жизни и необходимостью регулярного ношения прокладок). В результате анализа показателей по шкале было установлено, что данные методики не оказывают выраженного влияния на функцию держания кишечного содержимого. Уровень баллов до операции и при оценке через 3 месяца после вмешательства статистически значимо не отличался независимо от варианта закрытия внутреннего свищевое отверстие. Полученные данные наряду с параметрами давления в анальном канале при сфинктерометрии свидетельствуют об отсутствии выраженного влияния вмешательства на функциональное состояние ЗАПК независимо от варианта закрытия внутреннего свищевое отверстие (Табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов лечения при сроках наблюдения за пациентами, превышающих 3 месяца, продемонстрировал, что лазерная коагуляция свища в комбинации с перевязкой свищевое хода в межсфинктерном пространстве показала наилучшие результаты среди способов закрытия внутреннего свищевое отверстие (частота заживления свищей 76,7%). Тем не менее, статистический анализ не выявил значимых преимуществ данной комбинации перед лазерной коагуляцией в сочетании с низведением слизисто-мышечного лоскута (частота заживления 70,2%). Более того, при тех размерах выборок, включенных в сравнительный анализ, была зафиксирована лишь тенденция в пользу 2-х этих вариантов закрытия внутреннего свищевое отверстие по сравнению с его ушиванием с помощью отдельных швов (частота заживления 54,8%, $p > 0,05$). Сравнивая полученные показатели заживления

после применения лазерных технологий с данными метаанализа Sameh H.E. и соавт. (2020), включившего результаты 26 исследований с суммарным количеством 1378 пациентов, которым была выполнена изолированная методика LIFT, можно увидеть очень схожие показатели заживления свищей. Так, в данном метаанализе приводится средняя частота заживления при использовании изолированной методики LIFT, равная 76,5%. Это может свидетельствовать о том, что сама коагуляция стенок свищевого хода с помощью диодного лазера, вероятно, имеет второстепенное или вспомогательное значение, в то время как основную роль в достижении положительного результата несет надежное закрытие внутреннего свищевого отверстия и изоляция свищевого хода от просвета прямой кишки. Указанные предположения имеют объективное подтверждение с помощью морфологического исследования иссеченных после лазерной коагуляции свищевых ходов, при котором ни в одном случае не было выявлено их полной облитерации [10].

Что касается комбинации лазерной коагуляции с пластикой внутреннего свищевого отверстия слезисто-мышечным лоскутом, заживление отмечено в 70,2% случаев. При сравнении полученных результатов с эффективностью метода ликвидации свища путем низведения лоскута без использования лазерной коагуляции, также можно увидеть довольно схожие показатели заживления. Так, Stellingwerf M.E. с соавт. (2019) провели метаанализ данных, в котором сравнивались результаты лечения свищей методом LIFT и методом низведения лоскута. В работе продемонстрированы сопоставимые показатели заживления свищей при использовании данных технологий, при этом средняя частота заживления при низведении лоскута составила 74,6% (65,6–83,7) [16]. Безусловно, это лишь средние цифры, полученные при обработке отобранных для метаанализа публикаций, однако они довольно четко отражают возможности метода низведения лоскута при лечении свищей.

Таким образом, пятилетний опыт использования лазерной коагуляции продемонстрировал несколько фактов: вне зависимости от варианта закрытия внутреннего свищевого отверстия, методика лазерной коагуляции сопровождается низкой интенсивностью и небольшой продолжительностью болевого синдрома; метод сопряжен с отсутствием длительных ограничений физической активности пациентов; средняя длительность пребывания в стационаре после операции составляет 3–4 дня ($M = 3,5$), что свидетельствует о том, что за пациентами не требуется длительное наблюдение в условиях стационара, а методика имеет малоинвазивный характер и может

быть включена в перечень стационарзамещающих технологий; сама по себе лазерная коагуляция свищевого хода является лишь составной частью операции по ликвидации свища, при этом важнейшую роль играет надежное закрытие внутреннего свищевого отверстия с целью изоляции хода от просвета прямой кишки. Осложнения в раннем послеоперационном периоде были зафиксированы лишь в 3 (2,5%) случаях, что свидетельствует о безопасности данной методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день метод лазерной коагуляции свищей занял свою нишу среди других хирургических способов лечения. Несмотря на то, что полученные результаты не продемонстрировали значимого превосходства методики над другими широко применяемыми вмешательствами, использование лазерной коагуляции позволило минимизировать травматическое воздействие на ткани и мышечные волокна сфинктера. Методика показала свое полное соответствие таким понятиям, как малоинвазивность и сфинктеросберегающий характер. Дальнейшее развитие данной технологии может быть связано с более надежным закрытием внутреннего свищевого отверстия, что позволит в полной мере реализовать те преимущества, которыми обладает лазерная коагуляция тканей с минимальным риском развития послеоперационных осложнений.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Костарев И.В., Захарян А.В.*

Сбор и обработка материалов: *Захарян А.В., Костарев И.В.*

Статистическая обработка: *Захарян А.В., Костарев И.В.*

Написание текста: *Костарев И.В., Захарян А.В.*

Редактирование: *Титов А.Ю., Благодарный Л.А., Мудров А.А., Киселев Д.О.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Ivan V. Kostarev, Alexander V. Zakharyan*

Collection and processing of the material: *Alexander V. Zakharyan, Ivan V. Kostarev*

Statistical processing: *Alexander V. Zakharyan, Ivan V. Kostarev*

Writing of the text: *Ivan V. Kostarev, Alexander V. Zakharyan*

Editing: *Alexander Yu. Titov, Leonid A. Blagodarny, Andrey A. Mudrov, Dmitry O. Kiselev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ(ORCID)

Костарев Иван Васильевич — д.м.н., заведующий отделением малоинвазивной проктологии и тазовой хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; ORCID 0000-0002-1778-0571

Захарян Александр Виленович — аспирант, врач колопроктолог отделения малоинвазивной проктологии и тазовой хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-1701-142X

Благодарный Леонид Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Титов Александр Юрьевич — д.м.н., руководитель отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-1636-8075

Мудров Андрей Анатольевич — к.м.н., научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; ORCID 0000-0002-1207-5988

Киселев Дмитрий Олегович — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-8332-7540

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ivan V. Kostarev — 0000-0002-1778-0571

Alexander V. Zakharyan — 0000-0003-1701-142X

Leonid A. Blagodarny — 0000-0002-1081-1793

Alexander Yu. Titov — 0000-0002-1636-8075

Andrey A. Mudrov — 0000-0002-1207-5988

Dmitry O. Kiselev — 0000-0001-8332-7540

ЛИТЕРАТУРА

- Матинян А.В., Костарев И.В., Благодарный Л.А., и соавт. Лечение свищей прямой кишки методом лазерной термооблитерации свищевого хода (систематический обзор). *Колопроктология*. 2019;18(3):7–19. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19
- Mustafa CT, Cihan A, et al. Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:5:00–00. doi: 10.1097/DCR.0000000000001038
- Wilhelm A, Fiebig A, Krawezak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol*. 2017;21:269–276. doi: 10.1007/s10151-017-1599-7
- Захарян А.В., Костарев И.В., Благодарный Л.А., и соавт. Влияние способа закрытия внутреннего свищевого отверстия на результаты лечения свищей прямой кишки методом лазерной коагуляции. Предварительные результаты рандомизированного исследования. *Колопроктология*. 2022;21(3):33–42. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-33-42
- Adegbola SO, Sahnun K, Tozer P, et al. Emerging Data on Fistula Laser Closure (FiLaC) for the Treatment of Perianal Fistulas; Patient Selection and Outcomes. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:467–475.
- de Bonnechese G, Lefevre JH, Aubert M, et al. Laser ablation of fistula tract (LAFT) and complex fistula-in-ano: “the ideal indication” is becoming clearer... *Tech Coloproctol*. 2020;24(7):695–701.
- Isik O, Gulcu B, Ozturk E. Long-term outcomes of laser ablation of fistula tract for fistula-in-ano: a considerable option in sphincter preservation. *Dis Colon Rectum*. 2020;6:831–836.
- Lauretta A, Falco N, Stocco E, et al. Anal Fistula Laser Closure: the length of fistula is the Achilles’ heel. *Tech Coloproctol*. 2018;22(12):933–939.
- Хитарьян А.Г., Ковалев С.А., Кислов В.А., с соавт. Результаты лечения трансфистерных и экстрасфинктерных свищей пря-

мой кишки с использованием модифицированной FILAC технологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2016;1(3):447–457.

10. Матинян А.В. Лечение транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки методом лазерной термооблитерации свищевого хода. Дис. канд. мед. наук: 14.10.21. Москва, 2021. 122 с.

11. Ozturk E, Gulcu B. Laser ablation of Fistula Tract: A sphincter preserving method for treating Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:360–364. doi: 10.1097/DCR.0000000000000067

12. Гор И.В. Комбинированный малоинвазивный метод лечения свищей прямой кишки. Дис. канд. мед. наук; Санкт-Петербург, 2022. 120 с.

13. Костарев И.В., Киселев Д.О., Благодарный Л.А., и соавт. Сравнительный анализ результатов лечения транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки методом термооблитерации свищевого хода с помощью диодного лазера или монополярной электрокоагуляции. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;4:36–43. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-36-43

14. Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, et al. Fistula-tract Laser Closure (FiLaCTM): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol*. 2015;19:449–453. doi: 10.1007/s10151-015-1282-9

15. Васильев С.В., Недозимованый А.И., Попов Д.Е., и соавт. Опыт комбинированного использования лазерной коагуляции в сочетании с методикой LIFT при лечении трансфистерных свищей прямой кишки. *Колопроктология*. 2021; 20:2:35–41. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-35-41

16. 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.

REFERENCES

- Matinyan A.V., Kostarev I.V., Blagodarny L.A., et al. Fistula laser ablation for anal fistulas (systematic review). *Koloproktologia*.

2019;18(3):7–19. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19

2. Mustafa CT, Cihan A, et al. Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:5:00–00. doi: 10.1097/DCR.0000000000001038
3. Wilhelm A, Fiebig A, Krawezak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol*. 2017;21:269–276. doi: 10.1007/s10151-017-1599-7
4. Zakharian A.V., Kostarev I.V., Blagodarny L.A., et al. Impact of the method of internal opening closure of anal fistula on outcomes after laser fistula coagulation. Preliminary results of randomized clinical trial. *Koloproktologia*. 2022;21(3):33–42. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-33-42
5. Adegbola SO, Sahnan K, Tozer P, et al. Emerging Data on Fistula Laser Closure (FiLaC) for the Treatment of Perianal Fistulas; Patient Selection and Outcomes. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:467–475.
6. de Bonnechose G, Lefevre JH, Aubert M, et al. Laser ablation of fistula tract (LAFT) and complex fistula-in-ano: “the ideal indication” is becoming clearer... *Tech Coloproctol*. 2020;24(7):695–701.
7. Isik O, Gulcu B, Ozturk E. Long-term outcomes of laser ablation of fistula tract for fistula-in-ano: a considerable option in sphincter preservation. *Dis Colon Rectum*. 2020;6:831–836.
8. Lauretta A, Falco N, Stocco E, et al. Anal Fistula Laser Closure: the length of fistula is the Achilles’ heel. *Tech Coloproctol*. 2018;22(12):933–939.
9. Khitaryan A.G., Kovalev S.A., Kislov V.A., et al. Results of treatment of transsphincter and extrasphincter fistulas of the rectum using modified FILAC technology. *Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery*. 2016;1(3):447–457. (in Russ.).
10. Matinyan A.V. Treatment of trans- and extrasphincter fistulas of the rectum by laser thermal obliteration of the fistula course. Dis. candidate of Medical Sciences: 14.10.21. Moscow, 2021. 122 p. (in Russ.).
11. Ozturk E, Gulcu B. Laser ablation of Fistula Tract: A sphincter preserving method for treating Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:360–364. doi: 10.1097/DCR.0000000000000067
12. Gor I.V. Combined minimally invasive method of treatment of rectal fistula. Dissertation of the Candidate of Medical Sciences; St. Petersburg, 2022. 120 p. (in Russ.).
13. Kostarev I.V., Kiselev D.O., Blagodarny L.A., et al. Comparative analysis of the results of treatment of trans- and extrasphincter fistulas of the rectum by the method of thermal obliteration of the fistula passage using a diode laser or monopolar electrocoagulation. *Vestnik khirurgii im.I.I. Grekova*. 2020;4:36–43. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-36-43
14. Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, et al. Fistula-tract Laser Closure (FiLaCTM): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol*. 2015;19:449–453. doi: 10.1007/s10151-015-1282-9
15. Vasiliev S.V., Nedozomovanny A.I., Popov D.E., et al. Laser coagulation in combination with LIFT for transsphincteric anal fistulas. *Koloproktologia*. 2021; 20;2:35–41. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-35-41
16. 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.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-71-81>



Прогноз степени повреждений тазового дна в лечении посттравматического анального недержания

Маркарян Д.Р.¹, Лукьянов А.М.¹, Киселев Д.О.², Агапов М.А.³

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (ул. Ленинские Горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия)

²ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

³ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (ул. А.Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценка прогностического потенциала показателей эндоректального ультразвукового исследования (ЭРУЗИ) и трансперинеального ультразвукового исследования (ТПУЗИ) в хирургическом лечении посттравматического анального недержания (АН).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведено проспективное двухцентровое исследование эффективности отсроченного хирургического лечения послеродовых травм промежности у пациенток с различной степенью повреждения сфинктерного комплекса по данным ЭРУЗИ и ТПУЗИ. В исследовании приняли участие 35 женщин с анальным недержанием, возникшим вследствие акушерской травмы (АТ), которым была выполнена отсроченная реконструкция сфинктерно-леваторного комплекса в период 2019–2022 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ: средний возраст пациенток составил 33 года ($SD = 5$), количество родов варьировало от 1 до 3, а среднее время от появления симптомов до обращения к специалисту составило 39 месяцев (разброс: 0–240 месяцев, мода — 24). Были выявлены дефекты наружного анального сфинктера (НАС) с диастазом мышечных волокон от 47 до 116 градусов. Диапазон размеров дефектов внутреннего анального сфинктера (ВАС) составил от 76 до 177 градусов. Средний период наблюдения за пациентками составил 7 месяцев при максимальном периоде — 4 года. Средние показатели тяжести анального недержания по шкале Wexner Incontinence Score и качества жизни по шкалам FIQL и PISQ-12 до вмешательства составляли 13 ($SD = 3,5$), 1,9 ($SD = 0,5$) и 17 ($SD = 6,8$), соответственно. После лечения количество баллов по указанным шкалам составило 2,8 ($SD = 2,9$), 3,6 ($SD = 0,6$), 8,2 ($SD = 3,5$), соответственно. Корреляции между показателями УЗИ и результатами оценки тяжести недержания и качества жизни выявлено не было.

ВЫВОДЫ: хирургическое лечение послеродового анального недержания демонстрирует высокую эффективность вне зависимости от величины дефекта внутреннего и наружного сфинктеров и других анатомических изменений мышечного каркаса, обусловленных родовой травмой. Ультразвуковая диагностика, будучи незаменимым диагностическим инструментом для планирования хирургической реконструкции, не является предиктором эффективности лечения послеродовой анальной инконтиненции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анальное недержание, OASIS, сфинктеропластика, акушерская травма промежности, анальная инконтиненция, 3D-ультразвуковое исследование

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Маркарян Д.Р., Лукьянов А.М., Киселев Д.О., Агапов М.А. Прогноз степени повреждений тазового дна в лечении посттравматического анального недержания. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 71–81. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-71-81>

Prognoses of injury scale in surgical treatment of post-traumatic anal incontinence

Daniil R. Markaryan¹, Alexander M. Lukianov¹, Dmitry O. Kiselev², Mikhail A. Agapov³

¹Lomonosov Moscow State University (Leninskie Gory st., 1, Moscow, 119991, Russia)

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

³Immanuel Kant Baltic Federal University (Nevskogo st., 14 A, Kaliningrad, 236016, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate the predictive value of endorectal ultrasound (ERUS) and transperineal ultrasound (TPUS) in surgical treatment of post-traumatic anal incontinence (AI).

PATIENTS AND METHOD: it was a prospective two-center study. The study enrolled 35 women with obstetric perineal trauma followed by anal incontinence, who underwent delayed reconstruction of the sphincter-levator complex in the period 2019–2022 at the Lomonosov Moscow State University Research and Educational Center. Preoperatively ERUS and TPUS was conducted. All patients underwent overlap sphincteroplasty with subsequent follow up. After surgery all patients were asked to fill online-forms with questions from Wexner Incontinence Score, FIQL and PISQ-12 score. Statistical evaluation with correlation analysis was performed.

RESULTS: the patients' mean age was 33 years ($SD = 5$), the number of births varied from 1 to 3, and the mean time from symptom onset to specialist visit was 39 months (range: 0–240 months). Defects in the external anal sphincter (EAS) counted 47 to 116 degrees. The range of defect sizes in the internal anal sphincter (IAS) ranged from 76 to 177 degrees. The average follow-up period for patients was 7 months, with a maximum period of 4 years. The average degree of incontinence according to the Wexner Incontinence Score and quality of life according to the FIQL and PISQ-12 scale before the intervention were 13 ($SD = 3.5$), 1.9 ($SD = 0.5$) and 17 ($SD = 6.8$), respectively. After the treatment, the scores were 2,8 ($SD = 2,9$), 3,6 ($SD = 0,6$), 8,2 ($SD = 3,5$). No correlation was found between ultrasound parameters and the results of the incontinence grade and quality of life scores.

CONCLUSION: the effectiveness of surgical treatment of postpartum anal incontinence did not depend on the size of the internal or external sphincter defect, as well as on other factors obtained by ultrasound diagnostics.

KEYWORDS: anal incontinence, OASIS, sphincteroplasty, obstetric injury of the perineum, anal incontinence, 3D ultrasound examination

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Markaryan D.R., Lukianov A.M., Kiselev D.O., Agapov M.A. Prognoses of injury scale in surgical treatment of post-traumatic anal incontinence. *Koloproktologia*. 2024;23(1):71–81. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-71-81>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Лукьянов Александр Максимович, МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедра хирургии ФФМ, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10, Москва, 119192, Россия; e-mail: alexmaxl@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Alexander M. Lukyanov, Resident of the Department of Surgery №1 of the Medical Research Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Lomonosovsky pr-t, 27, bld. 10, Moscow, 199192, Russia; e-mail: alexmaxl@mail.ru

Дата поступления — 21.08.2023

Received — 21.08.2023

После доработки — 05.10.2023

Revised — 05.10.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Акушерская травма промежности (АТП) III–IV степени, являясь ведущей причиной посттравматического анального недержания (АН), значительно снижает качество жизни [1]. Распространенность АТП сохраняется на уровне 8–10% всех естественных родов, и тенденции к снижению не наблюдается [2].

Особенностью лечения последствий акушерской травмы является необходимость привлечения междисциплинарной команды специалистов независимо от срока травмы [3,4]. Так, при ранней диагностике акушерской травмы в родовом зале, согласно современным стандартам [5], показана незамедлительная реконструкция тазового дна с привлечением хирурга-проктолога, а при отсроченной сфинктероперинеопластике состав междисциплинарной команды еще шире — проктологи, гинекологи, функциональные диагносты и нейрохирурги.

Краеугольным камнем лечебно-диагностического протокола является визуализация степени повреждения мышечного каркаса, основную роль в которой играет ультразвуковая диагностика [6,7]. Чувствительность и специфичность эндоректального УЗИ с 3D-моделированием не уступает магнитно-резонансной томографии, а потому, учитывая значительно меньшую стоимость исследования и возможность

объемной реконструкции патологического процесса, указанный метод визуализации является «золотым стандартом» диагностики акушерской травмы [8].

После установления диагноза АН с подтвержденным дефектом сфинктерного комплекса встает вопрос о выборе первичной технологии лечения. Традиционно считается, что наличие дефекта анальных сфинктеров протяженностью более 100° является показанием к хирургическому лечению, а меньший размер позволяет начинать лечение с базовой консервативной терапии и нейромодуляции [9]. С другой стороны, в международных публикациях встречается мнение о необходимости обязательного выполнения хирургической коррекции дефекта мышечного каркаса любого размера при его выявлении [10].

Целью нашего исследования стало изучение возможности использования показателей эндоректального (ЭРУЗИ) и трансперинеального ультразвукового исследования (ТПУЗИ) для определения тактики и прогнозирования результатов хирургического лечения посттравматической анальной инконтиненции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное двуцентровое исследование эффективности отсроченного хирургического лечения послеродовых травм промежности у пациенток

с различной степенью повреждения сфинктерного комплекса по данным ЭРУЗИ и ТПУЗИ. В исследовании приняли участие 35 женщин, перенесших отсроченную реконструкцию сфинктерно-леваторного комплекса по поводу послеродовой анальной инконтиненции в период 2019–2022 гг. в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Критерии включения: в исследовании приняли участие пациентки старше 18 лет с клинической картиной анальной инконтиненции различной степени выраженности, возникшей вследствие родовой травмы промежности, которые перенесли хирургическое лечение в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. Кроме того, обязательными критериями включения были подтвержденный данными ультразвукового исследования дефект запирающего аппарата анального канала, согласие пациенток на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ пациенток от участия в исследовании, отсутствие признаков физического дефекта сфинктерного комплекса, анальное недержание любой другой этиологии.

Всем пациенткам, обратившимся в Университетскую клинику МГУ им. М.В. Ломоносова с жалобами на невозможность полноценного контроля анального держания, проводилась всесторонняя оценка анатомической и функциональной целостности сфинктерного комплекса. Оценка анатомической целостности мышечного каркаса выполнялись в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Рис. 1).

Процедура ЭРУЗИ выполнялась с использованием внутривисцерального мультисекторного эндоректального линейного датчика 8883 с частотой 4–12 МГц, которая позволяла оценить структуры анального канала в режимах линейного сканирования и трехмерной автоматической реконструкции изображения (В-режим — реальная визуализация изображения, Рис. 2).

При ЭРУЗИ в режиме реального сканирования в покое, без волевых сокращений, оценивали следующие параметры: толщину стенки нижнеампулярного отдела прямой кишки, хирургическую и анатомическую длину анального канала; толщину и целостность наружного и внутреннего сфинктера; толщину и целостность левой и правой ножки/пучка m. levator ani, а также угол их вплетения в продольную мышцу анального канала, целостность ректо-вагинальной перегородки (РВС), размер дефекта наружного и внутреннего сфинктера (Рис. 3). Для измерения протяженности дефекта оценивался угол дефекта мышечного каркаса в градусах. Участок окружности анального канала, равный одному часу условного циферблата, соответствует 30°. Например, дефект с 11 до 2 ч по условному циферблату соответствует 90°.

При проведении проб с натуживанием и волевым сокращением ануса (проба Вальсальвы) оценивались следующие показатели: амплитуда подвижности пуборектальной мышцы, степень смещения влагиалища и мочевого пузыря в дистальном направлении, пролабирание стенки прямой кишки во влагиалище, симптом внутренней инвагинации прямой кишки.

Далее, не вынимая датчик из просвета кишки, в течение 60 секунд проводилась циркулярная запись анального канала с использованием последовательных транскоронарных/линейных двухмерных срезов на расстоянии 65 мм (от 240 до 300) с интервалом сканирования 0,15 мм, что обеспечивало получение объемного трехмерного массива изображения. Затем



Рисунок 1. Ультразвуковой аппарат Flex Focus 500 BK Medical (Дания)

Figure 1. Ultrasound machine Flex Focus 500 BK Medical (Denmark)



Рисунок 2. Внутривисцеральный мультисекторный эндоректальный линейный датчик с частотой 4–12 МГц (8883)

Figure 2. Intracavitary multifrequency endorectal linear transducer with a frequency of 4–12 MHz (8883)

полученные трехмерные данные, представленные в виде «куба», обрабатывались непосредственно на ультразвуковом приборе или на компьютере со специализированным программным обеспечением. Отдельно отметим, что все анатомические структуры, определяемые при 2D ЭРУЗИ, визуализировались и при реконструкции трехмерного изображения (Рис. 4).

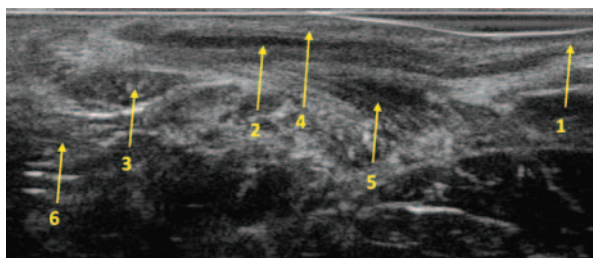


Рисунок 3. Эхограмма 2D ЭРУЗИ, продольное сечение. Строение анального канала. 1 — стенка нижеампулярного отдела прямой кишки, 2 — внутренний сфинктер, 3 — наружный сфинктер, 4 — эпителий и подэпителиальная выстилка, 5 — ножка/пучок *m. levator ani*, 6 — подкожная клетчатка

Figure 3. 2D ERUS sonogram, longitudinal section. The structure of the anal canal. 1 — wall of the lower ampulla of the rectum, 2 — internal sphincter, 3 — external sphincter, 4 — epithelium and subepithelial lining, 5 — leg/bundle *m. levator ani*, 6 — subcutaneous tissue

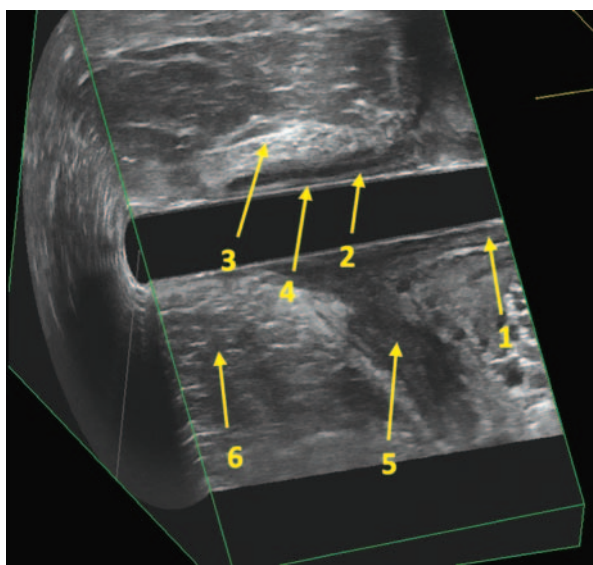


Рисунок 4. Эхограмма 3D ЭРУЗИ, комбинированные сечения (аксиальная и сагиттальная плоскость). Строение анального канала. 1 — стенка нижеампулярного отдела прямой кишки, 2 — внутренний сфинктер, 3 — наружный сфинктер, 4 — эпителий-подэпителиальная выстилка, 5 — ножка/пучок *m. levator ani*, 6 — подкожная клетчатка

Figure 4. 3D ERUS echogram, combined sections (axial and sagittal plane). The structure of the anal canal. 1 — wall of the lower ampulla of the rectum, 2 — internal sphincter, 3 — external sphincter, 4 — epithelium-subepithelial lining, 5 — leg/bundle *m. levator ani*, 6 — subcutaneous tissue

Однако в случае трехмерного изображения непосредственно оценивались мышечные волокна наружного сфинктера с определением размера его дефекта и точного угла дефекта на аксиальном сечении. Наружный сфинктер выявляется в виде кольца средней или повышенной эхогенности, расположенного в средней и дистальной части анального канала с наличием дифференцировки на пучки подкожной, поверхностной и глубокой порции.

Оценивался дефект мышечных волокон внутреннего сфинктера, который выявляется в виде нарушения целостности анэхогенного кольца на аксиальной плоскости с определением точного угла разрыва. При этом мышечные волокна левой и правой ножки/пучков *m. levator ani* обычно выявляются в виде линейных структур пониженной эхогенности, вплетающихся в глубокую порцию наружного сфинктера. Дополнительное трансперинеальное ультразвуковое исследование выполнялось с применением чрескожного конвексного датчика с частотой 3 МГц в положении лежа на левом боку.

Благодаря описанному комплексному протоколу ультразвуковой оценки структур запирающего аппарата прямой кишки, можно определить клинически значимые функциональные изменения мышечных структур органов малого таза, оценить наличие сопутствующих анатомо-функциональных изменений (пролабирование передней стенки прямой кишки в преддверие влагалища и симптом инвагинации, величину аноректального угла в покое, при натуживании и сокращении мышц промежности, смещение стенок влагалища в дистальном направлении, исключить подтекание мочи и измерить уретровезикальный угол, Рис. 5). Хирургическая реконструкция сфинктерно-леваторного комплекса выполнялась в условиях Университетской Клиники МГУ им. М.В. Ломоносова по методике пластики внахлест в сочетании с леваторопластикой при диагностированном на дооперационном этапе и подтвержденном интраоперационно повреждении *m. levator ani*. Методика предполагала острое выделение краев дефекта поврежденного сфинктерного комплекса на достаточном расстоянии для формирования нахлеста жизнеспособных мышечных тканей не менее 1 см. Рубцовая ткань на месте травмы не иссекалась для увеличения площади сопоставления краев сфинктера при ушивании. Фиксация сформированных мышечно-фиброзных лоскутов производилась узловыми П-образными швами Vicryl 3–0 или 2–0 по типу «шва-пальто» — внахлест. Антибиотикопрофилактика проводилась у всех пациентов. Все вмешательства были выполнены хирургом-колопроктологом.

Эффективность хирургического лечения в зависимости от типа предоперационных эхографических

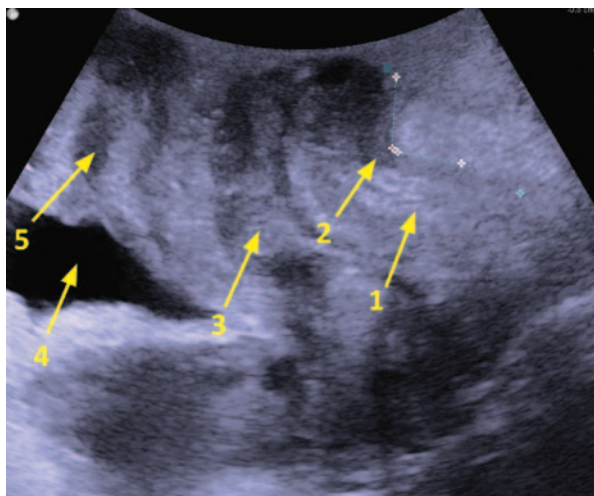


Рисунок 5. Эхограмма трансперинеального ультразвукового исследования. 1 — просвет нижнеампулярного отдела прямой кишки, 2 — аноректальный угол, 3 — просвет влагалища, 4 — просвет мочевого пузыря, 5 — уретра

Figure 5. Echogram transperineal ultrasound. 1 — lumen of the lower ampullar portion of the rectum, 2 — anorectal angle, 3 — vaginal lumen, 4 — bladder lumen, 5 — urethra

изменений оценивалась по шкалам-опросникам степени анальной континенции (Wexner Incontinence Score) и качества жизни при анальном недержании (FIQL score, PISQ-12), которые заполнялись пациентками самостоятельно при помощи онлайн-платформы через 3, 6, 12, 24 месяцев после вмешательства. Ни одна из пациенток не отказалась от участия в исследовании.

Статистические расчёты были проведены при помощи программного обеспечения R-Studio (R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Проведена оценка полученных параметров, корреляции между показателями УЗИ, данными оценочных шкал и параметрами пациенток после проведения лечения. При проведении анализа корреляций использовались следующие показатели: оцениваемые параметры успеха операции и качества жизни (значение оценочной шкалы Wexner Incontinence Score до операции и после, значение шкалы FIQL до операции и после, разница вышеуказанных шкал), показатели, полученные при ультразвуковой диагностике (размер дефекта наружного сфинктера, измеряемый в часах условного циферблата и градусах окружности, размер дефекта внутреннего сфинктера, измеряемый в часах условного циферблата и градусах окружности, толщина левой и правой ножек m.levator ani, а также угол их вплетения в продольную мышцу анального канала, аноректальный угол в покое, при натуживании и сжати, амплитуда сокращения пуборектальной мышцы,

наличие ректоцеле и инвагинации прямой кишки). Значение Rs 0–0,19 принималось как «очень слабое», 0,20–0,39 — как «слабое» и 0,40–0,59 — как «умеренное», 0,60–0,79 — как «сильное» и 0,80–1,0 — как «очень сильное». Результаты считались статистически значимыми, при $P < 0,05$ (2-сторонний).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 35 пациенток, соответствовавших критериям включения. Все они обратились в Университетскую клинику МГУ им. М.В.

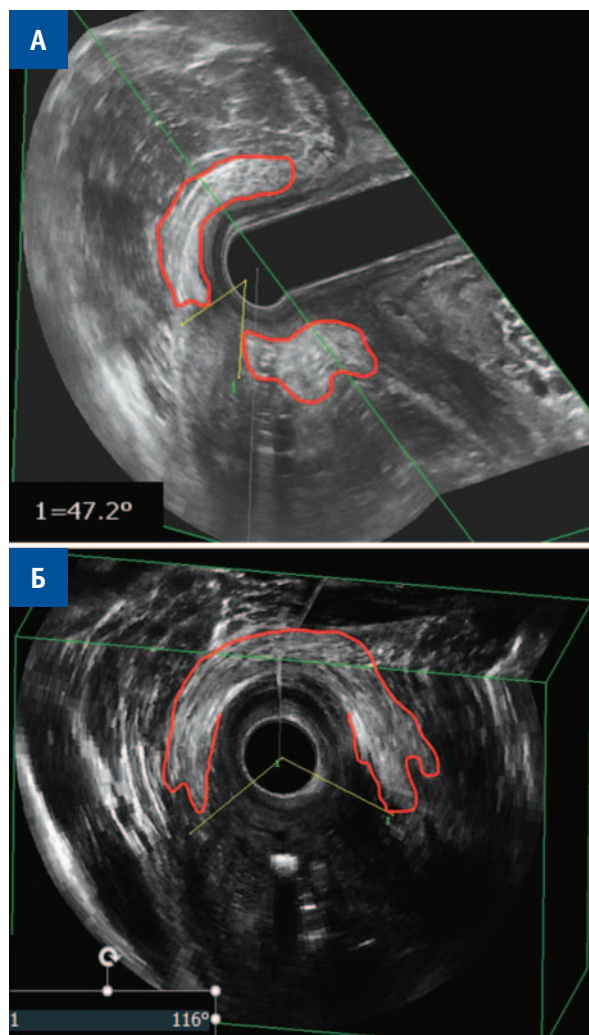


Рисунок 6. Эхограмма 3D ЭРУЗИ, комбинированные сечения. А — аксиальная и сагиттальная плоскость, дефект HAC 47 градусов. Б — аксиальная и коронарная плоскость, дефект HAC 116 градусов. Красная линия — контуры неизмененного HAC.

Figure 6. 3D ERUS sonogram, combined sections. A — axial and sagittal plane, defect of EAS 47 degrees. Б — axial and coronal plane, EAS defect of 116 degrees. The red line is the contours of the unchanged EAS

Ломоносова с жалобами на невозможность полноценного контроля кишечного содержимого после родовой травмы. Из них первичнорожавших было 74%. Средний возраст пациенток составил 33 года ($SD = 5$), количество родов от 1 до 3, а среднее время с момента появления симптомов до обращения за помощью — 39 месяцев (разброс: 0–240 месяцев, мода: 24). Всем пациенткам после первичной установки диагноза было выполнено ЭРУЗИ в В-режиме с 3D-моделированием и ТПУЗИ для оценки вышеуказанных параметров.

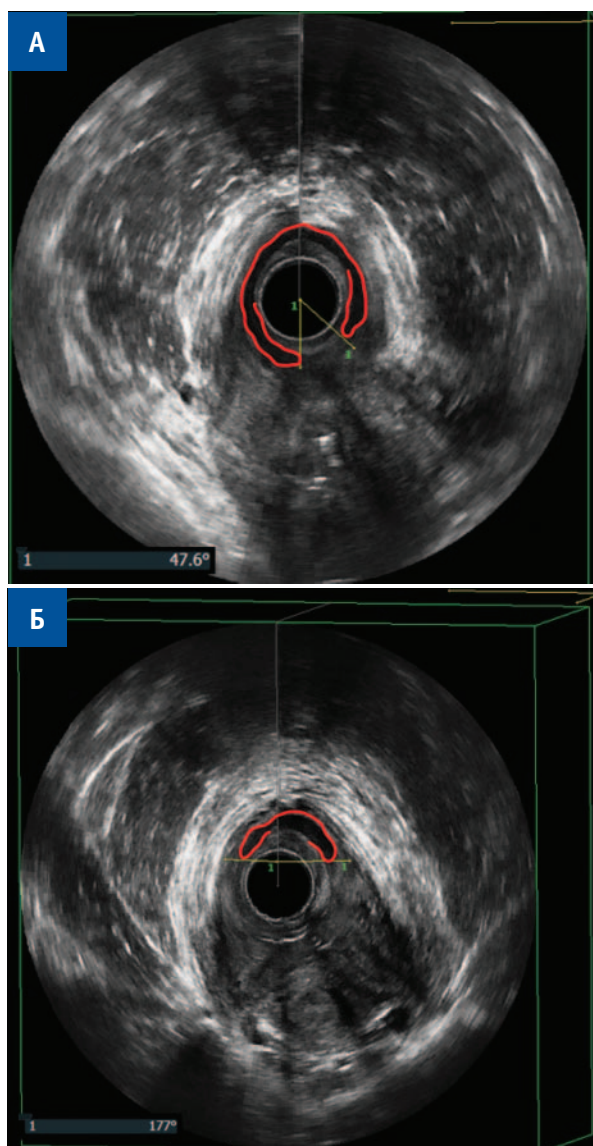


Рисунок 7. Эхограмма 3D ЭРУЗИ, аксиальное сечение. А — дефект внутреннего сфинктера 47 градусов. Б — дефект внутреннего сфинктера 177 градусов. Красная линия — контуры неизмененного внутреннего сфинктера.

Figure 7. ERUS 3D sonogram, axial section. А — defect of the internal sphincter 47 degrees. Б — defect of the internal sphincter 177 degrees. The red line is the contours of the unchanged internal sphincter

В результате данной предоперационной ультразвуковой диагностики были выявлены дефекты наружного сфинктера с диастазом мышечных волокон от 47 до 116 градусов (Рис. 6). Диапазон размеров дефектов ВАС составил от 76 до 177 градусов (Рис. 7).

Нарушения целостности структур мышечного каркаса анального канала выявлялись у всех пациенток как при 2D, так и при 3D ЭРУЗИ. У 8 (22,8%) пациенток были отмечены рубцовые изменения левой ножки леватора с частичным отрывом ее в проксимальном направлении, у 3 пациенток — мышечные пучки левой ножки не определялись и были замещены бесформенными рубцовыми тканями пониженной эхогенности. Данным пациенткам в анамнезе выполнялась вакуум-экстракция плода. (Рис. 8). Следует отметить, что определяемые рубцовые изменения при комплексном ЭРУЗИ в проекции левой ножки/пучка леватора во всех случаях были подтверждены интраоперационно. У трех пациенток (8,5%) с дефектом тканей преддверия влагалища, благодаря ЭРУЗИ в В-режиме и с 3D-моделированием, помимо визуализации изменений мышечных волокон НАС, удалось определить свищевой дефект задней стенки преддверия влагалища и дистальной части ректо-вагинальной перегородки, что подтвердилось интраоперационно (Рис. 9).

Из 35 пациенток, включенных в исследование, реконструкция сфинктерного комплекса была выполнена всем 35 женщинам. Среднее время вмешательства составило 64 минуты (разброс: 30–142 мин.).

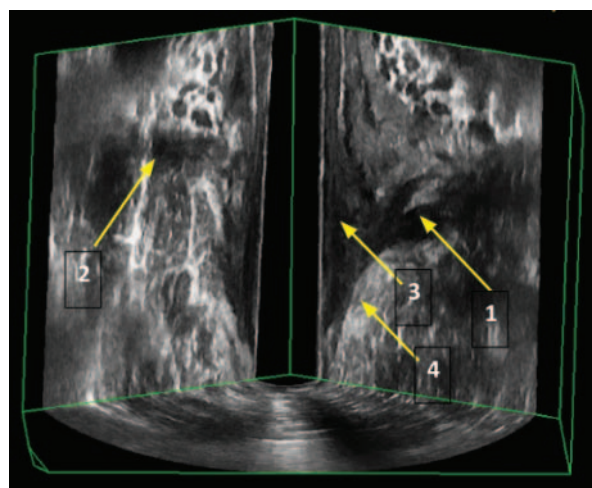


Рисунок 8. 3D ЭРУЗИ, косое коронарное сечение. 1 — правая ножка *m. levator ani*, 2 — бесформенные рубцовые изменения в зоне *m. levator ani*, 3 — внутренний сфинктер, 4 — глубокая порция наружного сфинктера

Figure 8. 3D ERUS, oblique coronal section. 1 — right leg *m. levator ani*, 2 — shapeless cicatricial changes in the zone *m. levator ani*, 3 — internal sphincter, 4 — deep portion of the external sphincter

Таблица 1. Показатели описательной статистики**Table 1.** Descriptive statistics

	Средн.	SD	Медиана	Мин.	Макс.	Разброс
Wexner ДО	13,1	3,5	13,5	5,0	20,0	15,0
Wexner ПОСЛЕ	2,8	2,9	2,0	0,0	9,0	9,0
PISQ-12 ДО	17,0	6,8	18,0	5,0	27,0	22,0
PISQ-12 ПОСЛЕ	8,2	3,5	9,0	2,0	15,0	13,0
FIQL ДО	1,9	0,6	1,9	1,0	3,0	2,0
FIQL ПОСЛЕ	3,6	0,5	3,8	2,8	4,2	1,4

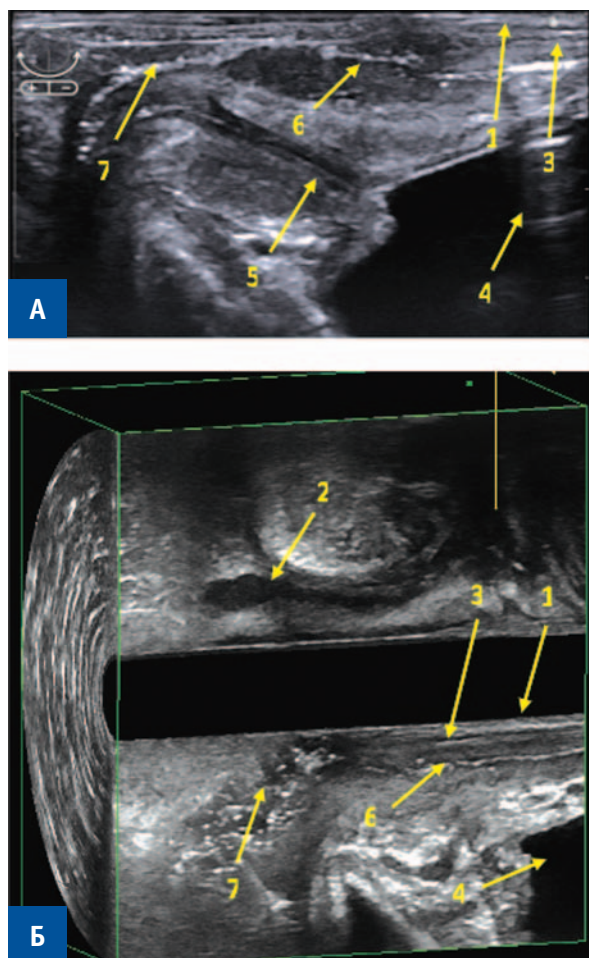


Рисунок 9. Эхограмма анального канала. А — 2D ЭРУЗИ, продольное сечение. Б — 3D ЭРУЗИ, сагитальное сечение. 1 — стенка нижнеампулярного отдела прямой кишки, 2 — внутренний сфинктер, 3 — фрагменты ректовагинальной перегородки, 4 — просвет мочевого пузыря, 5 — уретра, 6 — просвет влагалища, 7 — дефект тканей передней стенки анального канала и задней стенки преддверия влагалища

Figure 9. Echogram of the anal canal. А — 2D ERUS, longitudinal section. Б — 3D ERUS, sagittal section. 1 — wall of the lower ampulla of the rectum, 2 — internal sphincter, 3 — fragments of the rectovaginal septum, 4 — lumen of the bladder, 5 — urethra, 6 — lumen of the vagina, 7 — tissue defect of the anterior wall of the anal canal and the posterior wall of the vaginal vestibule

У 3 пациенток в раннем послеоперационном периоде были выявлены осложнения I и II степени по классификации Clavien-Dindo [10,11] (1 гематома в области операции, потребовавшая консервативного лечения и 2 серомы послеоперационной раны, потребовавшие дренирования). Средний период наблюдения за пациентами составил 7 месяцев при максимальном периоде — 4 года. Средний балл выраженности анальной инконтиненции по шкале Wexner составил 13 (SD = 3,5). При этом из анамнестических данных следовало, что тяжесть разрыва промежности в родах не отражала тяжесть послеродовой инконтиненции. Средние показатели инконтиненции по шкале Wexner Incontinence Score и качества жизни по шкалам FIQL и PISQ-12 до выполнения вмешательства составили, соответственно, 13 ($\pm$ 3,5), 1,9 ($\pm$ 0,5) и 17 ($\pm$ 6,8). Показатели описательной статистики представлены в таблице 1.

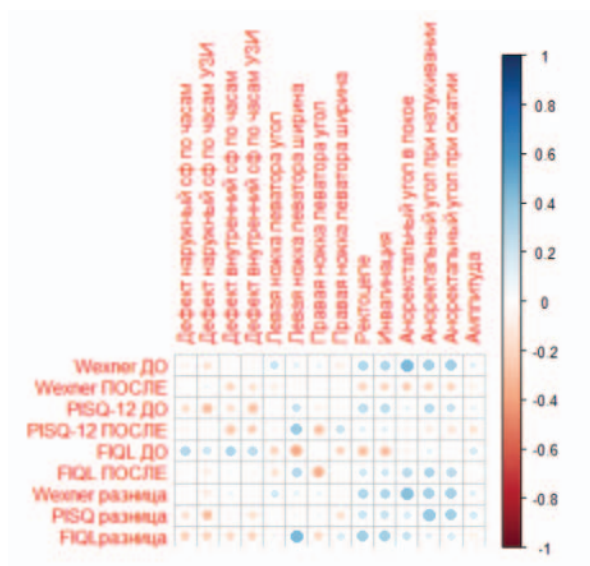
Из таблицы видно, что после хирургического лечения все 3 показателя выраженности анального недержания и уровня качества жизни улучшились, при этом p -value для всех трех значений составил менее 0,05 (разница Wexner — $< 0,01$, разница PISQ-12 — $< 0,01$, разница FIQL — $< 0,01$). Для оценки прогностического влияния показателей ультразвуковой диагностики на результаты лечения проведена оценка разницы между значениями оценок качества жизни до операции и после.

После проведения корреляционного анализа и оценки статистической значимости результатов было обнаружено, что единственными параметрами, между которыми удалось найти статистически значимую корреляцию, оказались показатели шкалы PISQ-12 после лечения и ширины левой ножки леватора, а также разницы показателей PISQ-12 с аноректальным углом при натуживании. В обоих случаях величина коэффициента корреляции составила от 0,3 до 0,5, что соответствует слабой силе корреляции (Табл. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты указывают на отсутствие прогностической значимости показателей

Таблица 2. Корреляционная матрица
Table 2. Correlation matrix



	Wehner ДО	Wehner ПОСЛЕ	PISQ-12 ДО	PISQ-12 ПОСЛЕ	FIQL ДО	FIQL ПОСЛЕ	Wehner разница	PISQ разница	FIQL разница
Дефект наружный сф по часам	-0.072351512	0.002888683	-0.184781546	-0.088262382	0.276564720	-0.041489672	-0.047447844	-0.156498604	-0.232561344
Дефект наружный сф по часам УЗИ	-0.16953560	0.06338625	-0.29448767	-0.05332081	0.19910711	-0.13902821	-0.14066925	-0.30019472	-0.23676941
Дефект внутренний сф по часам	-0.06262932	-0.20930077	-0.17672398	-0.25750489	0.30295162	0.04298253	0.06924190	-0.04903864	-0.19857539
Дефект внутренний сф по часам УЗИ	-0.09772820	-0.16795075	-0.27956149	-0.24453929	0.24861019	-0.04207043	0.02541744	-0.17223309	-0.21208748
Левая ножка леватора угол	0.210817635	-0.104372410	-0.009767395	-0.042019020	-0.208024841	-0.168931442	0.188230512	0.013445062	0.047790877
Левая ножка леватора ширина	0.11116403	-0.06885992	0.22414390	0.35777034	-0.36033073	0.27519178	0.10645412	0.04407487	0.44347332
Правая ножка леватора угол	0.08740000	-0.02954761	-0.09755859	-0.28688465	-0.02158517	-0.34277824	0.07088861	0.05707618	-0.20165183
Правая ножка леватора ширина	-0.11693867	-0.01946514	-0.04207446	0.21871991	-0.21795249	-0.01878777	-0.06411805	-0.17448335	0.15056980
Ректоцеле	0.2922888	-0.2058267	0.2498272	0.1082300	-0.2818193	0.1900195	0.2928060	0.2180430	0.3308309
Инвагинация	0.2922888	-0.2058267	0.2498272	0.1082300	-0.2818193	0.1900195	0.2928060	0.2180430	0.3308309
Аноректальный угол в покое	0.44679686	-0.24406732	0.09979533	-0.07963249	-0.08061418	0.25482216	0.41083593	0.15853335	0.22197823
Аноректальный угол при натуживании	0.3333764	-0.2134606	0.2646409	-0.1396462	0.1023919	0.3041659	0.3228727	0.3788191	0.1168747
Аноректальный угол при сжатии	0.33085047	-0.20977442	0.21835966	-0.14683478	0.01919521	0.24914434	0.31934880	0.33094831	0.14395398
Амплитуда	0.12770198	-0.10457724	0.07627376	-0.16175828	0.16403441	0.03452478	0.13555864	0.17982795	-0.10037196

Таблица 3. Значения *P* для коэффициентов корреляции
Table 3. *P*-values for correlation coefficients

	FIQL ДО	FIQL разница	PISQ-12 ДО	PISQ разница	PISQ-12 ПОСЛЕ	Wexner ДО	Wexner разница	FIQL ПОСЛЕ	Wexner ПОСЛЕ
Дефект наружный сф по часам	0.1907891	0.2741423	0.3873711	0.4652231	0.6817218	0.7368954	0.8257459	0.8473593	0.9893118
Дефект наружный сф по часам ЭУЗИ	0.3509563	0.2653053	0.1624507	0.1540826	0.8045611	0.4283771	0.5120690	0.5170528	0.7685694
Дефект внутренний сф по часам	0.1501513	0.3522706	0.4087582	0.8199954	0.2244488	0.7712609	0.7478374	0.8419333	0.3263210
Дефект внутренний сф по часам ЭУЗИ	0.2414288	0.3197730	0.1858302	0.4209560	0.2494732	0.6496128	0.9061541	0.8452476	0.4327700
Левая ножка леватора угол	0.3293459	0.8245052	0.9638708	0.9502814	0.8454345	0.3227468	0.3784144	0.4300489	0.6274271
Левая ножка леватора ширина	0.08368970	0.02996139	0.29237364	0.83796738	0.02607270	0.60506848	0.62053883	0.19309097	0.74918482
Правая ножка леватора угол	0.9202558	0.3447063	0.6501830	0.7910835	0.1740869	0.6846749	0.7420370	0.1010606	0.8909872
Правая ножка леватора ширина	0.3062553	0.4825044	0.8452330	0.4148194	0.3045130	0.5863241	0.7659697	0.9305644	0.9280672
Ректоцеле	0.1821530	0.1143241	0.2390572	0.3060493	0.6146870	0.1657583	0.1649761	0.3738156	0.3345965
Инвагинация	0.1821530	0.1143241	0.2390572	0.3060493	0.6146870	0.1657583	0.1649761	0.3738156	0.3345965
Аноректальный угол в покое	0.70806590	0.29718380	0.64267827	0.45936693	0.71147171	0.06860996	0.05612123	0.22948417	0.25041700
Аноректальный угол при натуживании	0.63400872	0.58653044	0.21141418	0.03792909	0.51517321	0.11139691	0.12383886	0.14844250	0.31657609
Аноректальный угол при сжатии	0.9290622	0.5021640	0.3053301	0.1141879	0.4935553	0.1143015	0.1282305	0.2403860	0.3252024
Амплитуда	0.4437285	0.6407490	0.7231645	0.4004432	0.4501645	0.5520740	0.5276660	0.8727595	0.6267479

предоперационной ультразвуковой диагностики для оценки результатов хирургического лечения после-родовой анальной инконтиненции. Показательно, что хирургическое лечение значительно улучшило функциональное состояние и качество жизни у пациентов, принявших участие в исследовании, что подтверждается динамикой показателей Wexner Incontinence Score, FIQL и PISQ-12. Однако корреляционные взаимосвязи между показателями предоперационной ультразвуковой диагностики и изменениями результатов оценочных шкал оказались либо статистически незначимыми, либо имели малую силу, что не позволяет воспринимать их в качестве прогностических. Таким образом, можно предположить, что, несмотря на первостепенную важность ЭРУЗИ в предоперационной диагностике и планировании хирургического лечения АТП, эффективность хирургического лечения не зависит от величины дефекта внутреннего или наружного сфинктеров, регистрируемых на ЭРУЗИ, а также от таких параметров, как толщина левой и правой ножек *m. levator ani*, а также угол их вплетения в продольную мышцу анального канала, аноректальный угол в покое, при натуживании и сжатии, амплитуда сокращения пуборектальной мышцы, наличие ректоцеле и инвагинации прямой кишки. Однако функциональные пробы не выявили у данных пациенток опущения мышц тазового дна,

что, по всей видимости, обусловлено молодым возрастом данной группы. Лишь некоторые аспекты качества жизни, такие как качество сексуальной жизни после хирургического лечения продемонстрировали прямую связь с эхографическими изменениями *m. levator ani*.

В исследовании, опубликованном в 2021 году, Claes Ignell и соавторы [13] также анализировали взаимосвязь между степенью АТП, симптомами анальной инконтиненции и показателями, получаемыми в ходе ЭРУЗИ и ТПУЗИ. В исследование вошли пациентки с первичной хирургической пластикой АТП непосредственно после естественных родов, выполненной врачом-проктологом. Через 6 месяцев после первичной сфинктеропластики пациенткам предлагалось заполнить опросник Wexner Incontinence Score и повторно пройти ультразвуковое исследование на предмет остаточных дефектов сфинктерного комплекса. Полученные результаты позволили авторам исследования сделать выводы о наличии статистически значимой связи между степенью послеродовой травмы промежностями и показателями ТПУЗИ (глубина, длина и угол остаточного дефекта) и ЭРУЗИ (глубина, длина и угол дефекта). Кроме того, статистически значимой оказалась корреляция между выраженностью недержания газов и стула (согласно шкале Wexner Incontinence Score)

и углом остаточного дефекта внутреннего сфинктера, измеряемым при помощи ТПУЗИ. Таким образом, в исследовании было продемонстрировано — чем больше определяемый дефект внутреннего сфинктера, тем менее эффективно хирургическое лечение.

Полученные нами результаты несколько отличаются от вышеописанных, так как убедительной корреляционной взаимосвязи между степенью недержания после хирургического лечения, оцениваемой при помощи опросников и показателей ЭРУЗИ или ТПУЗИ и эффективностью сфинктеропластики получено не было. Однако в отличие от нашего исследования, Claes Ignell и соавторы [5] оценивали выраженность недержания и степень послеродовой травмы у пациенток после первичного хирургического лечения, произведенного в родовом зале. Показатели до операции не оценивались, а послеоперационные результаты анализировались через 6 месяцев после хирургического лечения.

В отличие от вышеописанного исследования, нашей целью было определить прогностическую значимость показателей, получаемых при дооперационном ультразвуковом исследовании на успешность выполнения отсроченной сфинктеропластики у пациенток с послеродовым анальным недержанием.

При анализе полученных результатов, не удалось выявить корреляционных взаимосвязей между показателями предоперационной ультразвуковой диагностики и эффективностью хирургического лечения послеродового анального недержания. При этом наше заключение не отрицает главенствующей роли ЭРУЗИ в оценке степени повреждения промежности и незаменимости этого метода диагностики при планировании хирургического лечения. Результаты исследования, в первую очередь, свидетельствуют о том, что размер дефекта сфинктерного комплекса и такие параметры, как размер дефекта наружного и внутреннего сфинктеров, толщина ножек m.levator ani, а также угол их вплетения в продольную мышцу анального канала, аноректальный угол в покое, при натуживании и сжатии, амплитуда сокращения пуборектальной мышцы, наличие ректоцеле и инвагинации прямой кишки не влияют на результат вторичной (отсроченной) сфинктеропластики. Крупные дефекты анальных сфинктеров (более 120°) не должны останавливать хирургов от активной хирургической тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность отсроченного хирургического лечения анальной инконтиненции послеродового генеза

не зависит от величины дефекта анальных сфинктеров, регистрируемых при аноректальной ультразвуковой диагностике. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление прогностического потенциала ультразвуковой диагностики в долгосрочном периоде.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Маркарьян Д.Р., Лукьянов А.М., Киселев Д.О., Агапов М.А.*

Сбор и обработка материала: *Киселев Д.О., Маркарьян Д.Р., Лукьянов А.М.*

Статистическая обработка: *Лукьянов А.М., Маркарьян Д.Р.*

Написание текста: *Маркарьян Д.Р., Киселев Д.О., Лукьянов А.М.*

Редактирование: *Маркарьян Д.Р., Киселев Д.О., Агапов М.А.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Daniil R. Markaryan, Alexander M. Lukianov, Dmitry O. Kiselev, Mikhail A. Agapov*

Collection and processing of material: *Dmitry O. Kiselev, Daniil R. Markaryan, Alexander M. Lukianov*

Statistical processing: *Alexander M. Lukianov, Daniil R. Markaryan*

Writing of the text: *Daniil R. Markaryan, Dmitry O. Kiselev, Alexander M. Lukianov*

Editing: *Daniil R. Markaryan, Dmitry O. Kiselev, Mikhail A. Agapov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Маркарьян Даниил Рафаэлевич — к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; ORCID 0000-0003-2711-2400

Лукьянов Александр Максимович — ординатор кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; ORCID 0000-0002-2768-4305

Киселев Дмитрий Олегович — к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-8332-7540

Агапов Михаил Андреевич — д.м.н., профессор кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; ORCID 0000-0002-6569-7078

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Daniil R. Markaryan — 0000-0003-2711-2400

Aleksandr M. Lukianov — 0000-0001-8332-7540

Dmitry O. Kiselev — 0000-0001-8332-7540

Mikhail A. Agapov — 0000-0002-6569-7078

ЛИТЕРАТУРА

1. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, et al. Risk factors for severe perineal trauma during childbirth: An updated meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;247:94–100. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.025
2. Blomquist JL, Muñoz A, Carroll M, et al. Association of Delivery Mode With Pelvic Floor Disorders After Childbirth. *JAMA*. 2018;320:2438–2447. doi: 10.1001/JAMA.2018.18315
3. KM G, et al. Can we improve on the diagnosis of third degree tears? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;101:19–21. doi: 10.1016/S0301-2115(01)00495-X
4. Farrar D, Tuffnell DJ, Ramage C. Interventions for women in subsequent pregnancies following obstetric anal sphincter injury to reduce the risk of recurrent injury and associated harms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014. doi: 10.1002/14651858.CD010374.pub2
5. Pandit B. Management of Third and Fourth-degree Perineal Tears. *Smart Obstet Gynecol Handb*. 2018;101–101. doi: 10.5005/jp/books/13082_12
6. Sultan AH, et al. Anal endosonography and correlation with in vitro and in vivo anatomy. *Br J Surg*. 1993;80:508–511. doi: 10.1002/bjs.1800800435
7. Thakar R, Sultan AH. Anal endosonography and its role in assessing the incontinent patient. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004;18:157–173. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2003.09.007

REFERENCES

1. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, et al. Risk factors for severe perineal trauma during childbirth: An updated meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;247:94–100. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.025
2. Blomquist JL, Muñoz A, Carroll M, et al. Association of Delivery Mode With Pelvic Floor Disorders After Childbirth. *JAMA*. 2018;320:2438–2447. doi: 10.1001/JAMA.2018.18315
3. KM G, et al. Can we improve on the diagnosis of third degree tears? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;101:19–21. doi: 10.1016/S0301-2115(01)00495-X
4. Farrar D, Tuffnell DJ, Ramage C. Interventions for women in subsequent pregnancies following obstetric anal sphincter injury to reduce the risk of recurrent injury and associated harms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014. doi: 10.1002/14651858.CD010374.pub2
5. Pandit B. Management of Third and Fourth-degree Perineal Tears. *Smart Obstet Gynecol Handb*. 2018;101–101. doi: 10.5005/jp/books/13082_12
6. Sultan AH, et al. Anal endosonography and correlation with in vitro and in vivo anatomy. *Br J Surg*. 1993;80:508–511. doi: 10.1002/bjs.1800800435
7. Thakar R, Sultan AH. Anal endosonography and its role in assessing the incontinent patient. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004;18:157–173. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2003.09.007

8. Oom DMJ, West RL, Schouten WR, et al. Detection of anal sphincter defects in female patients with fecal incontinence: A comparison of 3-dimensional transperineal ultrasound and 2-dimensional endoanal ultrasound. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:646–652. doi: 10.1097/DCR.0b013e318251dca1
9. Abrams P, Andersson K-E, Apostolidis A, et al. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: EVALUATION AND TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE, PELVIC ORGAN PROLAPSE AND FAECAL INCONTINENCE. *Neurourol Urodyn*. 2018 Sep;37(7):2271–2272. doi: 10.1002/NAU.23551
10. Hull TL, Milsom JW. Pelvic floor disorders. *Surg Clin North Am*. 1994 Dec;74(6):1399–413. doi: 10.1016/S0039-6109(16)46489-3
11. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518–526. PMID: 1598671.
12. Dindo D, Demartines N and Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205–213. PMID: 15273542. PMC1360123, doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
13. Stuart A, Ignell C, Örnö A K. Comparison of transperineal and endoanal ultrasound in detecting residual obstetric anal sphincter injury. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98:1624–1631. doi: 10.1111/aogs.13701

8. Oom DMJ, West RL, Schouten WR, et al. Detection of anal sphincter defects in female patients with fecal incontinence: A comparison of 3-dimensional transperineal ultrasound and 2-dimensional endoanal ultrasound. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:646–652. doi: 10.1097/DCR.0b013e318251dca1
9. Abrams P, Andersson K-E, Apostolidis A, et al. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: EVALUATION AND TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE, PELVIC ORGAN PROLAPSE AND FAECAL INCONTINENCE. *Neurourol Urodyn*. 2018 Sep;37(7):2271–2272. doi: 10.1002/NAU.23551
10. Hull TL, Milsom JW. Pelvic floor disorders. *Surg Clin North Am*. 1994 Dec;74(6):1399–413. doi: 10.1016/S0039-6109(16)46489-3
11. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518–526. PMID: 1598671.
12. Dindo D, Demartines N and Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205–213. PMID: 15273542. PMC1360123, doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
13. Stuart A, Ignell C, Örnö A K. Comparison of transperineal and endoanal ultrasound in detecting residual obstetric anal sphincter injury. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98:1624–1631. doi: 10.1111/aogs.13701

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-82-90>



Трансанальные эндомикροхирургические вмешательства при раке прямой кишки после лучевой или химиолучевой терапии — нюансы и результаты

Невольских А.А.¹, Бродский А.Р.¹, Авдеенко В.А.¹, Почуев Т.П.¹, Михалева Ю.Ю.¹, Березовская Т.П.¹, Зибиров Р.Ф.¹, Мялина С.А.¹, Орехов И.А.¹, Петров Л.О.¹, Иванов С.А.^{1,3}, Каприн А.Д.^{2,3}

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (ул. Маршала Жукова, д. 10, Калужская область, г. Обнинск, 249031, Россия)

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (ул. Королева, д. 4, Калужская область, г. Обнинск, 249031, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия)

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: стандартом лечения больных местнораспространенными формами рака прямой кишки (РПК) является применение химиолучевой терапии (ХЛТ), либо интенсивных режимов лучевой терапии (ЛТ) с отсроченным хирургическим вмешательством. При этом в 10–25% случаев у пациентов на фоне лечения отмечается полное исчезновение опухоли. Современные подходы к ведению случаев с хорошим ответом предполагают органосохраняющее лечение у пациентов с полным клиническим ответом (сCR), под которым подразумевается динамическое наблюдение за пациентом, либо выполнение локального иссечения зоны рубца на месте ранее существовавшей опухоли в случаях почти полного клинического ответа (пCR). **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** анализ результатов лечения больных РПК с хорошим ответом на ЛТ/ХЛТ, которым были выполнены трансанальные эндомикροхирургические вмешательства (ТЭМ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в период с 2019 по 2023 гг. хирургические вмешательства в объеме ТЭМ после ЛТ/ХЛТ были выполнены 20 больным с аденокарциномой прямой кишки. У всех пациентов опухоли располагались в дистальных отделах прямой кишки, что предполагало выполнение либо брюшно-промежностной экстирпации, либо очень низкой передней резекции прямой кишки. Медиана интервала между ЛТ и операцией составила 22 (12–78) недели. У 5 (25,0%) больных, включенных в исследование, был зарегистрирован сCR на проведенное неоадьювантное лечение. В 15 случаях ТЭМ был выполнен пациентам с пCR.

РЕЗУЛЬТАТЫ: медиана продолжительности хирургического вмешательства составила 117 минут, объема кровопотери — 40 мл. Осложненное течение послеоперационного периода наблюдалось у 4 (20,0%) больных, среди которых наиболее серьезным осложнением являлась несостоятельность швов ушитого дефекта кишки — у 3 (15,0%) пациентов. Неблагоприятные факторы прогноза были выявлены у 7 (35%) пациентов, при этом завершающая ТМЭ была выполнена только у 2 (28,6%) из них. В остальных клинических ситуациях проводилось активное динамическое наблюдение за больными — ни в одном случае местного рецидива опухоли выявлено не было. При медиане наблюдения 31,5 (3–54) месяцев признаки отдаленного метастазирования были зарегистрированы в 2 (10,0%) случаях. Местный рецидив на сроке 12,3 месяцев был выявлен в одном случае (5,0%). Кумулятивная трехлетняя частота местных рецидивов составила $6,2 \pm 6,1\%$. Общая и безрецидивная трехлетняя выживаемость составили, соответственно, $83,3 \pm 10,8\%$ и $80,4 \pm 10,4\%$, а выживаемость без стомы — $92,9 \pm 6,9\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: несмотря на то, что ТЭМ у больных РПК после ЛТ — эффективный и безопасный метод лечения, применение его у пациентов с сCR с целью подтверждения полного ответа нецелесообразно и несет в себе лишний риск послеоперационных осложнений, возможных функциональных нарушений. Основным показанием к применению ТЭМ после ЛТ/ХЛТ является пCR, в случае которого локальное иссечение зоны рубца позволяет не только определить их патоморфологическую природу и тактику лечения, но и для большинства пациентов является радикальным хирургическим вмешательством с относительно невысоким риском местного рецидива.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак прямой кишки, трансанальная эндоскопическая микрохирургия, химиолучевая терапия, лучевая терапия, полный клинический ответ, почти полный клинический ответ

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Невольских А.А., Бродский А.Р., Авдеенко В.А., Почуев Т.П., Михалева Ю.Ю., Березовская Т.П., Зибиров Р.Ф., Мялина С.А., Орехов И.А., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д. Трансанальные эндомикροхирургические вмешательства при раке прямой кишки после лучевой или химиолучевой терапии — нюансы и результаты. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 82–90. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-82-90>

Transanal endoscopic microsurgery after radiation or chemoradiation therapy for rectal cancer — peculiarities and results

Aleksey A. Nevolskikh¹, Alexander R. Brodskiy¹, Violetta A. Avdeenko¹, Taras P. Pochuev¹, Yulia Yu. Mihaleva¹, Tatiana P. Berezovskaya¹, Ruslan F. Zibirov¹, Sofia A. Myalina¹, Ivan A. Orehov¹, Leonid O. Petrov¹, Sergey A. Ivanov^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{2,3}

¹A.Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Marshal Zhukov st., 10, Kaluga region, Obninsk, 249031, Russia)

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Koroleva st., 4, Kaluga region, Obninsk, 249031, Russia)

³Peoples' Friendship University of Russia, RUDN University (Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 117198, Russia)

ABSTRACT *INTRODUCTION: the standard treatment for patients with locally advanced rectal cancer is the use of chemoradiotherapy (CRT) or intensive radiation therapy (RT) regimens with delayed surgery. Moreover, in 10–25% of cases, patients experience complete disappearance of the tumor during treatment. Current approaches to the management of cases with a good response involve organ-sparing treatment in patients with a complete clinical response (cCR), which means dynamic observation of the patient, or local excision of the scar at the site of a pre-existing tumor in cases of a near complete clinical response (nCR).*

AIM: to analyze the results of treatment of patients with rectal cancer who had a good response to RT/CRT and who underwent transanal endoscopic microsurgery (TEM).

PATIENTS AND METHODS: from 2019 to 2023, 20 patients with rectal adenocarcinoma underwent TEM after RT/CRT. In all patients, the tumors were located in the distal rectum, which required either abdominoperineal resection or ultra low anterior rectal resection. The median interval between RT and surgery was 22 (12–78) weeks. In 5 (25.0%) patients included in the study, a cCR was registered for neoadjuvant treatment. In 15 cases, TEM was performed in patients with nCR.

RESULTS: operation time was 117 minutes, the blood loss was 40 ml. A complicated postoperative period was observed in 4 (20.0%) patients, among whom the most serious complication was suture failure of the sutured intestinal defect — in 3 (15.0%) patients. Unfavorable prognosis factors were identified in 7 (35%) patients, while final TEM was performed in only 2 (28.6%) of them. In other clinical situations, active follow-up of patients was performed — local tumor recurrence was not detected in any case. With a median follow-up of 31.5 (3–54) months, signs of distant metastases were recorded in 2 (10.0%) cases. Local relapse at 12.3 months was detected in one case (5.0%). The cumulative three-year local recurrence rate was $6.2 \pm 6.1\%$. Overall and disease-free three-year survival rates were $83.3 \pm 10.8\%$ and $80.4 \pm 10.4\%$, respectively, and stoma-free survival was $92.9 \pm 6.9\%$.

CONCLUSION: despite the fact that TEM in patients with rectal cancer after RT is an effective and safe method of treatment, its use in patients with cCR to confirm a complete response is inappropriate and carries an unnecessary risk of postoperative complications and possible functional dysfunction. The main indication for the use of TEM after RT/CRT is nCR, when local excision of the scar at the site of a pre-existing tumor allows not only to determine their pathological nature and treatment approach, but also for most patients it is a radical surgical intervention with a relatively low risk of local relapse.

KEYWORDS: rectal cancer, transanal endoscopic microsurgery, chemoradiotherapy, radiation therapy, complete clinical response, nearly complete clinical response

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare that there is no conflict of interest

FOR CITATION: Nevolskikh A.A., Brodskiy A.R., Avdeenko V.A., Pochuev T.P., Mihaleva Y.Y., Berezovskaya T.P., Zibirov R.F., Myalina S.A., Orehov I.A., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Transanal endoscopic microsurgery after radiation or chemoradiation therapy for rectal cancer — peculiarities and results. *Koloproktologia*. 2024;23(1):82–90. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-82-90>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Авдеенко Виолетта Андреевна, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Маршала Жукова, д. 10, Калужская область, Обнинск, 249031, Россия; e-mail: avdeenko.vita@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Violetta A. Avdeenko, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Marshal Zhukov st., 10; Kaluga region, Obninsk, 249031, Russia; e-mail: avdeenko.vita@yandex.ru

Дата поступления — 09.10.2023

Received — 09.10.2023

После доработки — 22.12.2023

Revised — 22.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак прямой кишки (РПК) занимает 6 место в структуре злокачественных новообразований в России, составляя 5,8% среди злокачественных новообразований у мужчин и 4,6% — у женщин. Распространенность этой формы заболевания в России в 2022 году составила 124,6 человек на 100000 населения [1]. При этом большая часть больных с впервые выявленной опухолью имеет III–IV стадию заболевания (51,6%).

Стандартом лечения больных местнораспространенными формами РПК является применение химиолучевой терапии (ХЛТ), либо интенсивных режимов лучевой терапии (ЛТ) с отсроченным хирургическим вмешательством [2]. Примерно у 10–25% из них в результате лечения отмечается полное исчезновение опухоли, особенно при использовании в интервале между завершением облучения и операцией консолидирующей химиотерапии [3–6]. Современные подходы к ведению пациентов с полным клиническим ответом (сCR) предполагают органосохраняющее лечение, под которым подразумевается либо динамическое наблюдение за пациентом, либо выполнение локального иссечения зоны рубца на месте ранее существовавшей опухоли [7–9].

Среди методов трансанального локального удаления опухоли прямой кишки наиболее распространенными являются трансанальное эндоскопическое микрохирургическое вмешательство (ТЭМ), трансанальные эндоскопические операции (ТЭО) и трансанальная малоинвазивная хирургия (TAMIS). Данные хирургические вмешательства позволяют выполнять полнослойное иссечение опухоли до окружающей мезоректальной клетчатки с последующим ушиванием дефекта. При этом наиболее стандартизированной хирургической техникой на сегодняшний день является ТЭМ. ТЭМ — наиболее эффективный хирургический метод при доброкачественных опухолях и раннем (cTis–T1sm1/sm2) РПК. Вместе с тем, у пациентов с местнораспространенными опухолями после ЛТ/ХЛТ вопрос о целесообразности применения ТЭМ остается дискуссионным. Особенно это касается случаев сCR. При почти полном клиническом ответе (pCR) эта опция может оказаться не только важной диагностической процедурой, но и радикальным хирургическим вмешательством [10], приводящим к излечению пациентов с сохранением естественного запирательного аппарата прямой кишки.

ЦЕЛЬ

Цель настоящего исследования — анализ результатов лечения больных РПК с хорошим ответом на ЛТ/

ХЛТ, которым были выполнены хирургические вмешательства в объеме ТЭМ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 2019 по 2023 гг. хирургические вмешательства в объеме ТЭМ после ЛТ/ХЛТ были выполнены 20 больным (15 мужчин/5 женщин) с аденокарциномой прямой кишки с сCR или pCR. Медиана возраста больных составила 61 (26–77) год. У 4 пациентов были клинически установлены новообразования I стадии, у 4 — II и у 12 — III стадии. У всех пациентов опухоли располагались в дистальных отделах прямой кишки, что предполагало выполнение либо брюшно-промежностной экстирпации, либо очень низкой передней резекции прямой кишки. У 17 (85,0%) пациентов был применен пролонгированный режим ЛТ в дозе 50 Гр (2 × 25) в сочетании с пероральным приемом капецитабина в дозе 825 мг/м² дважды в день. В последующем у 14 больных проводили консолидирующую химиотерапию в режиме FOLFOX6 (в 1 случае в количестве 2 циклов, в 12 — 4 и в еще одном — 6 циклов). Пролонгированный режим ЛТ в дозе 54 Гр в сочетании с пероральным приемом капецитабина был применен в 2 случаях (10,0%). У 1 (5,0%) пациентки применили интенсивное облучение в дозе 25 Гр (5 × 5) с 4 циклами консолидирующей химиотерапии в режиме FOLFOX6.

Расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли колебалось в диапазоне от 2 до 7 см (медиана — 4 см). Размер опухоли после проведенного лечения варьировал в пределах от 1,4 до 6,0 см в диаметре по данным МРТ-исследования (медиана — составила 2,5 см).

Медиана интервала между ЛТ и операцией составила 22 (12–78) недели. У 5 (25,0%) больных, включенных в исследование, был зарегистрирован сCR на проведенное неoadъювантное лечение. К сCR относили случаи, при которых по совокупности данных пальцевого исследования, магнитно-резонансной томографии органов малого таза (МРТ — TRG1,2) и эндоскопической картины (плоский белый рубец/телеангиэктазии) не было зарегистрировано признаков остаточной опухоли. В 15 случаях ТЭМ был выполнен пациентам с pCR, под которым понимали подозрение на наличие или минимальные признаки остаточной опухоли (МРТ — TRG2-3, эндоскопическое исследование — поверхностная язва, красный рубец, покрытый фибрином, минимальная остаточная опухолевая или аденоматозная ткань). Всем пациентам с pCR в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [2] было предварительно

Таблица 1. Соответствие клинического и патоморфологического стадирования больных
Table 1. Compliance of clinical and pathomorphological staging of patients

Клиническая категория	Посттерапевтическая категория							
	Патоморфологическая					Клиническая		
	ypT0/is	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	ycN0	ycN1	ycN2
cT2 (n = 8)	5	3	—	—	—			
cT3 (n = 10)	4	2	2	2	—			
cT4 (n = 2)	—	2	—	—	—			
cN0 (n = 8)						8	—	—
cN1 (n = 10)						9	1	—
cN2 (n = 2)						2	—	—
Итого	9	5	3	3	—	19	1	0

предложено выполнение тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), но ввиду выраженной сопутствующей патологии, старческого возраста или желания пациента сохранить орган, пациенты отказались от хирургического лечения в объеме резекции или экстирпации прямой кишки.

Методика выполнения ТЭМ подразумевала под собой маркировку слизистой на расстоянии 10 мм от края опухоли, с дальнейшим полностенным иссечением новообразования в пределах визуально неизменённой слизистой до параректальной клетчатки и ушиванием дефекта кишки в поперечном направлении. Для статистической обработки использовали коммерческие биомедицинские пакеты Prism 3.1 и IBM SPSS Statistics 23.0.0.0. Анализ выживаемости больных производили по методу Kaplan-Meier. Для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий. Оценку выживаемости проводили по 3-летним показателям. При расчете общей выживаемости «событием» считали смерть пациента. При расчете безрецидивной выживаемости «событием» считали местный рецидив, отдаленное метастазирование или смерть пациента от любой из причин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность хирургического вмешательства колебалась от 40 до 210 минут (медиана — 117 минут). Объем кровопотери не превышал 40 мл. Медиана длительности послеоперационного койко-дня составила 5 (3–25) дней.

Осложненное течение послеоперационного периода наблюдалось у 4 (20,0%) больных. Чаще всего отмечались осложнения I степени по классификации Clavien-Dindo, подразумевающие под собой любые отклонения от нормального послеоперационного периода, в том числе лихорадка или необходимость смены лекарственной терапии. Несостоятельность швов ушитого дефекта кишки была установлена у 3 (15,0%) пациентов и потребовала повторного хирургического вмешательства в одном случае — 5,0%

(Clavien-Dindo 3 степени), что сопоставимо с данными зарубежных работ, в частности с исследованием TAU-TEM [20]. Осложнения IV и V степени, такие как полиорганная недостаточность и смерть пациента, в исследовании отмечены не были.

При патоморфологическом исследовании из 5 пациентов с cCR категория опухоли ypT0 была установлена в 3 случаях (патоморфоз IV степени по Лавниковой Г.А., CAP — 0), в одном — ypT1sm1 и в еще одном — ypT3 категория. В группе с pCR категория ypT была представлена ypT0 — в 3 случаях, ypTis — в 3, ypT1sm1 — в 2, ypT1sm2 — в 2, ypT1sm3 — в 2, ypT2 — в 2, ypT3 — в 1 случае (Табл. 1).

Неблагоприятные факторы прогноза были выявлены у 7 (35%) пациентов: вовлечение ЦРГ — у 1 (5,0%) больного, T1sm3 при опухолях с инвазией в пределах подслизистого слоя — у 2 (10,0%) больных, инвазия в мышечный слой — у 2 (10,0%), в мезоректальную клетчатку — у 2 пациентов и еще в одном случае новообразование было представлено с инвазивным ростом муцинозной аденокарциномы. Всем пациентам были предложены завершающие ТМЭ. Однако всего завершающая тотальная ТМЭ была выполнена в 2 из 7 (28,6%) случаях — у одной пациентки были выявлены сразу два неблагоприятных фактора (инвазия опухоли в мезоректальную клетчатку и неблагоприятный гистологический тип опухоли), во втором случае — ypT3 категория опухоли. В остальных клинических ситуациях, ввиду отказа пациентов от завершающей ТМЭ, проводилось активное динамическое наблюдение. Ни в одном случае местного рецидива опухоли при динамическом наблюдении выявлено не было.

При медиане наблюдения 31,5 (3–54) месяцев отдаленные метастазы были диагностированы в 2 (10,0%) случаях. Местный рецидив на сроке 12,3 месяцев был выявлен в одном случае (5,0%) у пациента с ypT0 (cT2) категорией опухоли в сочетании с односторонним метастатическим поражением паховых лимфатических узлов (расценено как отдаленное метастазирование). Пациенту была выполнена лапароскопическая брюшно-промежностная экстирпация

прямой кишки с паховой лимфаденэктомией R0. Ни в одном случае у пациентов с показаниями к завершающей ТМЭ и местного прогрессирования отмечено не было. Двое пациентов умерли в процессе наблюдения: в одном случае на сроке 31,4 месяца от отдаленного метастазирования, в другом — на сроке 31,5 месяцев от конкурирующего заболевания.

Кумулятивная трехлетняя частота местных рецидивов составила $6,2 \pm 6,1\%$. Общая и безрецидивная трехлетняя выживаемость составили, соответственно, $83,3 \pm 10,8\%$ и $80,4 \pm 10,4\%$, а выживаемость без стомы — $92,9 \pm 6,9\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Локальное иссечение опухоли после ЛТ/ХЛТ является дискуссионным вопросом, на который пока нет однозначного ответа. При этом ряд авторов в рамках проспективных исследований продолжают применять этот метод у пациентов с cCR или pCR [11–16], тогда как значительное число исследователей считают это нецелесообразным [17–19]. Любая тотальная биопсия зоны опухолевого рубца или остаточной опухоли (ТЭМ, ТЭО, TAMIS, трансанальное полностенное удаление) предполагает полностенное иссечение участка ткани кишки с последующим ушиванием дефекта. Несмотря на малоинвазивность этого хирургического вмешательства, частота послеоперационных осложнений составляет около 20%, из которых осложнения ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo — 8–10% [12,20,21]. Многие авторы отмечают неблагоприятный функциональный результат локальных методов иссечения опухоли в сравнении с неоперированными пациентами [8,18]. Кроме того, фиброзные и рубцовые изменения в окружающей клетчатке затрудняют последующее выявление повторного роста опухоли [5,18]. В случае, если требуется завершающая ТМЭ при выявлении неблагоприятных факторов прогноза ($\geq$ ypT2, N+, вовлечение ЦГР, перинеуральная или сосудистая инвазия, депозиты опухоли) или спасительная ТМЭ при выявлении рецидива, хирургические вмешательства, как правило, носят обструктивный характер и сопровождаются большим числом послеоперационных осложнений по сравнению с ТЭМ по поводу повторного роста опухоли на фоне активного динамического наблюдения за пациентами с cCR [19]. Более половины пациентов после ТЭМ при выявлении у них неблагоприятных факторов прогноза в принципе отказываются от выполнения завершающей ТМЭ с высоким риском повторного роста опухоли [12,22].

Следует сказать, что в настоящее время большинство исследователей считают нецелесообразным

выполнение ТЭМ у пациентов с зарегистрированным cCR. Однако важно понимать, что же такое cCR. В настоящее время cCR определяется по совокупности результатов трех клинических исследований, ректального пальцевого, эндоскопического и МРТ с использованием режима диффузионно-взвешенных изображений. Ректальное пальцевое исследование, несмотря на свою простоту, является, по-видимому, ключевым методом диагностики. Если при пальпации зоны ранее существовавшей опухоли определяются изъязвление, шероховатость, неровность стенки или остаточная опухоль, это является основанием к тому, чтобы, как минимум, усомниться в cCR. Эндоскопический метод, по данным многих исследователей, является более важным в оценке внутрипросветного компонента опухоли, т.к. МРТ не позволяет дифференцировать незначительные изменения слизистой оболочки, такие как поверхностная язва, остаточная аденоматозная или даже опухолевая ткань [5,11,23,24]. Колоноскопия с фотофиксацией (для последующего сравнения в случае принятия решения о наблюдении за пациентом) сегодня является наиболее значимым методом диагностики cCR. Вместе с тем, МРТ с использованием современных режимов предоставляет дополнительную информацию о состоянии стенки кишки, региональных лимфатических узлов. Говорить о cCR можно только в тех случаях, когда нет признаков остаточной опухоли в стенке кишки, и отсутствуют данные о поражении лимфатических узлов мезоректума [25]. В последние годы в оценку МРТ внесены изменения, согласно которым к случаям cCR относят mrTRG1 и только те варианты mrTRG2, при которых определяется симптом «расщепленного рубца». Характерными признаками последнего является, помимо тонкого рубца по внутреннему контуру, наличие фиброзного рубца различной толщины по наружному контуру [26].

Проблема cCR заключается в том, что почти у половины пациентов с cCR при исследовании удаленного препарата выявляется остаточная опухоль [27]. В нашем исследовании у 2 из 5 пациентов с cCR была остаточная опухоль по данным патоморфологического исследования. Причиной этого является феномен фрагментации опухоли вследствие ЛТ, при котором некроз опухоли и ее сокращение происходит не от периферии к центру или от мезоректума к слизистой оболочке, а повсеместно в опухоли, приводя к образованию мелких скоплений опухолевых клеток в разных частях ложа опухоли [23,27,28]. Фрагментация опухоли встречается в 40–80% случаев и является основной причиной местных рецидивов после ТЭМ при полном патоморфологическом ответе [23,27,28]. Однако, несмотря на высокую частоту повторного роста опухоли после ТЭМ (22–25%), более чем у 90%

больных удается выполнить радикальную ТМЭ, и выживаемость их сравнима с выживаемостью после обычного хирургического вмешательства [3,4,29]. При этом частота сохранения прямой кишки как органа и выживаемость без стомы достигают 85–90% [29]. Следует отметить, что в нашей работе показатель кумулятивной трехлетней выживаемости без стомы составил $92,9 \pm 6,9\%$, что в целом соответствует данным других исследований.

Количество наблюдений в нашей работе представляется небольшим в сравнении с данными метаанализов и многоцентровых исследований — всего 20 пациентов. У большей части пациентов применяли пролонгированный режим ХЛТ в сочетании с консолидирующей химиотерапией, интенсивное облучение в сочетании с консолидирующей химиотерапией было проведено 1 пациентке. Только в 4 случаях из 20 проводили ЛТ/ХЛТ без консолидации. Следует сказать, что в настоящее время не вызывает сомнений, что консолидирующая химиотерапия эффективнее по сравнению с индукционной по частоте полных ответов, что особенно важно для пациентов с дистальными опухолями прямой кишки [6,10]. Именно в этих случаях применение органосохраняющих методов лечения особенно оправдано, так как позволяет избежать пожизненной колостомы.

Ряд исследователей в своих работах отмечали недопустимо высокую частоту послеоперационных осложнений у больных после ХЛТ с последующей ТЭМ. Так, Perez R. и соавт. [30] отметили осложнения у 56% из 23 пациентов, при этом у 30% осложнения потребовали повторных госпитализаций. Однако эти данные не согласуются с нашими результатами: мы отметили осложнения у 20% пациентов, при этом осложнения 3 степени — только у 5%, ни в одном случае они не привели к повторной госпитализации пациентов. Результаты крупных популяционных и многоцентровых исследований, в которых применяли ТЭМ, показывают, что непосредственные результаты данной методики в значительной степени зависят от стандартизации и опыта хирурга [12,20,21]. Кроме того, частота осложнений прямопропорционально зависит от глубины резекции мезоректальной клетчатки [20]. Общая частота послеоперационных осложнений при отработанной технике хирургических вмешательств без резекции мезоректума составляет около 20%, а осложнения ≥ 3 степени по Clavien-Dindo не превышает 10% [12,20,21].

Примерно у каждого третьего пациента после ТЭМ при патоморфологическом исследовании выявляются факторы неблагоприятного прогноза, требующие выполнения завершающей ТМЭ [18,20,22,29,31]. При этом пропорция больных, которым выполняются завершающие операции, составляет не более

половины от тех, кому они показаны [12,20,22]. Так, после патоморфологической оценки препаратов у пациентов, включенных в многоцентровое французское исследование группы GRECCAR [17], показания к завершающей ТМЭ имели 42% больных (108/257), но она была выполнена лишь в 42 случаях (38,8%).

В нашей работе факторы неблагоприятного прогноза были выявлены у 7 (35,0%) больных, а завершающие ТМЭ выполнены лишь в 2 (28,6%) случаях. У остальных 5 пациентов с показаниями к завершающей ТМЭ в 2 (10,0%) случаях имелась урТ1sm3, в 2 (10,0%) — урТ2 категория опухоли и еще у 1 (5,0%) пациента с урТis — положительная циркулярная граница резекции. Следует сказать, что ни у одного из 5 пациентов с неблагоприятными факторами прогноза, отказавшихся от повторной операции, при медиане наблюдения 31,5 месяцев не возникли местные рецидивы. Сравнивая данные настоящего исследования с результатами лечения больных РПК без предшествующего облучения, следует отметить, что у всех 5 пациентов с рТ2 категорией, возникли местные рецидивы [32]. Таким образом, рТ2 после ТЭМ и урТ2 после ЛТ/ХЛТ и ТЭМ — это не одно и то же, и риски местного рецидива у пациентов с урТ2 значительно меньше.

В литературе мало данных о частоте местных рецидивов у пациентов, отказавшихся от завершающей ТМЭ. В основном, речь идет о ретроспективных исследованиях с малым количеством наблюдений. В систематическом обзоре Hallam S. и соавт. [21] частота местных рецидивов у пациентов урТ2 категорией, отказавшихся от завершающей ТМЭ, составила 23,6% [95% ДИ 13,0–36,1%]. При урТ1 категории данный показатель составил 12,1% [95% ДИ 6,3–19,4%], а при урТ3 — 59,6% [95% ДИ 32,6–83,8%], различия статистически значимые ($p < 0,001$). В другом исследовании Geubels B.M. и соавт. [12] частота местных рецидивов у пациентов после локального иссечения опухоли составила 22%, всем пациентам была выполнена завершающая ТМЭ.

Отдаленные метастазы у пациентов с хорошим ответом на ЛТ/ХЛТ, которым выполняют локальное иссечение опухоли, в целом отмечаются относительно редко и чаще встречаются у пациентов с местным рецидивом [15,18]. В нашем исследовании только у 1 (5%) из 20 пациентов были отмечены отдаленные метастазы в сочетании с местным рецидивом. В работе Peltrini [33] достоверных различий между урТ0-Tis-T1 и урТ2 в части отдаленного метастазирования получено не было — 1,7% и 4,3%, соответственно, ($p = 0,66$). При этом наличие урТ2 категории опухоли также достоверно не влияло на число местных рецидивов — 3,4% и 8,7%, соответственно, ($p = 0,30$). Но и в том, и в другом случае видна тенденция к более

неблагоприятным отдаленным результатам при наличии урТ2 категории опухоли.

В рандомизированном исследовании GRECCAR2 у больных с сТ2-3N0-1 опухолями и хорошим ответом на ХЛТ 81 пациенту были выполнены ТЭМ. При этом у 44 (54%) были выявлены стадии урТ0-1. Местные рецидивы установлены у 9% и отдаленные метастазы у 14%, а 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 82% и 70%, соответственно. Завершающие ТМЭ были выполнены 27 пациентам с урТ2-3 категорией опухоли. Однако авторы отмечают, что, учитывая небольшой размер остаточной опухоли у пациентов с категорией опухоли урТ2, завершающая ТМЭ у них может быть неоправданной.

Безрецидивная трехлетняя выживаемость в нашем исследовании составила $80,4 \pm 10,4\%$, что, в целом, соответствует данным литературы (75,0–86,9%) [12–16]. При этом показатель общей трехлетней выживаемости представляется относительно невысоким — $83,3 \pm 10,8\%$ ввиду смерти пациентов от конкурирующих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует сказать, что наш опыт применения ТЭМ у больных РПК после ЛТ/ХЛТ показал, что данный метод можно считать эффективным и безопасным. Выживаемость без стомы составила 92,9%, что, на наш взгляд, является хорошим результатом. У пациентов с сCR локальное иссечение опухоли с целью подтверждения полного ответа нецелесообразно, несет в себе лишний риск послеоперационных осложнений, возможных функциональных нарушений. Возможность и целесообразность применения тактики активного динамического наблюдения за пациентами с сCR в настоящее время подтверждена многочисленными исследованиями и метаанализами и закреплена российскими клиническими рекомендациями при РПК.

Вместе с тем, тактика лечения пациентов с пCR в настоящее время окончательно не определена. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, при отсутствии сCR показано выполнение ТМЭ. У пациентов с низкими опухолями во многих случаях это означает выполнение калечащих хирургических вмешательств. Концепция динамического наблюдения за этими пациентами, применяемая в ряде исследований за рубежом, является спорной и не имеет достаточного подтверждения в рамках рандомизированных клинических исследований. Наш опыт выполнения ТЭМ у пациентов с пCR после ХЛТ в качестве расширенной биопсии зоны ранее располагавшейся опухоли показывает, что применение данного метода

возможно и безопасно. Применение его ограничено узкой категорией пациентов — пожилых, ослабленных, с выраженной сопутствующей патологией или в случаях категорического отказа от радикального хирургического вмешательства. У данных пациентов ТЭМ не только позволяет определить патоморфологический характер остаточных изменений стенки кишки и тактику лечения, но и может стать радикальным хирургическим вмешательством с относительно невысоким риском местного рецидива.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Невольских А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.*

Сбор и обработка материалов: *Бродский А.Р., Авдеенко В.А., Михалева Ю.Ю., Почуев Т.П.*

Статистическая обработка: *Авдеенко В.А., Невольских А.А.*

Написание текста: *Невольских А.А., Авдеенко В.А., Михалева Ю.Ю.*

Редактирование: *Бродский А.Р., Почуев Т.П., Березовская Т.П., Зибиров Р.Ф., Мялина С.А., Орехов И.А., Петров Л.О.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Aleksey A. Nevolskikh, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin*

Collection and processing of the material: *Alexander R. Brodskiy, Violetta A. Avdeenko, Yulia Yu. Mihaleva, Taras P. Pochuev*

Statistical processing: *Violetta A. Avdeenko, Aleksey A. Nevolskikh*

Writing of the text: *Aleksey A. Nevolskikh, Violetta A. Avdeenko, Yulia Yu. Mihaleva*

Editing: *Alexander R. Brodskiy, Taras P. Pochuev, Tatiana P. Berezovskaya, Ruslan F. Zibirov, Sofia A. Myalina, Ivan A. Orekhov, Leonid O. Petrov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Невольских Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; SPIN-код: 3787-6139; ORCID: 0000-0001-5961-2958

Бродский Александр Рутеньевич — кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; ORCID: 0000-0002-4709-1726

Авдеенко Виолетта Андреевна — клинический ординатор МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; ORCID: 0000-0002-2678-016X

Почуев Тарас Петрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; SPIN-код: 1858-0968; ORCID: 0000-0002-9243-6519

Михалёва Юлия Юрьевна — врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; ORCID: 0000-0002-9449-2135

Березовская Татьяна Павловна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; SPIN-код: 5837-3465; ORCID: 0000-0002-3549-4499

Зибиров Руслан Фяритович — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; SPIN-код: 6704-9766; ORCID: 0000-0001-5252-0436.

Мялина София Анатольевна — младший научный сотрудник, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; ORCID: 0000-0002-4524-0839

Орехов Иван Анатольевич — врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Петров Леонид Олегович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого

и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; SPIN-код: 4559-3613

Иванов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко медицинского института РУДН, Москва; SPIN-код: 4264-5167; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАО, член Президиума РАН, член Президиума РАО Заслуженный врач России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко медицинского института РУДН; ORCID: 0000-0001-8784-8415

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Aleksey A. Nevolskikh — 0000-0001-5961-2958

Alexander R. Brodskiy — 0000-0002-4709-1726

Violetta A. Avdeenko — 0000-0002-2678-016X

Taras P. Pochuev — 0000-0002-9243-6519

Yulia Yu. Mihaleva — 0000-0002-9449-2135

Tatiana P. Berezovskaya — 0000-0002-3549-4499

Ruslan F. Zibirov — 0000-0001-5252-0436

Sofia A. Myalina — 0000-0002-4524-0839

Ivan A. Orekhov

Leonid O. Petrov — SPIN code: 4559-3613

Sergey A. Ivanov — 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin — 0000-0001-8784-8415

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. ISBN 978-5-85502-283-4 / Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care to the population of Russia in 2022. M.: 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. (in Russ.). ISBN 978-5-85502-283-4.

2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак прямой кишки. [Электронный ресурс]. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2. / Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Rectal cancer. [Electronic resource]. Rubricator of clinical recommendations. (in Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2.

3. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, et al. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *A Systematic Review and Pooled Analysis. Ann Surg.* 2018

Dec;268(6):955–967. doi: 10.1097/SLA.0000000000002761

4. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. IWWO Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWO): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018 Jun 23;391(10139):2537–2545. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X

5. Cerdan-Santacruz C, Vailati BB, Juliao GPS, et al. Watch and wait: Why, to whom and how. *Surgical Oncology.* 2022 43:101774. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101774

6. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022 Jan 1;8(1):e215445. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5445

7. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Nov;16(15):1537–1546. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6

8. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, et al. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg.* 2019 Jan 1;154(1):47–54. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752
9. Bach SP, Gilbert A, Brock K, et al. Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb;6(2):92–105. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30333-2
10. 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 Aug 10;40(23):2546–2556. doi: 10.1200/JCO.22.00032
11. Temmink SJD, Peeters KC, Bahadoer RR, et al. International Watch & Wait Database (IWWD) Consortium. Watch and wait after neoadjuvant treatment in rectal cancer: comparison of outcomes in patients with and without a complete response at first reassessment in the International Watch & Wait Database (IWWD). *Br J Surg.* 2023 May 16;110(6):676–684. doi: 10.1093/bjs/znad051
12. Geubels BM, Meyer VM, van Westreenen HL, et al. On Behalf Of The Dutch Watch And Wait Consortium. Role of Local Excision for Suspected Regrowth in a Watch and Wait Strategy for Rectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Jun 23;14(13):3071. doi: 10.3390/cancers14133071
13. Lynn PB, Van der Valk MJM, Claassen YHM, et al. Chemoradiation and Local Excision Versus Total Mesorectal Excision for T2N0 Rectal Cancer: Comparison of Short- and Long-Term Outcomes From 2 Prospective Studies. *Ann Surg.* 2023 Jan 1;277(1):e96–e102. doi: 10.1097/SLA.0000000000005052
14. González JEB, Lavernia HC, Fraga JGP, et al. Long-term outcomes of transanal endoscopic microsurgery for clinical complete response after neoadjuvant treatment in T2-3 rectal cancer. *Surg Endosc.* 2022 May;36(5):2906–2913. doi: 10.1007/s00464-021-08583-y
15. Bushati M, Pucciarelli S, Gennaro N, et al. Local excision in rectal cancer patients with major or complete clinical response after neoadjuvant therapy: a case-matched study. *Int J Colorectal Dis.* 2019 Dec;34(12):2129–2136. doi: 10.1007/s00384-019-03420-0
16. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Nov;16(15):1537–1546. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6
17. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jul 29;390(10093):469–479. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5
18. Jones H, Al-Najami I, Cunningham C. Quality of life after rectal-preserving treatment of rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Nov;46(11):2050–2056. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.018
19. Aref A, Abdalla A, Drelichman ER. The Role of Local Excision after Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Different Perspective. *Clin Colon Rectal Surg.* 2022 Nov 29;36(4):290–294. doi: 10.1055/s-0042-1758808
20. Serra-Aracil X, Pericay C, Badia-Closa J, et al. Short-term outcomes of chemoradiotherapy and local excision versus total mesorectal excision in T2-T3ab,N0,M0 rectal cancer: a multicenter randomised, controlled, phase III trial (the TAU-TEM study). *Ann Oncol.* 2023 Jan;34(1):78–90. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.160
21. Hallam S, Messenger DE, Thomas MG. A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit? *Dis Colon Rectum.* 2016 Oct;59(10):984–97. doi: 10.1097/DCR.0000000000000613
22. van Groningen JT, van Hagen P, Tollenaar RA, et al. Dutch Colorectal Audit. Evaluation of a Completion Total Mesorectal Excision in Patients After Local Excision of Rectal Cancer: A Word of Caution. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul;16(7):822–828. doi: 10.6004/jnccn.2018.7026
23. Park SH, Cho SH, Choi SH, et al. MRI Assessment of Complete Response to Preoperative Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer: 2020 Guide for Practice from the Korean Society of Abdominal Radiology. *Korean J Radiol.* 2020;21(7):812–828. doi: 10.3348/kjr.2020.0483
24. Felder SI, Patil S, Kennedy E, et al. Endoscopic Feature and Response Reproducibility in Tumor Assessment after Neoadjuvant Therapy for Rectal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2021 28;5205–5223. doi: 10.1245/s10434-021-09827-w
25. Ko HM, Choi YH, Lee JE, et al. Combination Assessment of Clinical Complete Response of Patients With Rectal Cancer Following Chemoradiotherapy With Endoscopy and Magnetic Resonance Imaging. *Ann Coloproctol.* 2019 Aug;35(4):202–208. doi: 10.3393/ac.2018.10.15
26. Santiago I, Barata M, Figueiredo N, et al. The split scar sign as an indicator of sustained complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):224–238. doi: 10.1007/s00330-019-06348-9
27. Nagtegaal ID, Glynne-Jones R. How to measure tumour response in rectal cancer? An explanation of discrepancies and suggestions for improvement. *Cancer Treat Rev.* 2020 Mar;84:101964. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101964
28. Smith FM, Ahad A, Perez RO, et al. Local Excision Techniques for Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: What Are We Doing? *Dis Colon Rectum.* 2017 Feb;60(2):228–239. doi: 10.1097/DCR.0000000000000749
29. Bao QR, Ferrari S, Capelli G, et al. Rectal Sparing Approaches after Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Local Excision and Watch and Wait. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 11;15(2):465. doi: 10.3390/cancers15020465
30. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission rates. *Dis Colon Rectum.* 2011 54:545–551. doi: 10.1007/DCR.0b013e3182083b84
31. Calmels M, Labiad C, Lelong B, et al. Local excision after neoadjuvant chemoradiotherapy for mid and low rectal cancer: a multicentric French study from the GRECCAR group. *Colorectal Dis.* 2023 Sep 7. doi: 10.1111/codi.16742
32. Авдеенко В.А., Невольских А.А., Бродский А.Р., и соав. Трансанальная эндоскопическая микрохирургия в лечении больных с доброкачественными новообразованиями и ранним раком прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(6):13–22. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-13-22 / Avdeenko V.A., Nevolskikh A.A., Brodsky A.R., et al. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of patients with benign neoplasms and early rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2021;20(6):13–22. (in Russ.). doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-13-22
33. Peltrini R., Imperatore N., Di Nuzzo M.M. et al. Towards personalized treatment of T2N0 rectal cancer: A systematic review of long-term oncological outcomes of neoadjuvant therapy followed by local excision. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;37(8):1426–1433. doi: 10.1111/jgh.15898

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-91-99>



ICG-ангиография в оценке качества формирования полнослойного прямокишечного лоскута при оперативном лечении сложных прямокишечных свищей

Хитарьян А.Г.^{1,2}, Адизов С.А.¹, Алибеков А.З.^{1,2}, Кисляков В.Н.¹,
Орехов А.А.^{1,2}, Хитарьян В.А.², Оплимах К.С.², Головина А.А.^{1,2}

¹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» (ул. Варфоломеева, д. 92 А, г. Ростов-на-Дону, 344011, Россия)

²ФГБУОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Нахичеванский пер., д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ: оценка целесообразности использования ICG-ангиографии для формирования полнослойного лоскута при лечении сложных прямокишечных свищей.
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: было выполнено проспективное когортное исследование, основанное на изучении интраоперационной ICG-ангиографии и ее видеозаписей при лечении сложных прямокишечных свищей с низведением полнослойного лоскута прямой кишки. В исследование были включены 9 пациентов: 6 (66,7%) мужчин и 3 (33,3%) женщины.
РЕЗУЛЬТАТЫ: благодаря проведению интраоперационной ICG-ангиографии было выявлено 3 типа ангиоархитектоники прямой кишки: с 3-мя, 4-мя и 5-ю дистальными ветвями прямокишечных артерий, соответственно. Последующая детальная хронометрия видеозаписей показала, что время наступления артериальной фазы не имело значимой разницы независимо от ширины формируемого лоскута. Однако были выявлены следующие изменения в венозном оттоке: при ширине полнослойного лоскута в 1/3 окружности прямой кишки наблюдалось незначительное удлинение венозного оттока, выражающееся в удлинении среднего времени наступления фазы максимальной флуоресценции до 61,5 сек. по сравнению с интактной кишкой (58,2 сек.), а при ширине лоскута в 1/4 окружности — в достоверном ($p < 0,05$) удлинении среднего времени наступления фазы максимальной флуоресценции до 77,6 сек., то есть в 1,26 раза по сравнению с таковым показателем у пациентов с шириной формируемого лоскута в 1/3 окружности прямой кишки.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: при лечении сложных прямокишечных свищей с низведением полнослойного лоскута ICG-ангиография позволяет в интраоперационных условиях визуализировать сосуды прямой кишки, что способствует выбору границ формирования полнослойного лоскута, а также позволяет оценить кровоснабжение лоскута.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прямокишечный свищ, ICG-ангиография, ангиоархитектоника прямой кишки

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хитарьян А.Г., Адизов С.А., Алибеков А.З., Кисляков В.Н., Орехов А.А., Хитарьян В.А., Оплимах К.С. ICG-ангиография в оценке качества формирования полнослойного прямокишечного лоскута при оперативном лечении сложных прямокишечных свищей. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 91–99. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-91-99>

ICG-angiography for rectal advancement flap in patients with anal fistulas

Aleksandr G. Khitaryan^{1,2}, Suleiman A. Adizov¹, Albert Z. Alibekov^{1,2},
Vasiliy N. Kislyakov¹, Aleksey A. Orekhov^{1,2}, Vera A. Khitaryan²,
Kseniya S. Oplimakh², Anastasia A. Golovina^{1,2}

¹Private healthcare institution «Clinical Hospital «Russian Railway-Medicine» (Varfolomeeva st., 92A, Rostov-on-Don, 344011, Russia)

²Rostov State Medical University (Nakhichevansky per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

ABSTRACT AIM: to evaluate ICG-angiography for the fistula advancement flap.

PATIENTS AND METHODS: a prospective cohort study included 9 patients (6 males) with trans- and extrasphincteric anal fistulas. All patients underwent surgery with advancement flap and intraoperative ICG-angiography with video recordings.

RESULTS: three types of rectal vascular network were identified, distributed by 3, 4 and 5 distal branches of the rectal arteries. Detailed chronometry showed that the time of onset of the arterial phase did not differ significantly, regardless of the advancement flap's width. However, the following changes in the venous outflow were identified: at full-thickness flap's width of 1/3 of the rectal circumference, a slight lengthening of the venous outflow was detected (increase of the average time for onset of the maximum fluorescence phase to 61.5 vs the unaffected rectum (58.2 sec.)). At full-thickness flap's width of 1/4 of the rectal circumference — significant ($p < 0.05$) increase of the mean time for onset of the maximal fluorescence phase to 77.6 sec., that is, in 1.26 times compared to patients with flap's width of 1/3 of the rectal circumference.

CONCLUSION: ICG-angiography visualize the vessels of the rectum intraoperatively, and it helps to find optimal margins of advancement flap.

KEYWORDS: pararectal fistula, ICG-angiography, rectum's angioarchitectonics

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare no conflicts of interest

FOR CITATION: Khitaryan A.G., Adizov S.A., Alibekov A.Z., Kislyakov V.N., Orekhov A.A., Khitaryan V.A., Oplimakh K.S., Golovina A.A. ICG-angiography for rectal advancement flap in patients with anal fistulas. *Koloproktologia*. 2024;23(1):91–99. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-91-99>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Адизов С.А., ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», ул. Варфоломеева, д. 92 А, Ростов-на-Дону, 344011, Россия; e-mail: suliman_adizov@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Adizov S.A., Clinical hospital «RZD-Medicine», Varfolomeeva st., 92A, Rostov-on-Don, 344011, Russia; e-mail: suliman_adizov@mail.ru

Дата поступления — 13.11.2023

Received — 13.11.2023

После доработки — 19.12.2023

Revised — 19.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

В практической колопроктологии одним из наиболее часто встречающихся патологических состояний являются свищи прямой кишки, распространенность которых составляет около 10–12 случаев на 100 тыс. человек и до 30–45% в общей структуре колопроктологических заболеваний [1,2]. В большинстве случаев свищи формируются как исход острого парапроктита у пациентов трудоспособного возраста (до 50 лет), чаще — у мужчин, что обуславливает высокую социальную значимость данной нозологической единицы [3].

Что касается хирургического лечения, то, несмотря на активное использование современных сфинктеросохраняющих вмешательств (лигирование свища в межсфинктерном пространстве (*LIFT*), лазерная облитерация свища (*FiLaC*), видеоассистированное лечение прямокишечных свищей с использованием фистулоскопа (*VAAFT*) и др., эффективность таких малоинвазивных методик остается дискуссионной. Так, например, при выполнении *LIFT*-методики процент успешных вмешательств составляет 40–80%, а развитие анальной инконтиненции наблюдается в 1,5–6% случаев [4–6]. «Хирургический успех» использования *FiLaC*-техники, в том числе у пациентов с рецидивами свищей, составляет 69,7%, а средне-взвешенная частота анальной инконтиненции — 1% [7]. По данным другого метаанализа, частота

эффективного применения данной методики достигает только 63% [8].

Наиболее изученным подходом к хирургическому лечению сложных транс- и экстрасфинктерных свищей остается иссечение свища прямой кишки с низведением полнослойного лоскута прямой кишки. Такая методика обеспечивает долгосрочное закрытие свища — до 87% случаев, сопровождается частотой анальной инконтиненции в пределах 7–20,4%, а риска рецидива — до 7,4% [4,5,9]. При выполнении подобных операций, безусловно, ключевыми этапами являются технология формирования лоскута с адекватным кровоснабжением и проведения пластики без натяжения тканей.

Современным методом оценки перфузии тканей и ангиоархитектоники является интраоперационная флуоресцентная ангиография индоцианином зеленым (ИЦЗ) (*Indocyanine Green*) — ICG-ангиография. ИЦЗ представляет собой трикарбоцианиновое соединение, растворимое в воде, быстро и активно связывающееся с белками плазмы и имеющее благоприятный профиль безопасности, что делает его перспективным для использования в ангиографии [10–12]. Данный флуоресцентный препарат уже успешно используется в колоректальной хирургии, хирургии верхних отделов ЖКТ, трансплантологии, онкологии, и рассматривается как основной ориентир в обеспечении безопасности данных вмешательств [13,14]. Однако научные работы по использованию

интраоперационной ICG-ангиографии для оценки кровоснабжения полнослойного лоскута прямой кишки при лечении сложных свищей в мировой литературе единичны. В частности, по данным PubMed, опубликована лишь 1 статья (Primo-Romaguera V. et al, 2023), в которой описан единичный случай использования ICG-ангиографии при пластике полнослойным лоскутом [15].

ЦЕЛЬ

В совокупности, это и обусловило актуальность настоящего исследования, целью которого явилась оценка целесообразности использования ICG-ангиографии для формирования полнослойного лоскута при лечении сложных прямокишечных свищей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было выполнено проспективное когортное исследование, основанное на изучении интраоперационной ICG-ангиографии и ее видеозаписей при лечении сложных прямокишечных свищей с низведением полнослойного лоскута прямой кишки. В исследование были включены 9 пациентов. Из них 6 (66,7%) мужчин и 3 (33,3%) женщины. Возраст пациентов составил от 21 до 69 лет.

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом, все пациенты подписали согласие на проведение операции в условиях интраоперационной ангиографии с использованием внутривенного флуоресцентного красителя — ИЦЗ (ICG-ангиографии).

Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки различной сложности, криптогландулярного происхождения, ранее не оперированные, согласие пациентов на проведение интраоперационной ICG-ангиографии.

Критерии исключения: постлучевые, врожденные свищи, свищи при опухолевых заболеваниях, свищи туберкулезной и актиномикотической этиологии, свищи в виде перианальных проявлений при болезни Крона и язвенного колита, а также оперативные вмешательства на толстой кишке в анамнезе.

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В дооперационном периоде все больные прошли обследование в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению свищей прямой кишки [16], включающее в себя клинический осмотр и опрос, стандартную лабораторную диагностику,

а также аноскопию, видеоколоноскопию, УЗИ, МРТ малого таза, фистулографию.

Все операции выполнялись с помощью оборудования Karl Storz IMAGE1 S™ H3-LINK (TC 300) + CONNECT™ (TC 200) (Германия) под общим обезболиванием в положении пациента для литотомии, с использованием стандартного набора хирургических инструментов, применяемых при выполнении промежностных операций. Для прокрашивания свищевого хода использовался раствор метиленового синего, который непосредственно перед введением разводился в соотношении 1:1 с 3% раствором перекиси водорода. Первым этапом после установки клювовидного аноскопа диаметром 23 мм с поперечным вырезом на 1/2 окружности проводилось прокрашивание свищевого хода с определением внутреннего свищевого отверстия, затем в периферическую вену вводился ИЦЗ в дозе 0,25 мг/кг с целью изучения ангиоархитектоники прямой кишки и выбора границ формируемого лоскута. После введения ИЦЗ в периферическую вену первоначально наступает артериальная фаза, а ее



Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

окончание сопровождалось началом венозной фазы и, соответственно, окрашиванием вен и максимальной флюоресценцией (Рис. 2–4).

Учитывая количество и расположение дистальных ветвей прямокишечных артерий, отмечались границы «выкраивания» лоскута таким образом, чтобы у пациентов с 3-мя дистальными ветвями прямокишечных артерий в центре лоскута находился один сосуд, а у пациентов с 4 и 5 ветвями в тканях формируемого лоскута находились два близлежащих сосуда по периферии. Следующим этапом эллипсоидным разрезом иссекалось наружное отверстие свищевого хода до внутрисфинктерной части свищевого хода с последующей его облитерацией методом *FiLaC*, либо прошиванием внутреннего свищевого отверстия. Формирование лоскута начиналось с разреза в перианальной области и одной из боковых сторон так, чтобы ширина и высота лоскута составляла $1/3$ окружности прямой кишки с использованием острой препаровки и биполярной коагуляции с визуализацией и сохранением внутреннего анального сфинктера. Дистальная часть лоскута формировалась путем проведения перианального разреза. Для оценки кровоснабжения лоскута в зависимости от его ширины проводилось повторное введение ИЦЗ в дозе 0,25 мг/кг с ICG-ангиографией с последующей видеофиксацией для проведения хронометрии в условиях смоделированного бокового циркуляторного ареста, созданного наложением зажима Сатинского с контрлатеральной выделенной стороны лоскута. Боковой циркуляторный арест проводился следующим образом: у 3-х пациентов 1 группы, а также у пациентов 2 и 3 групп размер лоскута составлял $1/3$ окружности прямой кишки, а у остальных 3-х пациентов размер лоскута соответствовал $1/4$ окружности прямой кишки (Рис. 5–8).

После повторной ICG-ангиографии у всех пациентов формировался контрлатеральный край лоскута с дальнейшим низведением полнослойного лоскута с его фиксацией с использованием шовного материала Викрил 2/0.

Во время ретроспективного анализа с хронометрией видеозаписей оценивалась ангиоархитектоника прямой кишки и выделенного полнослойного лоскута прямой кишки, вычислялись интервалы между внутривенным введением ИЦЗ, началом артериальной фазы, характеризующей интенсивность артериального кровотока, и далее — венозной фазы, которая сопровождается максимальной флюоресценцией, то есть время достижения полной перфузии стенки прямой, что характеризует венозный отток.

Интраоперационных осложнений не наблюдалось. Для анализа ближайших и отдаленных результатов больные осматривались ежедневно во

время нахождения в стационаре, затем каждую неделю на протяжении 3-х последующих недель.

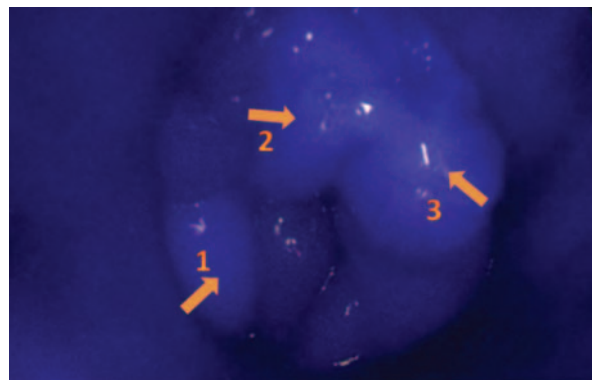


Рисунок 2. ICG-ангиоархитектоника прямой кишки с 3 дистальными ветвями прямокишечных артерий

Figure 2. Rectal vascular network with 3 distal branches of the rectal arteries (using ICG-angiography)

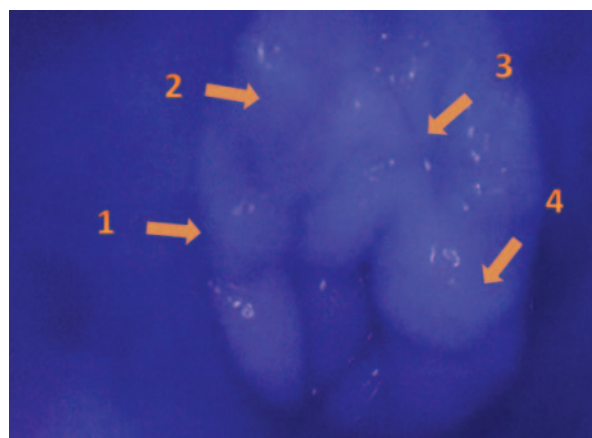


Рисунок 3. ICG-ангиоархитектоника прямой кишки с 4 дистальными ветвями прямокишечных артерий

Figure 3. Rectal vascular network with 4 distal branches of the rectal arteries (using ICG-angiography)

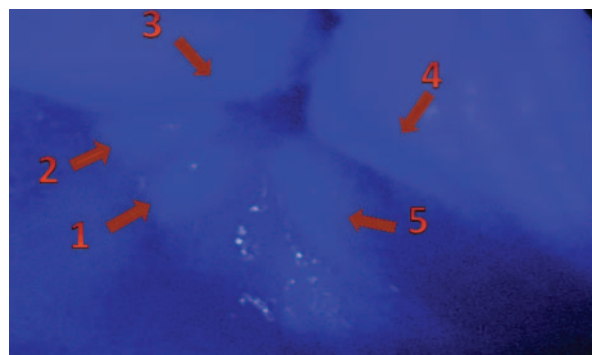


Рисунок 4. ICG-ангиоархитектоника прямой кишки с 5 дистальными ветвями прямокишечных артерий

Figure 4. Rectal vascular network with 5 distal branches of the rectal arteries (using ICG-angiography)

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Статистическая обработка полученных данных была выполнена на персональном компьютере в пакете программы Statistica 10.0 (Statsoft, USA). Для сравнения показателей применяли Н-критерий Крускала-Уоллиса. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным интраоперационной ICG-ангиографии, дистальные ветви прямокишечных артерий были выявлены у всех пациентов. Как уже было отмечено в разделе «Пациенты и методы», в зависимости от количества выявленных артерий все пациенты были разделены на 3 исследуемые группы. В 1 группу входили пациенты с 3-мя дистальными ветвями прямокишечных артерий, а во 2 и в 3 группы — пациенты с 4 и 5 ветвями, соответственно. Учитывая количество артерий, полнослойный прямокишечный лоскут

выделялся шириной и высотой в $1/3$ окружности прямой кишки таким образом, чтобы у пациентов 1 группы сосуд находился в центре лоскута, а у пациентов 2 и 3 групп — два близлежащих сосуда по периферии лоскута. В дальнейшем, с целью оценки кровоснабжения в условиях смоделированного бокового циркуляторного ареста, пациенты разделены на 2 группы в зависимости от ширины лоскута.

Следующим этапом, для качественной оценки, нами проведено детальное изучение хронометрии кровоснабжения по видеозаписям, с точным расчетом времени наступления всех фаз как интактной прямой кишки, так и полнослойного лоскута различной ширины. Результаты хронометрии кровоснабжения интактной прямой кишки и полнослойных прямокишечных лоскутов различной ширины при проведении бокового циркуляторного ареста, зарегистрированные посредством ICG-ангиографии, представлены в таблице 1. Благодаря проведению детальной хронометрии видеозаписей было установлено среднее время начала артериальной фазы и фазы максимальной

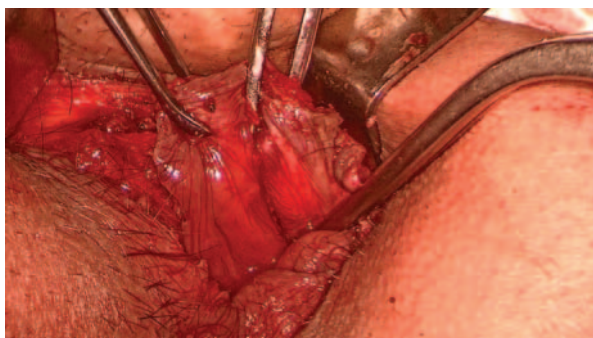


Рисунок 5. Боковой циркуляторный арест при выделении полнослойного лоскута

Figure 5. Lateral circulatory arrest at the advancement flap

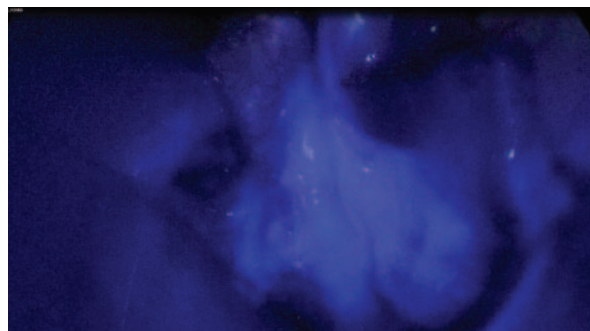


Рисунок 7. Фаза максимальной флюоресценции полнослойного лоскута в условиях бокового циркуляторного ареста

Figure 7. Phase of maximal fluorescence of the rectal advancement flap at lateral circulatory arrest

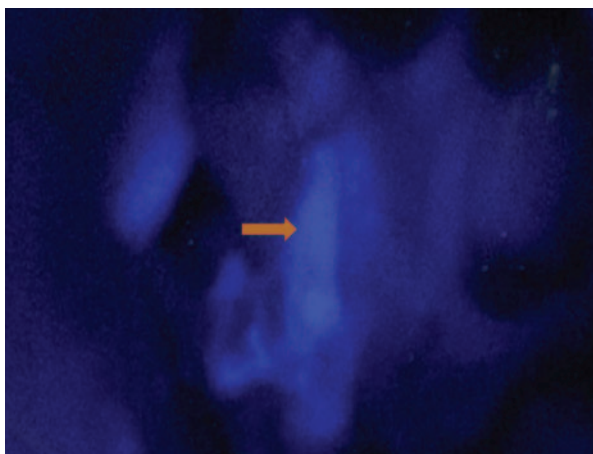


Рисунок 6. ICG-ангиография полнослойного лоскута прямой кишки с центральным расположением сосуда в условиях бокового циркуляторного ареста (артериальная фаза).

Figure 6. ICG of the rectal advancement flap with the central vessel at lateral circulatory arrest (arterial phase)

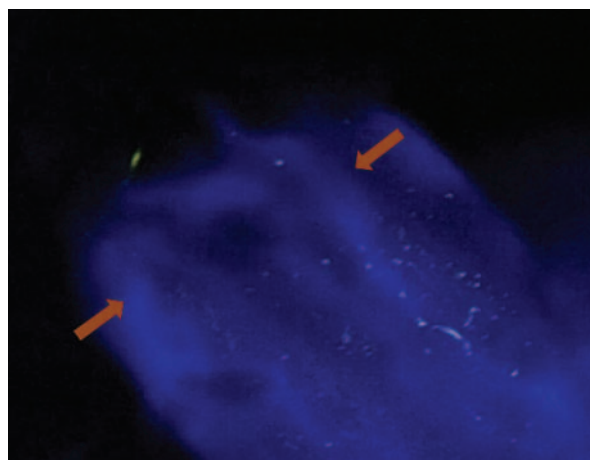


Рисунок 8. ICG-ангиография полнослойного лоскута прямой кишки с 2-мя периферическими сосудами

Figure 8. ICG of the rectal advancement flap with 2 peripheral vessels

Таблица 1. Результаты хронометрии кровоснабжения интактной прямой кишки и полнослойного прямокишечного лоскута по данным ICG-ангиографии

Table 1. Results of intact rectum's and full-thickness rectal flap's chronometry of blood supply according to ICG-angiography

Фаза	Показатель хронометрии интактной прямой кишки			Показатель хронометрии полнослойного прямокишечного лоскута	
	1 группа (n = 6)	2 группа (n = 2)	3 группа (n = 1)	Полнослойный лоскут размером в 1/3 окружности прямой кишки в условиях бокового циркуляторного ареста (n = 6)	Полнослойный лоскут размером в 1/4 окружности прямой кишки в условиях бокового циркуляторного ареста (n = 3)
Артериальная фаза, с	31–41 (34,3)	32–34 (33)	35	33–36 (34,3)	32–45 (37,6)
Фаза максимальной флюоресценции (артериальная фаза + начало венозной фазы), сек.	49–68 (59,3)	54–57 (55,5)*	57*	59–68 (61,5)**	75–80 (77,6)**

Примечание: * — статистически значимые отличия показателей 1 группы по сравнению с аналогичными параметрами во 2 и 3 группах при проведении ICG-ангиографии интактной прямой кишки; ** — статистически значимые отличия показателей при формировании полнослойного лоскута размером в 1/4 окружности прямой кишки по сравнению с аналогичными параметрами в группе сравнения

флюоресценции интактной кишки и полнослойного прямокишечного лоскута в условиях смоделированного бокового циркуляторного ареста. Время начала артериальной фазы, характеризующее интенсивность артериального кровоснабжения, было сопоставимо во всех группах независимо от особенностей ангиоархитектоники прямой кишки. Также выявлено отсутствие значимой разницы артериального кровоснабжения и лоскутов различной ширины. Однако выявлены следующие изменения в венозном оттоке: при ширине полнослойного лоскута в 1/3 окружности прямой кишки наблюдалось незначительное удлинение венозного оттока, выражающееся в удлинении среднего времени наступления фазы максимальной флюоресценции до 61,5 с. по сравнению с интактной кишкой (58,2 с.), а при ширине лоскута в 1/4 окружности — в достоверном ($p < 0,05$) удлинении среднего времени наступления фазы максимальной флюоресценции до 77,6 с., то есть в 1,26 раза по сравнению с таковым показателем у пациентов с шириной формируемого лоскута в 1/3 окружности прямой кишки. У всех пациентов интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось, и было отмечено удовлетворительное приживление лоскута.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительное число хирургических методик и их модификаций, направленных на хирургическое лечение прямокишечных свищей, на сегодняшний день, доказательства неоспоримых преимуществ какой-либо из них и, следовательно, «универсальный» подход к лечению пациентов данного профиля отсутствуют, а риски развития рецидивов заболевания и послеоперационных осложнений остаются на высоком уровне. Так, по данным

различных исследований и метаанализов, суммарная частота рецидивов прямокишечных свищей составляет, как минимум, 20% [4,7,17–20].

В связи с этим проблема лечения свищей прямой кишки была и до сих пор остается нерешенной для хирургической колопроктологии. Особенно дискуссионным является вопрос выбора техники оперативного вмешательства при коррекции сложных свищей, захватывающих более 1/3–1/2 наружного сфинктера или расположенных экстрасфинктерно, сопряженных с высоким риском развития недостаточности анального сфинктера и рецидива заболевания в послеоперационном периоде.

«Базовым», широко применяемым и рекомендуемым методом хирургической коррекции сложных прямокишечных свищей является их иссечение с низведением лоскута прямой кишки, обеспечивающее эффективность до 87% на фоне частоты заживления свища с рубцовыми изменениями анального канала около 58,3%, риска рецидива — до 7,5%, а частоты анальной инконтиненции — в пределах 7–20,4% [4,16,17,19]. Эти операции можно отнести к пластическим методам, к преимуществам которых относятся высокая эффективность, низкий риск повреждения запирающего аппарата, минимальный риск инфицирования околопрямокишечной клетчатки и минимальные сроки заживления послеоперационных ран и, соответственно, короткие сроки реабилитации пациентов после хирургического вмешательства [21]. При выполнении таких операций необходимо придерживаться канонов безопасной реконструктивно-пластической хирургии, а именно — обеспечение адекватного кровоснабжения лоскута прямой кишки, отсутствие натяжения тканей, оптимального соотношение ширины и высоты лоскута, отсутствие «мертвых» пространств и правильное послеоперационное ведение пациента. Следует подчеркнуть, что одной

из основных причин неблагоприятных результатов оперативного лечения является именно недостаточность кровоснабжения полнослойного лоскута, в связи с чем, интраоперационная оценка кровоснабжения формируемого лоскута имеет крайне важное значение. В данном аспекте диагностически ценным является метод флуоресцентной ICG-навигации, позволяющий в режиме реального времени оценить ангиоархитектонику тканей и органов и своевременно «индивидуализировать» оперативную тактику. Колоректальная хирургия, в частности, оказалась одной из главных областей для клинического применения ICG-ангиографии, так как позволяет количественно измерить уровень кровоснабжения кишки, оценить индивидуальные особенности анатомии сосудистого русла и, в результате, обеспечить высокую результативность и безопасность выполняемого оперативного вмешательства [22].

В проведенном нами исследовании посредством ICG-ангиографии с последующей хронометрией нами были изучены параметры ангиоархитектоники интактной прямой кишки и формируемых полнослойных лоскутов при проведении бокового циркуляторного ареста. Это позволило смоделировать условия для объективной оценки влияния ширины выкраиваемого лоскута на ключевые хронометрические параметры кровоснабжения — среднее время начала артериальной и венозной фаз.

Как уже отмечалось в разделе «Пациенты и методы», в каждой группе пациентов, включенных в исследование, расположение и ход артерий прямой кишки отличался: 1 группу составили пациенты с 3-мя крупными дистальными ветвями прямокишечных артерий, а 2 и 3 группы — больные с 4 и 5 ветвями, соответственно. Учитывая количество и расположение дистальных ветвей прямокишечных артерий, нами были определены границы формирования лоскута таким образом, чтобы у пациентов с 3-мя дистальными ветвями прямокишечных артерий в центре лоскута находился один сосуд, а у пациентов с 4 и 5 ветвями в тканях формируемого лоскута находились два близлежащих сосуда по периферии.

В результате было установлено, что в интактной прямой кишке среднее время начала артериальной фазы и фазы максимальной флуоресценции во всех исследуемых группах было сопоставимо.

В последующем, при формировании полнослойного лоскута и проведении хронометрии видеозаписей в условиях бокового циркуляторного ареста получены следующие данные: время наступления артериальной фазы интактной прямой кишки и лоскута различной ширины было сопоставимо, в то время как при ширине полнослойного лоскута в 1/3 окружности прямой кишки наблюдалось незначительное

удлинение венозного оттока, выражающееся в удлинении среднего времени наступления фазы максимальной флуоресценции до 61,5 с., а при ширине лоскута в 1/4 окружности — в достоверном ($p < 0,05$) удлинении среднего времени наступления фазы максимальной флуоресценции до 77,6 с., то есть в 1,26 раза по сравнению с таковым показателем у пациентов с шириной формируемого лоскута в 1/3 окружности прямой кишки, что может быть объяснено уменьшением коллатеральных сосудов, участвующих в венозном оттоке, что, в свою очередь, может являться неблагоприятным фактором для приживания лоскута.

Обобщая полученные нами данные, можно заключить, что ICG-ангиография представляет собой крайне перспективный метод в хирургическом лечении сложных прямокишечных свищей, так как позволяет в интраоперационных условиях визуализировать артериальные сосуды прямой кишки, что способствует выбору границ участка прямой кишки для формирования полнослойного лоскута с последующей пластикой внутреннего свищевого отверстия с адекватным кровоснабжением в целях профилактики осложнений в послеоперационном периоде, связанных с недостаточностью кровоснабжения.

ВЫВОДЫ

1. ICG-ангиография может быть рекомендована к использованию для оценки ангиоархитектоники прямой кишки и выбора границ для формирования полнослойного лоскута с адекватным кровоснабжением при лечении сложных прямокишечных свищей.
2. При детальном анализе хронометрии кровоснабжения лоскута высотой в 1/3 окружности прямой кишки в условиях бокового циркуляторного ареста было выявлено отсутствие значимой разницы времени наступления артериальной фазы независимо от ширины лоскута по сравнению с интактной прямой кишкой, однако при этом выявлено достоверное удлинение венозной фазы при ширине лоскута 1/4 окружности прямой кишки, свидетельствующее об ухудшении кровоснабжения в связи с пересечением венозных коллатералей.
3. В связи с полученными данными, целесообразно выделение полнослойного лоскута шириной в 1/3 окружности прямой кишки с центральным расположением сосуда у пациентов с 3-мя дистальными ветвями прямокишечных артерий, а у пациентов с 4-мя и 5-ю дистальными ветвями прямокишечных артерий — с краевым расположением 2-х близлежащих сосудов в лоскуте, что сопровождается удовлетворительным кровоснабжением лоскута.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Хитарьян А.Г., Адизов С.А.

Сбор и обработка материала: Кисляков В.Н., Орехов А.А., Оптимак К.С., Головина А.А.

Статистическая обработка данных: Алибеков А.З., Хитарьян В.А.

Написание текста: Адизов С.А., Головина А.А.

Редактирование: Хитарьян А.Г., Головина А.А.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Aleksandr G. Khitaryan, Suleiman A. Adizov

Collection and processing of the material: Vasily N. Kislyakov, Aleksey A. Orekhov, Kseniya S. Oplimakh, Anastasiya A. Golovina

Statistical processing: Albert Z. Alibekov, Vera A. Khitaryan

Writing of the text: Suleiman A. Adizov, Anastasiya A. Golovina

Editing: Aleksandr G. Khitaryan, Anastasiya A. Golovina

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хитарьян Александр Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней № 3 РостГМУ, зав. хирургическим отделением ЧУЗ КБ РЖД-Медицина г. Ростов-на-Дону; ORCID: 0000-0002-2108-2362

Адизов Сулейман Алиевич — врач-хирург хирургического отделения ЧУЗ КБ РЖД-Медицина г. Ростов-на-Дону; ORCID: 0000-0002-2173-2281

Алибеков Альберт Заурбекович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней

№ 3 РостГМУ, врач-хирург хирургического отделения ЧУЗ КБ РЖД-Медицина; ORCID: 0000-0003-4724-3774
Кисляков Василий Николаевич — врач-хирург хирургического отделения ЧУЗ КБ РЖД-Медицина г. Ростов-на-Дону; ORCID: 0000-0003-4769-3193

Орехов Алексей Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 3 РостГМУ, врач-хирург хирургического отделения ЧУЗ КБ РЖД-Медицина г. Ростов-на-Дону; ORCID: 0000-0003-3782-2860

Хитарьян Вера Александровна — ординатор кафедры хирургических болезней № 3 РостГМУ; ORCID: 0000-0002-6191-1444

Оптимак Ксения Сергеевна — ординатор кафедры хирургических болезней № 3 РостГМУ; ORCID: 0000-0001-5632-1469

Головина Анастасия Андреевна — врач-хирург ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Ростов-на-Дону; аспирант кафедры хирургических болезней № 3 ФГБОУ ВО «РостГМУ»; ORCID: 0000-0001-5647-1192

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr G. Khitaryan — 0000-0002-2108-2362

Suleiman A. Adizov — 0000-0002-2173-2281

Albert Z. Alibekov — 0000-0003-4724-3774

Vasily N. Kislyakov — 0000-0003-4769-3193

Aleksey A. Orekhov — 0000-0003-3782-2860

Vera A. Khitaryan — 0000-0002-6191-1444

Kseniya S. Oplimakh — 0000-0001-5632-1469

Anastasiya A. Golovina — 0000-0001-5647-1192

ЛИТЕРАТУРА

1. Зитта Д.В., Субботин В.М. Применение программы оптимизации периоперационного ведения больных в плановой колоректальной хирургии. *Колоректология*. 2013;1:15–19.
2. Richard L, Abcarian H. Anal fistula: principles and management. *Springer*. 2014; 199 p.
3. Herold A, Leher P-A, Matzel KE, et al. Coloproctology, European manual of medicine. *Springer*. 2017; 465 p.
4. Balciscueta Z, Uribe N, Balciscueta I, et al. Rectal advancement flap for the treatment of complex cryptoglandular anal fistulas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(5):599–609. doi: 10.1007/s00384-017-2779-7
5. Amato A, Bottini C, De Nardi P, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement. *Tech Coloproctol*. 2020;24(2):127–143. doi: 10.1007/s10151-019-02144-1
6. Emile SH, Khan SM, Adejumo A, et al. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery*. 2020;167(2):484–492. doi: 10.1016/j.surg.2019.09.012
7. Elfeki H, Shalaby M, Emile SH, et al. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of fistula laser closure. *Tech Coloproctol*. 2020;24(4):265–274. doi: 10.1007/s10151-020-02165-1
8. Frountzas M, Stergios K, Nikolaou C, et al. Could FiLaC™ be effective in the treatment of anal fistulas? A systematic review of observational studies and proportional meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2020;22(12):1874–1884. doi: 10.1111/codi.15148
9. Göttgens KW, Smeets RR, Stassen LP, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions for high cryptoglandular perianal fistula. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:583–593. doi: 10.1007/s00384-014-2091-8
10. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:940585. doi: 10.1155/2012/940585
11. Boni L, David G, Mangano A, et al. A finger hut clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg. Endosc*. 2015;29(7):2046–2055. doi: 10.1007/s00464-014-3895-x
12. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, et al. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surg Innovat*. 2016;23(2):166–175. doi: 10.1177/1553350615604053
13. Gupta P, Misra S, Kumar SS, et al. Relevance of posterior gastric

vessel in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2020;30(12):5167–5169. doi: 10.1007/s11695-020-04949-8

14. Joosten JJ, Slooter MD, van den Elzen RM, et al. Understanding fluorescence time curves during ileal pouch-anal anastomosis with or without vascular ligation. *Surg Endosc.* 2023;37(7):5086–5093. doi: 10.1007/s00464-023-09921-y

15. Primo-Romaguera V, Lopez DP, Alvarez-Sarrado E, et al. Full-thickness rectal advancement flap for complex fistula-in-ano using indocyanine green fluorescence. *Colorectal Dis.* 2023;25(6):1300–1301. doi: 10.1111/codi.16499/

16. Шельгин Ю.А., Васильев С.В., Веселов А.В., и соавт. Клинические рекомендации. Свищ заднего прохода. *Колопроктология.* 2020;19(3):10–25. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-10-25

17. Костарев И.В., Шельгин Ю.А., Титов А.Ю. Лечение свищей прямой кишки перемещенным лоскутом: устаревший подход или современный метод? (систематический обзор литературы). *Колопроктология.* 2016;55(1):6–15. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-6-15

18. Матинян А.В., Костарев И.В., Благодарный Л.А., и соавт.

Лечение свищей прямой кишки методом лазерной термооблитерации свищевого хода (систематический обзор). *Колопроктология.* 2019;18(3):7–19. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19

19. Каторкин С.Е., Журавлев А.В., Чернов А.А., и соавт. Современные сфинктеросохраняющие методы лечения чрес- и экстрасфинктерных параректальных свищей. *Новости хирургии.* 2018;26(2):204–214.

20. Криворучко И.А., Фирсик Т.Н. Современные малоинвазивные сфинктеросберегающие методики хирургического лечения анальных свищей. *Новости хирургии.* 2020;28(5):565–576. doi: 10.18484/2305-0047.2020.5.565

21. Костарев И.В., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., и соавт. Клинико-манометрические изменения функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки у пациентов, перенесших иссечение транс- или экстрасфинктерного свища с ушиванием сфинктера. *Колопроктология.* 2018;(4):31–38. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-4-31-38

22. Кашченко В.А., Лодыгин А.В., Волкова Е.С., и соавт. ICG-флуоресцентная навигация в колоректальной хирургии. *Клиническая больница.* 2019;28(2):12–17.

REFERENCES

1. Zitta D.V., Subbotin V.M. Application of the program for optimization of perioperative management of patients in elective colorectal surgery. *Koloproktologia.* 2013;1:15–19. (in Russ.).

2. Richard L, Abcarian H. Anal fistula: principles and management. *Springer.* 2014; 199 p.

3. Herold A, Leher P-A, Matzel KE, et al. Coloproctology, European manual of medicine. *Springer.* 2017; 465 p.

4. Balciscueta Z, Uribe N, Balciscueta I, et al. Rectal advancement flap for the treatment of complex cryptoglandular anal fistulas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(5):599–609. doi: 10.1007/s00384-017-2779-7

5. Amato A, Bottini C, De Nardi P, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement. *Tech Coloproctol.* 2020;24(2):127–143. doi: 10.1007/s10151-019-02144-1

6. Emile SH, Khan SM, Adejumo A, et al. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery.* 2020;167(2):484–492. doi: 10.1016/j.surg.2019.09.012

7. Elfeki H, Shalaby M, Emile SH, et al. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of fistula laser closure. *Tech Coloproctol.* 2020;24(4):265–274. doi: 10.1007/s10151-020-02165-1

8. Frountzas M, Stergios K, Nikolaou C, et al. Could FiLaC™ be effective in the treatment of anal fistulas? A systematic review of observational studies and proportional meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2020;22(12):1874–1884. doi: 10.1111/codi.15148

9. Göttgens KW, Smeets RR, Stassen LP, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions for high cryptoglandular perianal fistula. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:583–593. doi: 10.1007/s00384-014-2091-8

10. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging.* 2012;2012:940585. doi: 10.1155/2012/940585

11. Boni L, David G, Mangano A, et al. A finger hut clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* 2015;29(7):2046–2055. doi: 10.1007/s00464-014-3895-x

12. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, et al. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations.

Surg Innovat. 2016;23(2):166–175. doi: 10.1177/1553350615604053

13. Gupta P, Misra S, Kumar SS, et al. Relevance of posterior gastric vessel in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2020;30(12):5167–5169. doi: 10.1007/s11695-020-04949-8

14. Joosten JJ, Slooter MD, van den Elzen RM, et al. Understanding fluorescence time curves during ileal pouch-anal anastomosis with or without vascular ligation. *Surg Endosc.* 2023;37(7):5086–5093. doi: 10.1007/s00464-023-09921-y

15. Primo-Romaguera V, Lopez DP, Alvarez-Sarrado E, et al. Full-thickness rectal advancement flap for complex fistula-in-ano using indocyanine green fluorescence. *Colorectal Dis.* 2023;25(6):1300–1301. doi: 10.1111/codi.16499/

16. Shelygin Y.A., Vasiliev S.V., Veselov A.V., et al. Clinical guidelines: Fistula of the anus. *Koloproktologia.* 2020;19(3):10–25. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-10-25

17. Kostarev I.V., Shelygin Y.A., Titov A.Yu. Treatment of rectal fistulas with a displaced flap: an outdated approach or a modern method? (systematic literature review). *Koloproktologia.* 2016;55(1):6–15. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-6-15

18. Matinyan A.V., Kostarev I.V., Blagodarny L.A., et al. Treatment of rectal fistulas with laser thermal obliteration of the fistula tract (systematic review). *Koloproktologia.* 2019;18(3):7–19. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19

19. Katorkin S.E., Zhuravlev A.V., Chernov A.A., et al. Modern sphincter saving methods of treatment of transphincteric and extrasphincteric perianal fistulas. *Novosti Khirurgii.* 2018;26(2):204–214. (in Russ.).

20. Kryvoruchko I.A., Firsyk T.M. Modern minimally invasive sphincter-sparing techniques of surgical treatment of anal fistulas. *Novosti Khirurgii.* 2020;28(5):565–576. (in Russ.). doi: 10.18484/2305-0047.2020.5.565

21. Kostarev I.V., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., et al. Clinical and manometric changes in the functional state of the obturator apparatus of the rectum in patients who underwent excision of a trans- or extrasphincteric fistula with sphincter suturing. *Koloproktologia.* 2018;(4):31–38. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-4-31-38

22. Kashchenko V.A., Lodygin A.V., Volkova E.S., et al. ICG-fluorescent navigation in colorectal surgery. *Clinical Hospital.* 2019;28(2):12–17. (in Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-100-107>



УДК:616.34 + 616.35]-006.6:618.2

Колоректальный рак и беременность

Чернышова А.Л.¹, Маркович В.А.¹, Черняков А.А.¹, Красильников С.Э.²,
Шумейкина А.А.², Трущук Ю.М.¹, Диль О.С.¹, Чернышова А.Е.³,
Архипова Я.И.¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский НИМЦ РАН (пер. Кооперативный, д. 5, г. Томск, 634009, Россия)

²ФГБУ «НИИ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (ул. Речкуновская, д. 15, г. Новосибирск, 630055, Россия)

³Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет (Университетская набережная, д. 7/9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: проанализировать современные данные литературы о колоректальном раке (КРР), а также случаи КРР, ассоциированного с беременностью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проанализированы литературные источники из медицинских баз данных PubMed, MedLine, Scopus с 1998 по 2023 гг. Рассматривались эпидемиологические аспекты, диагностические алгоритмы, тактика ведения пациенток, прогностические критерии, а также результаты после проведенного лечения. В статью включены 2 клинических примера пациенток с КРР, на фоне беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: в целом, прогноз при колоректальном раке у беременных неблагоприятный, что бывает связано с несвоевременностью диагностики, так как диагноз у значительного числа беременных устанавливается в далеко зашедшей стадии заболевания. Вопросы, касающиеся тактики ведения беременности и выбора метода лечения злокачественной опухоли, сочетающейся с беременностью, чрезвычайно сложны и трудно разрешимы. Мы представили собственный опыт успешного лечения двух пациенток с колоректальным раком на фоне беременности. В принятии решения о стратегии лечения целесообразно участие акушера, перинатолога, колоректального хирурга, радиолога и химиотерапевта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, беременность, лечение, прогноз

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чернышова А.Л., Маркович В.А., Черняков А.А., Красильников С.Э., Шумейкина А.А., Трущук Ю.М., Диль О.С., Чернышова А.Е., Архипова Я.И. Колоректальный рак и беременность. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 100–107. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-100-107>

Colorectal cancer and pregnancy

Alyona L. Chernyshova¹, Vitaliy A. Markovich¹, Alexander A. Chernyakov¹,
Sergey E. Krasilnikov², Anastasia O. Shumeikina², Yulia M. Trushuk¹,
Olga S. Dil¹, Arina E. Chernyshova³, Yana I. Arkhipova¹

¹Research Institute of Oncology (Cooperative st., 5, Tomsk, 634009, Russia)

²National Medical Center named after Academician E.N. Meshalkin (Rechkunovskaya st., 15, Novosibirsk, 630055, Russia)

³St. Petersburg State University (Universitetskaya st., 7/9, Saint Petersburg, 199034, Russia)

ABSTRACT

AIM: to analyze recent literature data on colorectal cancer (CRC) and cases of CRC in pregnant.

PATIENTS AND METHODS: PubMed, MedLine, and Scopus medical databases 1998–2023 were analyzed. Epidemiology, diagnostic algorithms, patient management approach, prognostic criteria, as well as treatment outcomes were studied. The paper includes 2 clinical cases of pregnant patients with CRC with good outcomes.

CONCLUSION: the prognosis for colorectal cancer in pregnant women is poor and associated with late diagnostics and advanced disease. Treatment approach is extremely individual.

KEYWORDS: colorectal cancer, pregnancy, treatment, prognosis

CONFLICT OF INTERESTS: The authors declare no conflicts of interest

FOR CITATION: Chernyshova A.L., Markovich V.A., Chernyakov A.A., Krasilnikov S.E., Shumeikina A.O., Trushuk Y.M., Dil O.S., Arina E. Chernyshova, Arkhipova Y.I. Colorectal cancer and pregnancy. *Koloproktologia*. 2024;23(1):100–107. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-100-107>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Черняков Александр Алексеевич, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский НИМЦ РАН, пер. Кооперативный, д. 5., Томск, 634009, Россия; тел.8 (3822) 283-003; e-mail: a.cherniackow@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Alexander A. Chernyakov, Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, Cooperative st., 5, Tomsk, 634009, Russia; tel. 8 (3822) 283-003; e-mail: a.cherniackow@yandex.ru

Дата поступления — 29.11.2023

После доработки — 18.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Received — 29.11.2023

Revised — 18.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) — это злокачественное новообразование, которое возникает у людей, как правило, в пожилом возрасте, при этом средний возраст постановки диагноза составляет 68 лет [1,2]. Анализ данных литературы последнего десятилетия показал существенное увеличение числа более молодых пациентов с КРР, причем установлено, что в 5,4% он диагностируется у пациентов моложе 45 лет. Среди больных КРР количество женщин в 1,5 раза превышает число мужчин.

Колоректальный рак занимает седьмое место в структуре онкологической патологии, диагностируемой во время беременности, с расчетной заболеваемостью 1 на 13 000 беременностей. Средний возраст постановки диагноза, по данным литературы, составляет 31 год. За последние несколько десятилетий число случаев рака, диагностированных во время беременности, значительно увеличилось [2,3]. Это связано с тем, что женщины откладывают деторождение до третьего и четвертого десятилетий жизни [4,3]. Учитывая тенденцию к задержке деторождения, заболеваемость редкими случаями рака во время беременности, вероятно, будет расти. Этот рост в сочетании с задержкой деторождения увеличивает вероятность колоректального рака, диагностированного во время беременности или в послеродовом периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы литературные источники из медицинских баз данных PubMed, MedLine, Scopus с 1998 по 2023 гг. Рассматривались эпидемиологические аспекты, диагностические алгоритмы, тактика ведения пациенток, прогностические критерии, а также результаты после проведенного лечения. В статью включены 2 клинических примера пациенток с КРР, ассоциированным с беременностью, которые получали лечение на базе НИИ онкологии филиал Томского НИМЦ РАН.

Анализ литературы показал, что общий уровень заболеваемости КРР с поправкой на возраст снизился, однако заболеваемость увеличилась у пациентов в возрасте 20–49 лет, с ежегодным увеличением примерно на 2% у пациентов в возрасте 20–34 лет [1,6]. Прогнозируется, что в 2030 году заболеваемость раком толстой и прямой кишки у лиц в возрасте 20–34 лет увеличится на 90% и 124,2%, соответственно. Ожидается, что у людей в возрасте 35–49 лет эти показатели возрастут на 27,7% — при раке толстой кишки и на 46% — при раке прямой кишки [1,7].

Диагностика рака во время беременности связана с тяжелыми эмоциональными и физическими нагрузками для беременной женщины и ее семьи. Решение о прерывании беременности в качестве терапевтического выбора может еще больше увеличить это бремя. Ранняя диагностика и лечение важны при колоректальном раке во время беременности.

Своевременно поставленный диагноз КРР, то есть выявление злокачественного новообразования на ранних сроках беременности, позволяет достичь 5-летней выживаемости в 70% случаев, частота выявления КРР в первом триместре составляет 27%. Но, по данным статистики, чаще КРР диагностируется в далеко зашедшей стадии и, как правило, во 2–3 триместрах беременности. С одной стороны, это связано с редкостью сочетания данной патологии и беременности, а с другой — с недостаточным информированием акушеров-гинекологов о такой патологии. Неблагоприятное влияние беременности на клиническое течение КРР подтверждает мнение клиницистов, считающих, что длительная выжидательная тактика у операбельных беременных при этой локализации опухоли недопустима, особенно в случаях, диагностируемых в I и II триместрах.

Сложность диагностики КРР заключается в том, что основная часть клинических симптомов схожа с проявлением токсикоза беременных. Чаще всего рак диагностируется в третьем триместре беременности (более чем в 50%) и в течение года после родов (29%) [4,7].

В целом прогноз при колоректальном раке у беременных неблагоприятный, что бывает связано

с несвоевременностью диагностики, так как диагноз у значительного числа беременных устанавливается в далеко зашедшей стадии заболевания.

Диагноз КРР ставят на основании результатов клинического, рентгенологического и эндоскопического методов исследования. Симптомы КРР не специфичны и нередко совпадают с обычными симптомами беременности, такими как тошнота и рвота, запор, зуд или геморрой, анемия и ректальное кровотечение. После постановки диагноза обследование беременных пациенток с КРР аналогично обследованию небеременных пациенток. Обследование требует следующего: колоноскопия для выявления синхронных поражений; внутрисветовое УЗИ для подтверждения стадии поражения прямой кишки; мониторинг уровней карциноэмбрионального антигена в сыворотке крови в целях последующего наблюдения; и УЗИ печени для выявления метастатического заболевания печени. Магнитно-резонансная томография является подходящей заменой компьютерной томографии при определении стадии, когда это необходимо. Когда рак прямой кишки диагностируется на поздних стадиях беременности, проводится тщательная оценка локализации опухоли и стадии рака, чтобы убедиться, что опухоль не будет препятствовать нормальным родам [5,8].

Рекомендации Американского общества желудочно-кишечной эндоскопии указывают, что в ситуациях, когда необходимо терапевтическое вмешательство, эндоскопия предлагает относительно безопасную альтернативу радиологическому или хирургическому вмешательству. Эндоскопию во время беременности следует проводить только при наличии веских показаний и по возможности откладывать ее на второй триместр. Чрезмерная седация матери, приводящая к гиповентиляции или гипотонии, или положение матери, которое может привести к сдавлению нижней полой вены маткой, потенциально может привести к снижению маточного кровотока и гипоксии плода. Другие потенциальные риски для плода включают тератогенез (от седативных препаратов) и преждевременные роды [4]. Метод МРТ у беременных предпочтительнее любого другого метода исследования, использующего ионизирующее излучение [5,6,9].

В исследовании Verhagen (1974) выявлена зависимость между триместром беременности, в котором был поставлен диагноз КРР и материнской смертностью. Обнаружено, что при выявлении опухоли в первом триместре материнская смертность в два раза ниже, чем при диагностике рака во втором триместре и в четыре раза ниже, чем в третьем триместре.

План лечения КРР должен учитывать интересы двух человек, матери и плода, необходимо четко понимать и соблюдать аксиому: для матери необходимо начать

лечение как можно скорее после рождения, соответственно, для плода отсрочка терапии до тех пор, пока он не станет жизнеспособным.

КРР, как правило, является, преимущественно, хирургической патологией на момент выявления заболевания, особенно в условиях тяжелого осложнения, не оставляющего времени для альтернативного лечения (непроходимость, перфорация, значительное кровотечение).

Вопросы, касающиеся тактики ведения беременности и выбора метода лечения злокачественной опухоли, сочетающейся с беременностью, чрезвычайно сложны и трудноразрешимы.

Так, в исследовании Pellino G, et al. [2] был проведен систематический обзор литературы с целью определения формы проявления и заболеваемости колоректальным раком во время беременности, оценки исходов у матери и плода в зависимости от гестационного возраста, проведенного лечения, особенностей и локализации рака для выявления исследований, сообщающих о КРР, и объединенный анализ представленных данных. В исследовании проанализированы 119 клинических случаев. В результате проведенного анализа было выявлено, что у 12% пациенток КРР был диагностирован в первом, 41% — во втором и 47% — в третьем триместре беременности. По локализации чаще всего — в толстой кишке 53,4%, в прямой кишке — 44%, обширное распространение — в 2,6% случаев. Анализ клинических симптомов показал, что чаще всего возникало кровотечение — у 47% пациенток, боль в животе — у 37,6%, запор — у 14,1%, непроходимость — у 9,4% и перфорация — у 2,4%. Из 119 пациенток 9,8% получали химиотерапию во время беременности. Ни у одного из их новорожденных не развилась стойкая инвалидность, у одного развился гипотиреоз и 72% новорожденных остались живы. Вагинальные роды имели место в 60% случаев. Передняя резекция выполнена у 30% больных, брюшно-промежностная резекция прямой кишки — у 14,9%. У пяти пациентов была выполнена либо синхронная (60%), либо метасинхронная резекция печени (40%). Медиана выживаемости у этих пациентов составила 42 (0–120) месяцев. Пятьдесят пять процентов пациентов были живы на момент последнего наблюдения. Медиана выживаемости матери составила 36 (0–360) месяцев. Больные раком прямой кишки имели более длительную выживаемость по сравнению с раком толстой кишки ($P = 0,0072$) [2,10].

В настоящее время не существует стандартных схем родоразрешения и специальной терапии при столь сложной клинической ситуации, какой является сочетание КРР и беременности.

Лечение и прогноз в зависимости от стадии рака не отличаются от таковых в общей популяции.

При планировании лечения следует учитывать несколько факторов: локализацию опухоли, срок беременности, плановое или экстренное обращение, стадию опухоли, осложнения опухоли или беременности и решение пациента [3,9].

Согласно современным алгоритмам, возможно и безопасно проведение хирургического лечения в сроке до 20 недель беременности [4,5,10]. На более позднем сроке беременности рекомендуется отложить операцию, чтобы обеспечить необходимое созревание плода. Кроме того, рекомендовано проведение операции по поводу рака толстой кишки сразу после неосложненного кесарева сечения [6,7,11].

Во время лапароскопической операции пациентке следует придать наклон влево, чтобы предотвратить сдавление маткой нижней полой вены. Следует контролировать газы крови матери, так как инсuffляция углекислого газа может вызвать гиперкапнию матери, что может привести к гиперкапнии плода, тахикардии и гипертонии [8,12]. Отдельное внимание следует обратить на целесообразность тщательного исследования плаценты на наличие метастазов.

На выбор метода лечения и время его проведения оказывают влияние моральные соображения и установка самой больной в отношении беременности. Принимая во внимание угрозу риска раннего метастазирования, необходимо убедить женщину в целесообразности начать лечение с момента диагностирования рака, а беременность в I и II триместрах (до 20 недель) лучше прервать. Если женщина в этот срок не заинтересована в сохранении беременности, а опухоль операбельна, то осуществляется резекция толстой кишки с наложением анастомоза. После 20-й недели беременности наиболее приемлем принцип незамедлительного хирургического лечения КРР с одновременным родоразрешением при помощи кесарева сечения. Оно показано при наличии опухоли, фиксированной в полости таза, суживающей родовой канал, и при расположении опухоли на передней стенке прямой кишки. В случае вовлечения в процесс матки вместе с резекцией или низведением кишки проводится тотальная абдоминальная гистерэктомия. Несмотря на то, что у 24% больных КРР существует опасность возникновения метастазов в яичниках, у операбельных больных во время вмешательства по удалению опухоли и при решении вопроса о сохранении беременности не рекомендуется выполнение сальпингоофорэктомии с профилактической целью в связи с тем, что удаление яичников чревато риском спонтанного аборта, особенно в течение первых 3 месяцев беременности. При подозрении на наличие метастазов показано проведение клиновидной биопсии обоих яичников. Больным с признаком кишечной

непроходимости в результате обструктивного поражения кишки показана колостомия [5,8,9,13].

Прогноз для плода при КРР в значительной степени зависит от срока беременности ко времени распознавания заболевания и родоразрешения, и, конечно же, от качества ухода за ребенком после рождения. Выживаемость новорожденных при родоразрешении в срок 28 недель беременности достигает 87%. Наличие у беременных низкодифференцированного КРР в связи с крайне неблагоприятным прогнозом является показанием для прерывания беременности в любом сроке и проведения незамедлительного лечения [9,10,14].

Использование химиотерапевтических препаратов при КРР у беременных остается неопределенной областью, вызывающей множество проблем с точки зрения этики, безопасности и эффективности. Здесь важно сопоставить риски для плода с пользой от лечения пациентки. Решения о терапии, влияющие на выбор тактики лечения, включают стадию рака, исходы для матери, вред, который может сопровождать задержку лечения, сроки лечения с учетом беременности, потенциальные тератогенные эффекты и, в худшем случае, рассмотрение возможности прерывания беременности. Неизвестные факторы существуют из-за ограниченного воздействия химиотерапии во время беременности, необходимости одновременного применения нескольких препаратов, различный тератогенный потенциал, другие тератогенные воздействия (химические, экологические, медикаментозные), данные ограничены ретроспективными случаями и фармакокинетическими изменениями, происходящими во время беременности [10,15].

Фармакокинетические изменения во время беременности могут влиять на метаболизм и воздействие химиотерапии [11,12,16]. Во время беременности объем распределения увеличивается, связывание с белками снижается, изменяется печеночный клиренс и увеличивается почечная элиминация [12,13,17]. Лекарства, которые выводятся почками в неизменном виде, могут выводиться быстрее из-за увеличения клиренса креатинина примерно на 50%, причем увеличение наблюдается уже на 9–14 неделе беременности и достигает пика, особенно во втором триместре [13–15,18]. Снижение альбумина позволяет получить больше несвязанного свободного лекарства; это особенно касается противоопухолевых препаратов с высокой степенью связывания с белками, таких как оксалиплатин, который связывается с белками более чем на 90% [17,19]. Изменения в печени включают повышение активности некоторых печеночных ферментов, таких как UGT, CYP3A4, CYP2C9 и CYP2A6, что может привести к изменениям метаболизма лекарств [18,19]. Иринотекан имеет сложный метаболизм,

включающий превращение как в его активный метаболит (SN38) под действием карбоксилэстеразы, так и в неактивные метаболиты посредством CYP3A4 [49]. SN38 конъюгируется с помощью UGT1A1 с SN38G, гораздо менее активной формой. Иринотекан может иметь увеличенный клиренс препарата во время беременности, аналогичный таковому у лабеталола, у которого повышенный клиренс коррелирует с усилением регуляции UGT1A1 [20–22]. Ограниченные фармакокинетические оценки химиотерапии во время беременности и физиологические изменения, происходящие во время беременности, затрудняют экстраполяцию этих изменений при определении дозы, метаболизма и клиренса.

Лучевая терапия таза не рекомендуется во время беременности из-за потенциального вреда для плода [19,23,24]. Можно рассмотреть возможность проведения лучевой терапии таза после родов, но ее следует обсудить с пациенткой, поскольку это может привести к бесплодию [25,26].

Психологическая реакция беременной на диагноз КРР всегда пессимистична, но наиболее тяжело больная переносит известие о необходимости формирования колостомы. В таких случаях, несмотря на срок беременности, многие пациентки не соглашаются с диагнозом, категорически отказываются от предложенного лечения по поводу рака до тех пор, пока плод не станет жизнеспособным. Тяжелая психологическая атмосфера требует от врача выработки четкой тактики ведения беременности и составления плана родоразрешения с последующей разработкой схемы лечения. Особенно это касается тех клинических ситуаций, когда у беременной нет ощущения болезни, ее оценки, в связи с чем она стремится психологически «отгородиться» от несчастья. В таком случае врач не всегда может убедить пациентку в необходимости незамедлительного лечения, поскольку на первое место она ставит интересы плода [27–29].

Таким образом, в тех случаях, когда диагноз колоректального рака ставится во время беременности, для принятия правильного решения, успешного лечения необходим междисциплинарный подход. В принятии решения целесообразно участие акушера, перинатолога, колоректального хирурга, радиолога и химиотерапевта, медицинского психолога [30–33].

Представляем два клинических случая успешного лечения пациенток с колоректальным раком на фоне беременности.

Клинический пример №1

Пациентка Р, 33 лет поступила в ООД г. Томска в апреле 2016 г. по направлению из Томского областного перинатального центра с беременностью 31–32 неделя. На момент поступления пациентка предъявляла

жалобы на тошноту, рвоту, ноющие тянущие боли внизу живота, вздутие живота, а также наличие запоров в течение последнего месяца. По УЗИ органов малого таза и брюшной полости — один живой плод, патологические изменения обнаружены не были. Пациентка ранее получала осмотические слабительные препараты, метоклопрамид, спазмолитики без выраженного эффекта. По анализам, из особенностей: нейтрофильный лейкоцитоз (общее количество лейкоцитов $15,6 \times 10^9$, анемия легкой степени тяжести гемоглобин — 100 г/л. В плане дообследования была проведена обзорная рентгенография органов брюшной полости, при которой было выявлено расширение тонкой кишки до 5 см — заподозрена тонкокишечная непроходимость. По СКТ органов брюшной полости было выявлено выраженное вздутие толстой кишки с точкой перехода между растянутой и спавшейся кишкой в области сигмовидной кишки в дополнение к расширенной тонкой кишке, что указывало на механическую толстокишечную непроходимость и не позволяло исключить наличие рака сигмовидной кишки.

Проведен консилиум, в составе врачей акушеров-гинекологов, онкологов, анестезиологов и неонатологов. После анализа рисков и преимуществ оперативного и консервативного лечения, а также возможности потери плода, было принято решение о проведении хирургического лечения в объеме кесарева сечения, резекция сигмовидной кишки с формированием стомы. В результате операции «кесарево сечение» родился живой плод мужского пола, весом 1650 г, по шкале Апгар 7–9 баллов. Гистологическое заключение: умереннодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки размером 4 см в наибольшем измерении, в 4 из 16 лимфатических узлах были обнаружены метастазы. Таким образом, окончательный диагноз сформулирован следующим образом: Рак сигмовидной кишки III B: pT3N2aM0. Проведена адъювантная химиотерапия по схеме FOLFOX в течение 6 месяцев.

В настоящее время пациентка находится на динамическом наблюдении без признаков рецидива. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту.

Клинический пример №2

Пациентка Ч, 33 лет, обратилась в мае 2021 г. к врачу-онкологу по направлению врача акушера-гинеколога г. Кызыл. Пациентка предъявляла жалобы на периодические ноющие тянущие боли внизу живота, дискомфорт в области ануса и крестца, кровянистые выделения из прямой кишки после дефекации. Отмечалась тенденция к усилению вышеперечисленных жалоб за последний месяц. На момент обращения женщина состояла на учете по беременности,

гестационный срок 29–30 недель. Кроме того, обращали на себя внимание следующие особенности анамнеза пациентки: данная беременность была седьмая, в анамнезе четверо родов, один выкидыш и одно медикаментозное прерывание беременности. Гинекологические заболевания: миома матки. Также у пациентки имелась выраженная сопутствующая патология: метаболический синдром, ожирение 3 степени (ИМТ 44), гипертоническая болезнь, гестационный сахарный диабет, бронхиальная астма (легкое течение), хронический пиелонефрит — стадия ремиссии. В анамнезе сифилис, пролечен в 2006 г., профилактическое лечение в настоящую беременность не проводилось.

Пациентка была направлена для дообследования и лечения в г. Томск. В Томском областном онкологическом диспансере было проведено дообследование: по анализам выявлена анемия легкой степени тяжести. При ректальном осмотре: перианальная область не изменена, тонус сфинктера сохранен, на высоте 7 см от ануса пальпируется кратерообразный дефект до 1,5 см в диаметре, контактно кровоточит. При проведении ректороманоскопии: слизистая прямой кишки розовая, на расстоянии 7 см от ануса на 12 часах имеется язвенный дефект до 5 мм, с налетом фибрина. Проведена биопсия. Гистологическое заключение по результатам биопсии слизистой прямой кишки: фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с эрозированием, выраженной смешанно клеточной инфильтрацией, наличием комплексов инвазивного аденогенного низкодифференцированного рака. По данным МРТ органов малого таза выявлены признаки утолщения стенок среднеампулярного отдела прямой кишки с небольшими тяжами в параректальную клетчатку слева — более вероятно, в рамках десмопластической реакции, менее вероятно, сетчатая инвазия. Увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Одноплодная беременность 33 недели, головное предлежание.

Учитывая данные анамнеза и результаты обследования, было принято решение о проведении консилиума на базе Томского областного перинатального центра с участием врачей-онкологов НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского областного онкологического диспансера. Заключение консилиума: учитывая срок беременности 33–34 недели, наличие онкологического заболевания (Рак прямой кишки T2NxM0, GIII), удовлетворительное состояние пациентки и плода, на данном этапе рекомендовано пролонгировать беременность до 37 недель с дальнейшим родоразрешением по акушерским показаниям. После родоразрешения планируется проведение специального лечения в онкологическом учреждении.

В срок 37 недель пациентке было проведено родоразрешение путем операции кесарево сечение. Родился мальчик весом 3200 г, 7–8 баллов по шкале Апгар.

Пациентка получила химиолучевое лечение по радикальной программе в условиях Томского областного онкологического диспансера, перенесла удовлетворительно, без патологических особенностей.

В настоящее время срок наблюдения составляет 2 года, при контрольном обследовании данных за рецидив у пациентки не получено. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом прогноз при колоректальном раке у беременных неблагоприятный, что связано с несвоевременностью диагностики, так как диагноз у значительного числа беременных устанавливается в далеко зашедшей стадии заболевания. Вопросы, касающиеся тактики ведения беременности и выбора метода лечения злокачественной опухоли, сочетающейся с беременностью, чрезвычайно сложны и трудно разрешимы. Мы представили собственный опыт успешного лечения пациенток с колоректальным раком на фоне беременности в виде двух клинических наблюдений. Показали, что в тех случаях, когда диагноз колоректального рака ставится во время беременности, для принятия правильного решения необходим междисциплинарный подход. В принятии решения целесообразно участие акушера, перинатолога, колоректального хирурга, радиолога и химиотерапевта.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Чернышова А.Л., Черняков А.А.*

Сбор и обработка материалов: *Маркович В.А., Трушук Ю.М., Диль О.С.*

Написание текста: *Чернышова А.Л., Чернышова А.Е., Черняков А.А.*

Редактирование: *Красильников С.Э., Архипова Я.И., Шумейкина А.О.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Alyona L. Chernyshova, Alexander A. Chernyakov*

Collection and processing of the material: *Vitaliy A. Markovich, Yulia M. Trushuk, Olga S. Dil*

Writing of the text: *Alyona L. Chernyshova, Arina E. Chernyshova, Alexander A. Chernyakov*

Editing: *Sergey E. Krasilnikov, Yana I. Arkhipova, Anastasia O. Shumeikina*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Чернышова Алена Леонидовна — д.м.н., профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Маркович Виталий Александрович — младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии НИИ онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0002-7599-1211

Черняков Александр Алексеевич — врач-ординатор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0003-0829-0340.

Красильников Сергей Эдуардович — д.м.н., профессор, директор, ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-0687-0894

Шумейкина Анастасия Олеговна — врач-ординатор, ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Трущук Юлия Михайловна — врач отделения онкологии №4, Научно-исследовательский институт

онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0001-5926-2601

Диль Ольга Сергеевна — врач-онколог, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0001-6562-7574

Чернышова Арина Евгеньевна, студентка Санкт-Петербургского государственного университета, медицинский факультет

Архипова Яна Игоревна — врач-ординатор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID):

Alyona L. Chernyshova — 0000-0002-8194-2811

Vitaliy A. Markovich — 0000-0002-7599-1211

Alexander A. Chernyakov — 0000-0003-0829-0340

Sergey E. Krasilnikov — 0000-0003-0687-0894

Anastasia O. Shumeikina

Yulia M. Trushchuk — 0000-0001-5926-2601

Olga S. Dil — 0000-0001-6562-7574

Arina E. Chernyshova

Yana I. Arkhipova

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg.* 2015 Jan;150(1):17-22. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1756 Erratum in: *JAMA Surg.* 2015 Mar 1;150(3):277. PMID: 25372703; PMCID: PMC4666003.
2. Pellino G, Simillis C, Kontovounisios C, et al. Colorectal cancer diagnosed during pregnancy: systematic review and treatment pathways. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jul;29(7):743-753. doi: 10.1097/MEG.0000000000000863 PMID: 28252463.
3. Yaghoobi M, Koren G, Nulman I. Challenges to diagnosing colorectal cancer during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2009 Sep;55(9):881-5. PMID: 19752253; PMCID: PMC2743581.
4. Qureshi WA, Rajan E, Adler DG, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE Guideline: Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc.* 2005 Mar;61(3):357-62. doi: 10.1016/S0016-5107(04)02780-4 PMID: 15758903.
5. Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, et al. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007 Jun;8(6):536-44. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70171-7 PMID: 17540305.
6. Cohen-Kerem R, Raitlon C, Oren D, et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg.* 2005 Sep;190(3):467-73. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.033 PMID: 16105538.
7. Walsh C, Fazio VW. Cancer of the colon, rectum, and anus during pregnancy. The surgeon's perspective. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998 Mar;27(1):257-67. doi: 10.1016/S0889-8553(05)70356-3

PMID: 9546093.

8. Cohen-Kerem R, Raitlon C, Oren D, et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg.* 2005 Sep;190(3):467-73. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.033 PMID: 16105538.

9. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev.* 2008 Jun;34(4):302-12. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.01.002 Epub 2008 Mar 4. PMID: 18291591.
10. Cao S, Okekpe CC, Dombrovsky I, et al. Colorectal Cancer Diagnosed During Pregnancy With Delayed Treatment. *Cureus.* 2020 May 24;12(5):e8261. doi: 10.7759/cureus.8261 PMID: 32596079; PMCID: PMC7313435.

11. Doverspike L, Kurtz S, Selvaggi K. Palliative Chemotherapy: Does It Only Provide False Hope? The Role of Palliative Care in a Young Patient With Newly Diagnosed Metastatic Adenocarcinoma. *J Adv Pract Oncol.* 2017 May-Jun; 8(4):382-386. Epub 2017 May 1. PMID: 30018843; PMCID: PMC6040871.

12. Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development. *Facts Views Vis Obgyn.* 2010;2(4):278-86. PMID: 25009715; PMCID: PMC4086012.

13. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004 May;5(5):283-91. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4 PMID: 15120665.

14. Rogers JE, Dasari A, Eng C. The Treatment of Colorectal Cancer During Pregnancy: Cytotoxic Chemotherapy and Targeted Therapy Challenges. *Oncologist.* 2016 May;21(5):563-70. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0362 Epub 2016 Mar 21. PMID: 27000464; PMCID: PMC4861360.

15. Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK, et al. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. Academic Press, 2014.
16. National Toxicology Program. NTP Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. NTP Monogr. 2013 May;(2):i-214. PMID: 24736875.
17. Элоксатин (оксалиплатин). Санофи-Авентис. 2011. Доступно по адресу http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf. По состоянию на 17 августа 2015 г. / Eloxatin (oxaliplatin). Sanofi-Aventis. 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf. 17th August, 2015. (in Russ.).
18. Jeong H, Choi S, Song JW, et al. Regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by progesterone and its impact on labetalol elimination. *Xenobiotica*. 2008 Jan;38(1):62–75. doi: 10.1080/00498250701744633 PMID: 18098064; PMCID: PMC3691104.
19. Камптосар (иринотекан). Pharmacia and Upjohn Co., 2014 г. Доступно по адресу <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=533>. По состоянию на 31 мая 2015 г. / Kamptosar (irinotecan). Pharmacia and Upjohn Co., 2014 Available at <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=533> 31st May, 2015. (in Russ.).
20. Zhao Y, Hebert MF, Venkataraman R. Basic obstetric pharmacology. *Semin Perinatol*. 2014 Dec;38(8):475–86. doi: 10.1053/j.semperi.2014.08.011 Epub 2014 Oct 1. PMID: 25281357; PMCID: PMC5771662.
21. Pereira RD, De Long NE, Wang RC, et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *Biomed Res Int*. 2015;2015:814543. doi: 10.1155/2015/814543 Epub 2015 Jan 29. PMID: 25705690; PMCID: PMC4325211.
22. Large MJ, Wetendorf M, Lanz RB, et al. The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy. *PLoS Genet*. 2014 Jun 19;10(6):e1004451. doi: 10.1371/journal.pgen.1004451 PMID: 24945252; PMCID: PMC4063709.
23. Lieu CH, Renfro LA, de Gramont A, et al. Aide et Recherche en Cancérologie Digestive Foundation. Association of age with survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis from the ARCAD Clinical Trials Program. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):2975–84. doi: 10.1200/JCO.2013.54.9329 PMID: 25002720; PMCID: PMC4809210.
24. Matsui DM. Therapeutic drug monitoring in pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2012 Oct;34(5):507–11. doi: 10.1097/FTD.0b013e318261c372 PMID: 22846897
25. Jones A, Povlow MR. Colorectal Cancer Presenting with Constipation During Pregnancy. *Cureus*. 2017 Apr 25;9(4):e1190. doi: 10.7759/cureus.1190 PMID: 28553568; PMCID: PMC5444916.
26. Araujo L, Rebic N, Dau H, et al. Reproductive Health Experiences of Females Diagnosed with Young-Onset Colorectal Cancer: A Multi-Method Cross-Sectional Survey. *Curr Oncol*. 2022 Jan 21;29(2):465–478. doi: 10.3390/curroncol29020042 PMID: 35200542; PMCID: PMC8870126.
27. Dau H, Saad El Din K, McTaggart-Cowan H, et al. Health information seeking behaviors among individuals with young-onset and average-onset colorectal cancer: an international cross-sectional survey. *Support Care Cancer*. 2020 Dec;28(12):6011–6021. doi: 10.1007/s00520-020-05446-5 Epub 2020 Apr 15. PMID: 32296980.
28. Garg R, Cheng V, Ellis U, et al. Direct medical costs of young-onset colorectal cancer: a worldwide systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2022 Aug 30;22(1):1100. doi: 10.1186/s12913-022-08481-6 PMID: 36042470; PMCID: PMC9426038.
29. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2018;14(3):134–140. doi: 10.1111/ajco.12780 EDN ZZXGUH.
30. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., и соавт. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии*. 2016;62(6):807–811. EDN XEPBZV. / Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G., et al. Optimization of approaches to the choice of the object of surgical treatment in patients with cervical cancer (the role of the study of sentinel lymph nodes). *Questions of oncology*. 2016;62(6):807–811. EDN XEPBZV. (in Russ.).
31. Абузарова Г.П., Алентов И.И., Анпилогов С.В., и соавт. Онкогинекология: Национальное руководство (Под редакцией Каприна А.Д., Ашрафьяна Л.А., Стилиди И.С.). Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2019; 384 с. (Национальные руководства). ISBN 978-5-9704-5329-2. doi: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384 EDN RCNLIG. / Abuzarova G.R., Alentov I.I., Anpilogov S.V., et al. Oncogynecology: National Guide (Edited by Kaplin A.D., Ashrafyan L.A., Stilidi I.S.) Moscow: Limited Liability Company Publishing Group “GEOTAR-Media”, 2019. — 384 p. — (National Guidelines). (in Russ.). ISBN 978-5-9704-5329-2. doi: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384. EDN RKNLIG.
32. Venugopal A, Stoffel EM. Colorectal Cancer in Young Adults. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019 Mar;17(1):89–98. doi: 10.1007/s11938-019-00219-4 PMID: 30712157.
33. Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, et al. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Apr;18(4):23. doi: 10.1007/s11864-017-0463-3 PMID: 28391421.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-108-116>



Пристеночная микробиота дивертикулов при воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни (пилотное исследование)

Шакиров Р.Р.^{1,2}, Панкратова Ю.С.^{1,2}, Сенина А.М.³, Булыгина Е.А.³, Карасева О.С.³, Григорьева Т.В.³, Яруллина Д.Р.³, Карпухин О.Ю.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия)

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Оренбургский тракт, д. 138, г. Казань, 420064, Россия)

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: выявление специфики пристеночной микробиоты воспаленных дивертикулов и оценка ее влияния на прогрессирование дивертикулярной болезни до воспалительных осложнений, требующих хирургической коррекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: методами классической микробиологии и с помощью анализа библиотек последовательностей генов 16S рРНК, секвенированных на платформе Illumina MiSeq, проведено пилотное исследование пристеночной микробиоты дивертикулов в четырех резецированных препаратах сигмовидной кишки у пациентов, оперированных по поводу воспалительных осложнений дивертикулярной болезни.

РЕЗУЛЬТАТЫ: на фоне выраженного индивидуального характера микробиоты каждого пациента, во всех образцах в значительном количестве обнаружены энтеробактерии, а соотношение *Prevotella*-к-*Bacteroides* (P/B) было смещено в сторону преобладания *Bacteroides*. В трех образцах *Firmicutes* преобладали над *Bacteroidetes*. Так же в трех образцах равновесие в микробном пейзаже было значительно смещено в сторону одного рода: *Parvimonas*, *Akkermansia*, *Bacteroides* или *Bifidobacterium*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: анализ микробиоты внутри воспаленных дивертикулов позволил выявить определенные сдвиги в кишечном микробиоме, которые могут способствовать прогрессированию воспаления в дивертикуле вплоть до его воспалительной деструкции. Полученные данные представляют интерес для понимания механизмов патогенеза заболевания, поиска новых методов эффективного купирования воспаления дивертикулов и профилактики его рецидивов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота кишечника, дивертикулярная болезнь

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФ (грант № 22-16-00040). Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шакиров Р.Р., Панкратова Ю.С., Сенина А.М., Булыгина Е.А., Карасева О.С., Григорьева Т.В., Яруллина Д.Р., Карпухин О.Ю. Пристеночная микробиота дивертикулов при воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни (пилотное исследование). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 108–116. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-108-116>

Mucosal microbiota of the diverticula in inflammatory complications of diverticular disease (a pilot study)

Rais R. Shakirov^{1,2}, Yuliia S. Pankratova^{1,2}, Anastasiya M. Senina³, Eugenia A. Boulygina³, Olga S. Karaseva³, Tatiana V. Grigoryeva³, Dina R. Yarullina³, Oleg Y. Karpukhin^{1,2}

¹Kazan State Medical University (Butlerova st., 49, Kazan, 420012, Russia)

²Republican Clinical Hospital (Orenburg tract, 138, Kazan, 420064, Russia)

³Kazan Federal University (Kremlevskaya st., 18, Kazan, 420008, Russia)

ABSTRACT

AIM: to identify the specificity of the mucosal microbiota of inflamed diverticula and to assess its influence on the progression of diverticular disease to inflammatory complications requiring surgery.

PATIENTS AND METHODS: in this pilot study using classical culture methods and analysis of 16S rDNA libraries sequenced on the Illumina MiSeq platform, we characterized the mucosa-associated microbiota of four diverticula in resected colon specimens of patients.

RESULTS: in all the samples the abundance of Enterobacteria and the shift towards the predominance of Bacteroides in the ratio of Prevotella-to-Bacteroides (P/B) was detected. In three samples, Firmicutes prevailed over Bacteroidetes. Also, in three samples the balance in the microbial landscape was strongly shifted towards one genus: Bacteroidetes, Parvimonas, Akkermansia, or Bifidobacterium.

CONCLUSION: microbiota inside inflamed diverticula revealed the specific shifts in the intestinal microbiome that may contribute to the progression of inflammation in the diverticulum up to its inflammatory destruction.

KEYWORDS: gut microbiota, diverticular disease

FUNDING STATEMENT: This research was funded by Russian Science Foundation (grant N 22-16-00040). The work was performed in frames of the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030)

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Shakirov R.R., Pankratova Y.S., Senina A.M., Boulygina E.A., Karaseva O.S., Grigoryeva T.V., Yarullina D.R., Karpukhin O.Y. Mucosal microbiota of the diverticula in inflammatory complications of diverticular disease (A pilot study). *Koloproktologia*. 2024;23(1):108–116. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-108-116>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Яруллина Дина Рашидовна, кафедра микробиологии Института фундаментальной медицины и биологии КФУ, Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, Казань, 420008, Россия; тел.: +7 (927) 030-09-50; e-mail: kasfes@gmail.com, Dina.Yarullina@kpfu.ru.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dina Yarullina, Department of Microbiology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kremlevskaya str. 18, Kazan, 420008, Russian; tel.: +7 (927) 030-09-50; e-mail: kasfes@gmail.com; Dina.Yarullina@kpfu.ru.

Дата поступления — 01.08.2023

Received — 01.08.2023

После доработки — 23.11.2023

Revised — 23.11.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие большое внимание уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе метаболического синдрома, воспалительных, онкологических, нейродегенеративных и ряда других заболеваний [1]. Видовой состав и соотношение микроорганизмов, входящих в микробиоту кишечника, чрезвычайно многообразны и зависят от множества факторов. Генетика, возраст, прием антибиотиков, диета, сопутствующие заболевания могут влиять на микробиом, что делает его весьма динамичной и индивидуальной экосистемой [2]. Большинство публикаций рассматривают изменения лишь полостной микробиоты при различных патологических состояниях, в то время как пристеночная микробиота, обеспечивающая колонизационную резистентность, изучена значительно меньше. Известные различия между фекальной и пристеночной микробиотой [3] особо актуальны при дивертикулярной болезни (ДБ), для которой характерно формирование особой микробной среды в замкнутом пространстве дивертикула [4]. Исследования, посвященные роли кишечной микробиоты в прогрессировании ДБ, немногочисленны, а их результаты — противоречивы [5]. Как правило, они описывают изменения фекальной микробиоты. В доступной нам литературе обнаружена одна работа, посвященная анализу микробиоты

резецированных препаратов у пациентов с хроническим течением ДБ [6]. Кроме выявленных различий в микробном пейзаже кишечника между здоровыми людьми и пациентами с ДБ, на роль кишечной микробиоты в патогенезе ДБ указывают эффективность пробиотиков и топического антибиотика рифаксимины в терапии ДБ [7,8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление специфики пристеночной микробиоты воспаленных дивертикулов и оценка ее влияния на прогрессирование ДБ до воспалительных осложнений, требующих хирургической коррекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинко-лабораторное исследование четырех образцов сигмовидной кишки пациентов, находившихся на лечении в отделении колопроктологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан» с февраля 2020 г. по февраль 2022 г. Мужчин — 3, женщина — 1. Средний возраст — $61,5 \pm 7,89$ лет. Клинические характеристики пациентов отражены в Таблице 1. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ от

Таблица 1. Клинические характеристики обследованной группы пациентов**Table 1.** Clinical characteristics of the examined group of patients

№	Пациент, возраст	Пол	Локализация дивертикула	Клинический диагноз	Курс антибиотикотерапии перед операцией
1	К., 52	М	Сигмовидная кишка	ДБ сигмовидной кишки, осложненная дивертикулитом и параколическим абсцессом	да
2	Г., 52	М	Сигмовидная кишка	ДБ сигмовидной кишки, осложненная дивертикулитом, воспалительным инфильтратом и формированием воспалительной стриктуры	нет
3	Б., 68	М	Сигмовидная кишка	ДБ сигмовидной кишки, дивертикулит, хроническое непрерывное течение, рефрактерность к проводимой терапии	нет
4	Ш., 68	Ж	Сигмовидная кишка	ДБ сигмовидной кишки, осложненная дивертикулитом и формированием воспалительной стриктуры	да

Таблица 2. Оценка микробиоты дивертикулов культуральным методом**Table 2.** Microbiota of diverticula assessed by culture method

Группы микроорганизмов, КОЕ/г	1 К, 52	2 Г, 52	3 Б, 68	4 Ш, 68
Общее микробное число аэробов	$2,84 \times 10^{13}$	$3,95 \times 10^{12}$	$3,5 \times 10^9$	$1,55 \times 10^{12}$
Общее микробное число анаэробов	8×10^{11}	$5,75 \times 10^{12}$	3×10^9	$9,5 \times 10^{11}$
Лактобациллы	$1,42 \times 10^{12}$	10^{11}	$1,5 \times 10^9$	$7,4 \times 10^{11}$
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$9,85 \times 10^{11}$	0	$4,1 \times 10^9$	$5,5 \times 10^{10}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1,85 \times 10^{12}$	$1,40 \times 10^{12}$	10^9	4×10^{11}
<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.	0	3×10^9	0	5×10^8

Таблица 3. Показатели альфа-разнообразия пристеночной микробиоты дивертикулов**Table 3.** Alpha-diversity indices of the mucosal microbiota of the diverticula

Показатели альфа-разнообразия	1 К, 52	2 Г, 52	3 Б, 68	4 Ш, 68
Количество ОТЕ	665	442	568	564
Филогенетическое разнообразие (Faith's PD)	41,0	29,8	32,9	29,9
Индекс Чао1	670,4	503,9	636,7	628,0
Индекс Шеннона	7,3	5,4	5,6	6,0
Индекс Симпсона	0,98	0,9	0,9	1,0

26.04.2022 протокол №4, от каждого пациента получено информированное согласие.

В ходе оперативного вмешательства после резекции кишки в стерильных условиях из препарата резецированной кишки проводили забор пораженного дивертикула в едином блоке с окружающими тканями, не разрушая его целостности, затем образцы отправляли на микробиологическое исследование и геномное секвенирование в ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Транспортировку образцов проводили при температуре + 4°C продолжительностью не более 2 часов.

Спектр культивируемых микроорганизмов образцов анализировали методами классической микробиологии с использованием питательных сред общего и специального назначения, как описано нами ранее [9]. Образцы предварительно обрабатывали протеиназой в течение 1 часа при 55°C, после чего проводили выделение ДНК с помощью набора Fast DNA SPIN Kit (MP Biomedicals). Подготовку метагеномных библиотек ДНК и высокопроизводительное секвенирование проводили по стандартному протоколу

производителя на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием пары праймеров, обеспечивающих амплификацию гипервариабельных участков V3 и V4 16S рРНК. Результаты секвенирования анализировали с помощью программного обеспечения QIIME 1.9.1. Выравненные последовательности сгруппировывали в операционные таксономические единицы (ОТЕ) с 97% сходством.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью определения микробиоты внутри воспаленных дивертикулов, пристеночная микробиота четырех воспаленных дивертикулов сигмовидной кишки исследована рутинными методами классической микробиологии (Табл. 2) и с помощью анализа библиотек последовательностей генов 16S рРНК, секвенированных на платформе Illumina MiSeq (Табл. 3, 4). Для оценки альфа-разнообразия (таксономического богатства микробных сообществ) рассчитали индексы таксономического разнообразия Чао1, Шеннона

Таблица 4. Основные таксоны, обнаруженные в дивертикулах с помощью секвенирования гена 16S рибосомной РНК*
Table 4. Major taxa detected in diverticula by 16S ribosomal RNA gene sequencing*

Таксоны	Относительное содержание, %			
	1 К, 52	2 Г, 52	3 Б, 68	4 Ш, 68
<i>Actinobacteria</i>	3,6	0,9	0,6	11,5
<i>Bifidobacteriales</i>	0,0	0,0	0,0	10,3
<i>Bifidobacteriaceae</i>	0,0	0,0	0,0	10,3
<i>Bifidobacterium</i>	0,0	0,0	0,0	10,3
<i>Coriobacteriales</i>	3,3	0,7	0,6	1,1
<i>Coriobacteriaceae</i>	3,3	0,7	0,6	1,1
<i>Collinsella</i>	2,3	0,0	0,3	0,0
<i>Bacteroidetes</i>	16,6	17,6	13,3	42,7
<i>Bacteroidales</i>	16,6	17,6	13,3	42,7
<i>Bacteroidaceae</i>	8,0	10,7	9,7	40,1
<i>Bacteroides</i>	8,0	10,7	9,7	40,1
<i>Porphyromonadaceae</i>	1,4	3,6	0,6	0,3
<i>Parabacteroides</i>	1,4	1,2	0,6	0,3
<i>Porphyromonas</i>	0,0	2,4	0,0	0,0
<i>Prevotellaceae</i>	5,4	0,8	0,8	0,2
<i>Prevotella</i>	5,4	0,8	0,8	0,2
<i>Rikenellaceae</i>	1,2	1,0	0,2	1,2
<i>[Odoribacteraceae]</i>	0,2	1,3	0,2	0,0
<i>[Paraprevotellaceae]</i>	0,3	0,0	1,0	0,0
<i>Firmicutes</i>	69,3	55,5	48,9	37,6
<i>Gemellales</i>	0,0	3,4	0,3	0,0
<i>Gemellaceae</i>	0,0	3,4	0,3	0,0
<i>Lactobacillales</i>	2,5	0,6	0,0	0,4
<i>Streptococcaceae</i>	1,6	0,0	0,0	0,4
<i>Streptococcus</i>	1,4	0,0	0,0	0,4
<i>Clostridiales</i>	66,3	50,8	46,2	34,9
<i>Christensenellaceae</i>	1,0	1,4	3,0	0,0
<i>Clostridiaceae</i>	2,4	0,1	0,4	0,8
<i>Lachnospiraceae</i>	27,4	8,5	10,5	17,4
<i>Blautia</i>	6,9	0,0	0,3	8,3
<i>Coprococcus</i>	4,8	1,3	1,7	0,8
<i>Dorea</i>	1,3	0,1	0,5	3,0
<i>Roseburia</i>	4,7	0,0	0,0	0,8
<i>[Ruminococcus]</i>	1,0	2,8	3,0	2,2
<i>Peptostreptococcaceae</i>	0,0	4,3	0,6	0,0
<i>Peptostreptococcus</i>	0,0	4,3	0,6	0,0
<i>Ruminococcaceae</i>	25,2	8,8	25,5	12,7

Таксоны	Относительное содержание, %			
	1 К, 52	2 Г, 52	3 Б, 68	4 Ш, 68
<i>Faecalibacterium</i>	9,1	0,0	0,0	5,2
<i>Oscillospira</i>	0,9	2,3	1,4	1,6
<i>Ruminococcus</i>	3,0	0,3	10,7	2,3
<i>Veillonellaceae</i>	1,0	0,1	2,3	2,2
<i>Dialister</i>	0,3	0,0	0,1	1,5
<i>Phascolarctobacterium</i>	0,7	0,0	2,3	0,0
<i>[Mogibacteriaceae]</i>	0,3	1,1	0,2	0,0
<i>[Tissierellaceae]</i>	0,0	23,1	1,4	0,0
<i>Anaerococcus</i>	0,0	2,1	0,0	0,0
<i>Parvimonas</i>	0,0	21,0	1,4	0,0
<i>Erysipelotrichales</i>	0,4	0,2	2,3	2,2
<i>Erysipelotrichaceae</i>	0,0	0,3	2,3	2,4
<i>Proteobacteria</i>	9,5	17,5	4,5	8,0
<i>Rhizobiales</i>	0,6	0,4	0,2	1,3
<i>Burkholderiales</i>	1,3	0,1	0,1	2,0
<i>Alcaligenaceae</i>	0,2	0,0	0,1	1,8
<i>Sutterella</i>	0,2	0,0	0,1	1,8
<i>Oxalobacteraceae</i>	1,0	0,0	0,1	0,2
<i>Ralstonia</i>	1,0	0,0	0,0	0,2
<i>Desulfovibrionales</i>	0,0	2,2	0,3	0,0
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,0	2,2	0,3	0,0
<i>Desulfovibrio</i>	0,0	1,2	0,0	0,0
<i>Enterobacteriales</i>	5,4	14,6	3,8	4,5
<i>Enterobacteriaceae</i>	5,4	14,6	3,8	4,5
<i>Pseudomonadales</i>	1,4	0,1	0,0	0,0
<i>Synergistetes</i>	0,0	0,0	1,5	0,2
<i>Synergistales</i>	0,0	0,0	1,5	0,2
<i>Synergistaceae</i>	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Verrucomicrobia</i>	0,4	8,3	30,6	0,0
<i>Verrucomicrobiales</i>	0,4	8,2	30,6	0,0
<i>Verrucomicrobiaceae</i>	0,4	8,2	30,6	0,0
<i>Akkermansia</i>	0,4	8,2	30,6	0,0
Другие филы	0,6	0,3	0,7	0,0

Примечание: * Представлены таксоны, относительное содержание которых по крайней мере в одном из образцов превышает 1%

Note: * The taxa with average relative abundance above 1% at least in one of the samples are displayed

и Симпсона, показатель филогенетического разнообразия Faith's PD и количество OTE (операционных таксономических единиц). Альфа-разнообразие микробиоты в образце №1 было достоверно выше, чем в других образцах по показателю видового богатства (количеству обнаруженных видов или OTE), показателю филогенетического разнообразия Faith's PD (который учитывает не только число различных OTE, но и их таксономическое положение), а также индексам альфа-разнообразия Чоу1 и Шеннона, но не индексу Симпсона (Табл. 3). Для оценки бета-разнообразия (различий, расстояния между сообществами) рассчитали критерий несходства

Брея-Кёртиса и с его помощью установили, что микробные сообщества воспаленных дивертикулов, полученных от разных пациентов, значительно отличаются друг от друга (Рис. 1А). Векторы на двойной диаграмме РСА демонстрируют семейства, которые в большей степени определяют различия между таксономическими профилями образцов (Рис. 1Б). При этом между семействами *Verrucomicrobiaceae/Bacteroidaceae* и *Lachnospiraceae/[Tissierellaceae]* отмечена негативная корреляция, а между семействами *Ruminococcaceae/Lachnospiraceae* и *Verrucomicrobiaceae/[Tissierellaceae]* корреляция не выявлена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая симптоматика ДБ развивается при воспалении стенки дивертикула в результате локальной ишемии слизистой дивертикула по причине сдавления сосудов подслизистого слоя, травмы стенок дивертикула плотными каловыми камнями и микроперфораций [10]. Измененная микрофлора может способствовать микроперфорации и вялотекущему воспалению, нарушая барьерную функцию слизистой оболочки и стимулируя высвобождение воспалительных цитокинов [11]. В пользу этиологической значимости кишечной микробиоты в развитии ДБ свидетельствуют изменения в составе микробиоты у пациентов с ДБ [5], а также эффективность рифаксимины и некоторых пробиотиков при лечении ДБ [7,8]. Характеристика микробиоты полости дивертикулов в резецированных препаратах сигмовидной кишки пациентов с воспалительными осложнениями ДБ позволит определить специфику микробиоты

в замкнутом пространстве дивертикула и ее возможную триггерную роль в патогенезе острого дивертикулита (ОД).

Основу кишечной микробиоты у человека как в норме, так и при различных патологиях составляют филы *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, а представленность фил *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* и др. обычно ниже [12]. Действительно, в исследуемых образцах представители *Firmicutes* и *Bacteroidetes* суммарно составляли от 62,2% (№3) до 85,9% (№1) от всей микробиоты. Исследовав отношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes* (F/B), которое широко используется в качестве характеристики состояния кишечной микробиоты [13], мы обнаружили, что в трех образцах *Firmicutes* преобладали над *Bacteroidetes*, а в образце №4 количество этих двух фил было примерно одинаковым. Высокие значения F/B встречаются при ожирении [14], сахарном диабете [15] и синдроме раздраженного кишечника [16]. Образец №3 был необычен

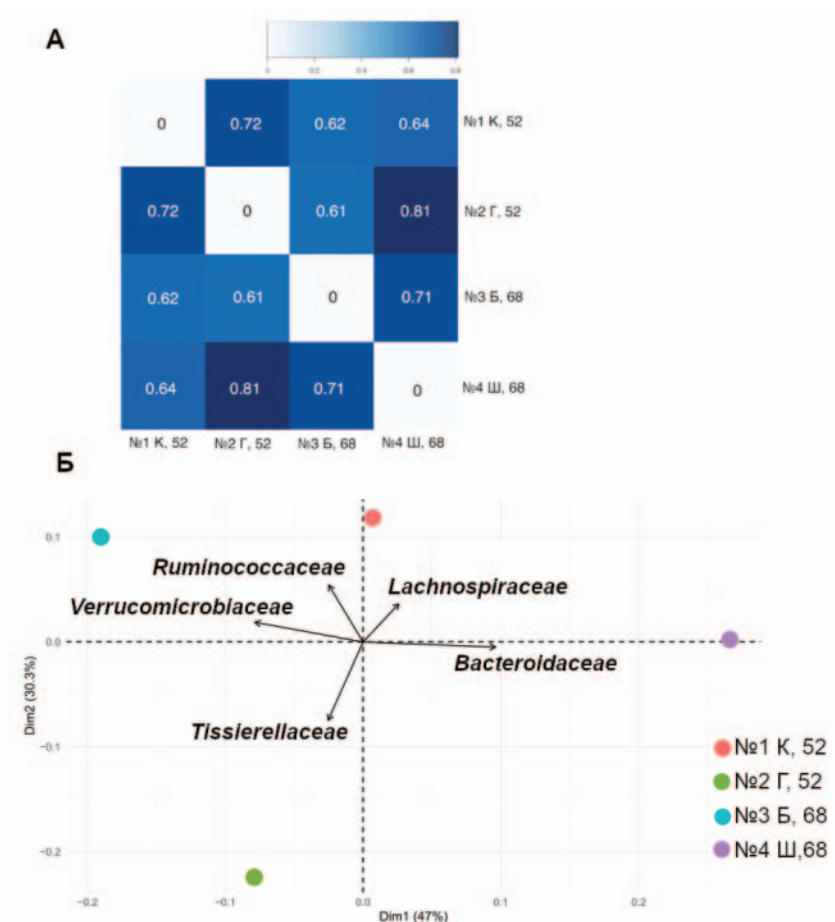


Рисунок 1. Бета-разнообразие микробиоты воспаленных дивертикулов. А — Тепловая карта, построенная на основе критерия несходства Брея-Кёртиса. Б — Двойная диаграмма PCA.

Figure 1. Beta-diversity of inflamed diverticula. A — Heatmap shows degree of dissimilarity based on Bray-Curtis index. Б — Principal-coordinate analysis (PCA) biplot. Arrows represent individual families driving the separation of samples along the principal components, and their length correlates with the feature loadings and the biplot axis. Colored dots represent different samples

наличием *Synergistetes* (1,5%) и высоким содержанием *Verrucomicrobia* (30,8%), а образец №4 характеризовался высоким содержанием *Actinobacteria* (11,5%) (Рис. 2А).

Представленность разных классов бактерий также сильно отличалась в четырех исследованных дивертикулах. Доминирующими классами были *Clostridia* (34,9–66,3%), *Bacteroidia* (13,3–42,7%) и *Gammaproteobacteria* (3,8–14,7%). Образец №4 отличался высоким содержанием *Actinobacteria* (10,3%), а №2 и №3 — *Verrucomicrobiae* (8,2% и 30,6%, соответственно).

Основную массу микробиоты составляли представители семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae* и *Enterobacteriaceae*. Они обнаруживались во всех исследуемых образцах, однако их содержание в них существенно варьировало (Рис. 2Б). К многочисленным семействам также следует отнести *Verrucomicrobiaceae* и *[Tissierellaceae]*, которые, однако, отсутствовали в некоторых образцах (Табл. 4). По данным литературы, ДБ сопровождается увеличением численности семейства *Enterobacteriaceae* в кишечнике [17]. В полном соответствии с данным фактом во всех исследованных образцах отмечали значительное содержание энтеробактерий культуральным методом (Табл. 2) и с помощью секвенирования гена 16S рРНК (Табл. 4).

При анализе микробиоты воспаленных дивертикулов на уровне родов отметили, что в трех образцах (№2, №3, №4) равновесие в микробном пейзаже было сильно смещено в сторону одного рода, что подтверждается высокими значениями индекса Симпсона (Табл. 3). Так, в №2 доминирующим родом был *Parvimonas* (21,3%). Единственный вид этого

рода — *Parvimonas micra* — это грамотрицательные анаэробные кокки, которые часто обнаруживаются при смешанных анаэробных инфекциях, например, абсцессе брюшной полости [18]. Таким образом, обнаружение этих бактерий в воспаленном дивертикуле закономерно, но в остальных образцах они либо отсутствовали (№1 и №4), либо содержались в небольшом количестве (1,3% в №3).

В образцах №2 и №3 в большом количестве присутствовали бактерии *Akkermansia muciniphila* (8,1% и 30,8%, соответственно), причем в №3 этот вид доминировал в микробиоте дивертикула. Чрезмерный рост *A. muciniphila* приводит к деградации муцина, необратимому повреждению тканей организма, в частности, слизистой оболочки толстой кишки, способствует выделению эндотоксина [19].

В образце №4 отмечено высокое содержание *Bifidobacterium* (10,3%), которые уступают в количестве лишь *Bacteroides* (40,1%). Несмотря на известные благотворные эффекты бифидобактерий на здоровье человека [20], имеются свидетельства того, что при ОД их содержание в кишечнике повышается [21], а при симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни (СНДБ) коррелирует с тяжестью симптоматики [22].

Известно, что при дивертикулите и СНДБ в фекальной микробиоте снижено содержание *Clostridium* кластера IV, к которому, в соответствии с современной систематикой, относят несколько родов семейства *Ruminococcaceae*, включая противовоспалительный и бутират-продуцирующий вид *Faecalibacterium prausnitzii* [23]. В исследованных дивертикулах, напротив, численность *Ruminococcaceae* была высокой (8,8–25,5%), а *F. prausnitzii* в значительном количестве

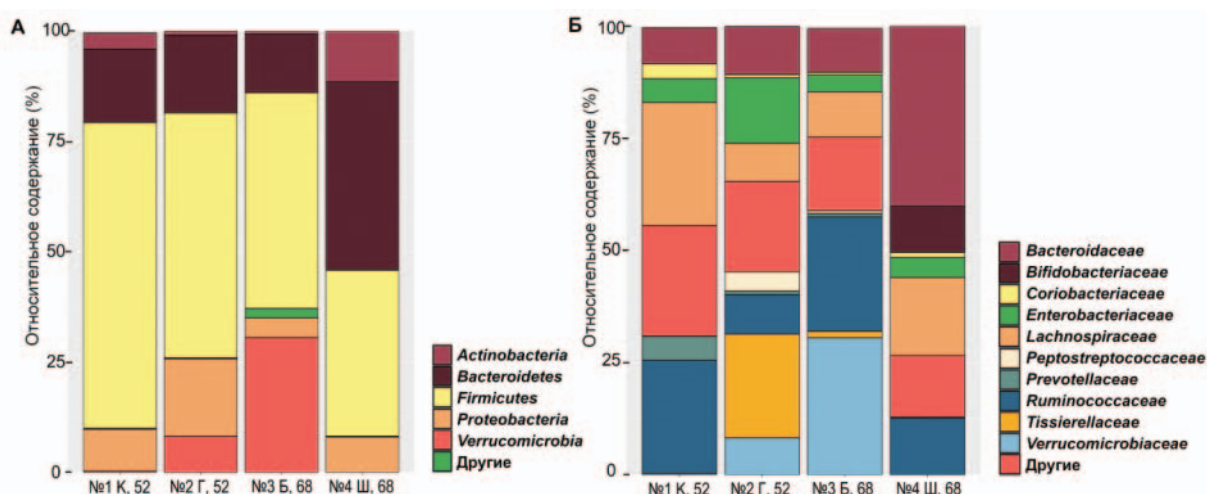


Рисунок 2. Содержание (%) фил (А) и семейств (Б) в воспаленных дивертикулах. На уровне фил показаны таксоны с относительным содержанием выше 1%. На уровне семейств показаны топ 10 наиболее многочисленных семейств.

Figure 2. Relative abundance (%) of phyla (А) and families (Б) in inflamed diverticula. At the phylum level, the taxa with average relative abundance above 1% are displayed. At the family level, the top ten taxa are exhibited.

присутствовал в №1 и №4 (9,1% и 5,2%, соответственно). В воспаленных дивертикулах обнаружены и другие бутират-продуцирующие бактерии — *Blautia*, *Coprococcus* и *Roseburia* (Табл. 4).

Анализируя соотношение *Prevotella*-к-*Bacteroides* (P/B), мы обнаружили, что воспаление дивертикула сопряжено со сдвигом в сторону преобладания *Bacteroides* (Табл. 4). Во всех исследованных образцах род *Bacteroides* содержался в значительных количествах (8,0–40,1%), а в образце №4 был самым многочисленным в микробном сообществе (40,1%), что хорошо согласуется с клинической картиной воспалительных осложнений ДБ. Грамотрицательные палочковидные аэробные бактерии *Bacteroides* spp., а также выделенные, согласно современной систематике, из данного рода в отдельные таксономические единицы *Parabacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. и некоторые другие, часто выявляются при полимикробных инфекциях слизистых оболочек, в частности, при тяжелых интраабдоминальных инфекциях. Бактероидные инфекции встречаются в любых участках тела, включая центральную нервную систему, голову и шею, грудную клетку, внутренние органы, кожу и мягкие ткани, но очаг воспаления, как правило, располагается в ЖКТ, то есть участке, колонизированном данными бактериями [24].

Кроме того, содержание в кишечнике родов *Prevotella* и *Bacteroides* определяет энтеротип человека. Энтеротип 1 характеризуется относительно высокой численностью *Bacteroides* spp., а энтеротип 2 — *Prevotella* spp. [25]. Энтеротип 1 чаще встречается у людей, придерживающихся западной диеты с высоким потреблением животного белка и насыщенных жиров, а энтеротип 2 — при диете, богатой углеводами и клетчаткой [26]. Тем не менее, концентрация холестерина и проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида (ТМАО) в плазме крови при энтеротипе 2 была значительно выше, чем при энтеротипе 1 [27,28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном пилотном исследовании предпринята попытка проследить индивидуальный состав пристеночной микробиоты дивертикул у пациентов с клиникой острых и хронических воспалительных осложнений ДБ. Анализ микробиоты внутри воспаленных дивертикулов позволил выявить определенные сдвиги в кишечном микробиоме, которые могут способствовать прогрессированию воспаления в дивертикуле вплоть до его воспалительной деструкции. На фоне выявленных существенных

различий между микробными сообществами воспаленных дивертикулов, во всех в значительном количестве содержались энтеробактерии, а соотношение *Prevotella*-к-*Bacteroides* (P/B) было смещено в сторону преобладания *Bacteroides*. В трех образцах *Firmicutes* преобладали над *Bacteroidetes* (в образцах №1, №2, №3) и отмечено доминирование отдельных родов: *Parvimonas* (21,0% в №2), *Akkermansia* (30,6% в №3), *Bacteroides* и *Bifidobacterium* (соответственно, 40,1% и 10,3% в №4). К лимитирующим факторам выполненного исследования относятся ограниченность исследованного участка кишечника и небольшое число пациентов. Для выявления достоверной информации о закономерностях динамики микробиоты в дивертикуле при воспалительных осложнениях необходимы исследования больших рандомизированных групп пациентов. Тем не менее, полученные данные о специфике пристеночной микробиоты в дивертикулах резецированных препаратов кишки представляют, на наш взгляд, клинический интерес и могут способствовать построению плана дальнейших исследований, направленных на понимание патогенеза заболевания, поиск новых методов эффективного лечения, купирования воспаления дивертикулов и профилактики рецидивов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Карпукхин О.Ю., Яруллина Д.Р.

Сбор и обработка материалов: Шакиров Р.Р., Панкратова Ю.С., Карасева О.С., Сенина А.М., Булыгина Е.А.

Статистическая обработка: Карасева О.С., Сенина А.М. Автор рисунков: Сенина А.М.

Написание текста: Карпукхин О.Ю., Яруллина Д.Р.

Редактирование: Карпукхин О.Ю., Яруллина Д.Р., Григорьева Т.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Oleg Y. Karpukhin, Dina R. Yarullina

Collection and processing of the material: Rais R. Shakirov, Yuliia S. Pankratova, Anastasiya M. Senina, Eugenia A. Boulygina, Olga S. Karaseva

Statistical processing: Anastasiya M. Senina, Olga S. Karaseva

Author of the figures: Anastasiya M. Senina

Writing of the text: Oleg Y. Karpukhin, Dina R. Yarullina

Editing: Oleg Y. Karpukhin, Dina R. Yarullina, Tatiana V. Grigoryeva

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Шакиров Раис Рафисович — ассистент кафедры хирургических болезней КГМУ, врач-колопроктолог

отделения колопроктологии РКБ МЗ РТ; ORCID 0000-0001-8344-2696

Панкратова Юлия Сергеевна — ассистент кафедры хирургических болезней КГМУ, врач хирург отделения хирургии №1; ORCID 0000-0001-7498-2412

Сенина Анастасия Михайловна — аспирант, научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем» КФУ; ORCID 0000-0002-9491-1694

Булыгина Евгения Александровна — научный сотрудник НИЛ «Биомедицинские регенеративные технологии» КФУ; ORCID 0000-0003-3458-1176

Карасева Ольга Сергеевна — магистрант кафедры микробиологии Института фундаментальной медицины и биологии КФУ; ORCID 0000-0002-8968-065X

Григорьева Татьяна Владимировна — ведущий научный сотрудник НИЛ «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии КФУ; ORCID 0000-0001-5314-7012

Яруллина Дина Рашидовна — к.б.н., доцент кафедры микробиологии Института фундаментальной медицины и биологии КФУ; ORCID 0000-0003-0717-302X

Карпукhin Олег Юрьевич — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней КГМУ, куратор отделения колопроктологии РКБ МЗ РТ; ORCID 0000-0002-7479-4945

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Rais R. Shakirov — 0000-0001-8344-2696

Yuliia S. Pankratova — 0000-0001-7498-2412

Anastasiya M. Senina — 0000-0002-9491-1694

Eugenia A. Boulygina — 0000-0003-3458-1176

Olga S. Karaseva — 0000-0002-8968-065X

Tatiana V. Grigoryeva — 0000-0001-5314-7012

Dina R. Yarullina — 0000-0003-0717-302X

Oleg Y. Karpukhin — 0000-0002-7479-4945

ЛИТЕРАТУРА

- Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:625913. doi: 10.3389/fcimb.2021.625913
- Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *Peer J*. 2019;7:e7502. doi: 10.7717/peerj.7502
- Yang M, Hong G, Jin Y, et al. Mucosal-associated microbiota other than luminal microbiota has a close relationship with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:515614. doi: 10.3389/fcimb.2020.515614
- Ардатская М.Д., Ачкасов С.И., Веселов В.В., и соавт. Клинические рекомендации. Дивертикулярная болезнь. *Колопроктология*. 2021;20(3):10–27. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27
- Reitano E, Francione E, Bona E, et al. Gut microbiota association with diverticular disease pathogenesis and progression: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2022. doi: 10.1007/s10620-022-07600-x
- Schieffer KM, Sabey K, Wright JR, et al. The microbial ecosystem distinguishes chronically diseased tissue from adjacent tissue in the sigmoid colon of chronic, recurrent diverticulitis patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):8467. doi: 10.1038/s41598-017-06787-8
- Piccioni A, Franza L, Brigida M, et al. Gut microbiota and acute diverticulitis: role of probiotics in management of this delicate pathophysiological balance. *J Pers Med*. 2021;11(4):298. doi: 10.3390/jpm11040298
- Moniuszko A, Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: a “real-life” study. *Prz Gastroenterol*. 2017;12(2):145–51. doi: 10.5114/pg.2017.68167
- Yarullina DR, Shafigullin MU, Sakulin KA, et al. Characterization of gut contractility and microbiota in patients with severe chronic constipation. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0235985. doi: 10.1371/journal.pone.0235985
- Wedel T, Barrenschee M, Lange C, et al. Morphologic basis for developing diverticular disease, diverticulitis, and diverticular bleeding. *Viszeralmedizin*. 2015;31(2):76–82. doi: 10.1159/000381431
- Sheth A, Floch M. Probiotics and diverticular disease. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(1):41–4. doi: 10.1177/0884533608329230
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009
- Di Piero F. Gut microbiota parameters potentially useful in clinical perspective. *Microorganisms*. 2021;9(11):2402. doi: 10.3390/microorganisms9112402
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–3. doi: 10.1038/4441022a
- Pascale A, Marchesi N, Marelli C, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. 2018;61(3):357–371. doi: 10.1007/s12020-018-1605-5
- Duan R, Zhu S, Wang B, et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16s rRNA-targeted sequencing: A systematic review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(2):e00012. doi: 10.14309/ctg.0000000000000012
- Linninge C, Roth B, Erlanson-Albertsson C, et al. Abundance of *Enterobacteriaceae* in the colon mucosa in diverticular disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2018;9(1):18–27. doi: 10.4291/wjgp.v9.i1.18
- Ang MY, Dymock D, Tan JL, et al. Genome sequence of *Parvimonas micra* strain A293, isolated from an abdominal abscess from a patient in the United Kingdom. *Genome Announc*. 2013;1(6):e01025–13. doi: 10.1128/genomeA.01025-13
- Wang Q, Huang S-Q, Li C-Q, et al. *Akkermansia muciniphila* may determine chondroitin sulfate ameliorating or aggravating osteoarthritis. *Front Microbiol*. 2017;8:1955. doi: 10.3389/fmicb.2017.01955
- Chen J, Chen X, Ho CL. Recent development of probiotic bifidobacteria for treating human diseases. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:770248. doi: 10.3389/fbioe.2021.770248
- Gueimonde M, Ouwehand A, Huhtinen H, et al. Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis, and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3985–9. doi: 10.3748/wjg.v13.i29.3985
- Kvasnovsky CL, Leong LEX, Choo JM, et al. Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: A pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:107–12. doi: 10.1097/MEG.0000000000000995

23. Barbara G, Scaioli E, Barbaro MR, et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017;66(7):1252–61. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312377
24. Falagas ME, Siakavellas E. *Bacteroides*, *Prevotella*, and *Porphyromonas* species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;15(1):1–9. doi: 10.1016/s0924-8579(99)00164-8
25. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80. doi: 10.1038/nature09944

REFERENCES

1. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:625913. doi: 10.3389/fcimb.2021.625913
2. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *Peer J*. 2019;7:e7502. doi: 10.7717/peerj.7502
3. Yang M, Hong G, Jin Y, et al. Mucosal-associated microbiota other than luminal microbiota has a close relationship with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:515614. doi: 10.3389/fcimb.2020.515614
4. Ardatskaya M.D., Achkasov S.I., Veselov V.V., et al. Klinicheskie rekomendatsii. Divertikulyarnaya bolezni'. *Koloproktologiya*. 2021;20(3):10–27. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27
5. Reitano E, Francone E, Bona E, et al. Gut microbiota association with diverticular disease pathogenesis and progression: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2022. doi: 10.1007/s10620-022-07600-x
6. Schieffer KM, Sabey K, Wright JR, et al. The microbial ecosystem distinguishes chronically diseased tissue from adjacent tissue in the sigmoid colon of chronic, recurrent diverticulitis patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):8467. doi: 10.1038/s41598-017-06787-8
7. Piccioni A, Franza L, Brigida M, et al. Gut microbiota and acute diverticulitis: role of probiotics in management of this delicate pathophysiological balance. *J Pers Med*. 2021;11(4):298. doi: 10.3390/jpm11040298
8. Moniuszko A, Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: a “real-life” study. *Prz Gastroenterol*. 2017;12(2):145–51. doi: 10.5114/pg.2017.68167
9. Yarullina DR, Shafigullin MU, Sakulin KA, et al. Characterization of gut contractility and microbiota in patients with severe chronic constipation. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0235985. doi: 10.1371/journal.pone.0235985
10. Wedel T, Barrenschee M, Lange C, et al. Morphologic basis for developing diverticular disease, diverticulitis, and diverticular bleeding. *Viszeralmedizin*. 2015;31(2):76–82. doi: 10.1159/000381431
11. Sheth A, Floch M. Probiotics and diverticular disease. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(1):41–4. doi: 10.1177/0884533608329230
12. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009
13. Di Pierro F. Gut microbiota parameters potentially useful in clinical perspective. *Microorganisms*. 2021;9(11):2402. doi: 10.3390/microorganisms9112402
14. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–3. doi: 10.1038/4441022a
15. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. 2018;61(3):357–371. doi: 10.1007/s12020-018-1605-5
16. Duan R, Zhu S, Wang B, et al. Alterations of gut microbiota

26. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–8. doi: 10.1126/science.1208344
27. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576–85. doi: 10.1038/nm.3145
28. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, et al. Microbial enterotypes, inferred by the *Prevotella*-to-*Bacteroides* ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(3):1142–9. doi: 10.1128/AEM.03549-13
- in patients with irritable bowel syndrome based on 16s rrna-targeted sequencing: A systematic review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(2):e00012. doi: 10.14309/ctg.0000000000000012
17. Linnings C, Roth B, Erlanson-Albertsson C, et al. Abundance of *Enterobacteriaceae* in the colon mucosa in diverticular disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2018;9(1):18–27. doi: 10.4291/wjgp.v9.i1.18
18. Ang MY, Dymock D, Tan JL, et al. Genome sequence of *Parvimonas micra* strain A293, isolated from an abdominal abscess from a patient in the United Kingdom. *Genome Announc*. 2013;1(6):e01025–13. doi: 10.1128/genomeA.01025-13
19. Wang Q, Huang S-Q, Li C-Q, et al. *Akkermansia muciniphila* may determine chondroitin sulfate ameliorating or aggravating osteoarthritis. *Front Microbiol*. 2017;8:1955. doi: 10.3389/fmicb.2017.01955
20. Chen J, Chen X, Ho CL. Recent development of probiotic bifidobacteria for treating human diseases. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:770248. doi: 10.3389/fbioe.2021.770248
21. Gueimonde M, Ouwehand A, Huhtinen H, et al. Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis, and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3985–9. doi: 10.3748/wjg.v13.i29.3985
22. Kvasnovsky CL, Leong LEX, Choo JM, et al. Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: A pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:107–12. doi: 10.1097/MEG.0000000000000995
23. Barbara G, Scaioli E, Barbaro MR, et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017;66(7):1252–61. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312377
24. Falagas ME, Siakavellas E. *Bacteroides*, *Prevotella*, and *Porphyromonas* species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;15(1):1–9. doi: 10.1016/s0924-8579(99)00164-8
25. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80. doi: 10.1038/nature09944
26. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–8. doi: 10.1126/science.1208344
27. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576–85. doi: 10.1038/nm.3145
28. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, et al. Microbial enterotypes, inferred by the *Prevotella*-to-*Bacteroides* ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(3):1142–9. doi: 10.1128/AEM.03549-13

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-117-128>



Диагностика и лечение сложных форм острого парапроктита у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови

Штыркова С.В., Соболева О.А., Сабиров К.Р., Новиков В.А., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва, 125167, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: разработать алгоритм диагностики и тактику лечения сложных форм парапроктита (СП) у онкогематологических больных

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в когортное исследование, выполненное с января 2021 по декабрь 2022 гг., были включены 78 пациентов с гемобластозами инфекционным поражением мягких тканей перианальной области. СП выделяли при наличии супралеаторного абсцесса, флегмоны таза, разрушения стенки прямой кишки выше уровня зубчатой линии, поражения тазовых органов. Оценивали соответствие клинических и лабораторных данных и результатов МРТ, а также результаты оперативного дренирования, антибактериальной терапии, вакуум-терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ: СП были выявлены у 7 (8,97%) из 78 пациентов с перианальной инфекцией. При диагностике СП у всех пациентов была выявлена нейтропения (нейтрофилы $\leq 500 \times 10^9/\text{л}$); у двух пациентов отмечено отсутствие лихорадки. Данные клинического осмотра были скорректированы после результатов МРТ в 6 (85,7%) из 7 случаев. Формирование пельвиоректальных абсцессов было отмечено у 5 пациентов, у 2 — поражение пельвиоректальной клетчатки было представлено флегмоной. Кроме того, у 2 пациентов выявлена перфорация прямой кишки выше зубчатой линии, у 1 — ректовагинальный свищ. В связи с сепсисом 4 (57,14%) пациента находились в отделении реанимации, срок наблюдения в отделении реанимации составил, в среднем, 32,5 (17–54) дня. Дренирование абсцессов выполнено всем пациентам, в 3 случаях — сигмостомия. Фаза репарации ран была достигнута у всех пациентов. Сроки репарации составили от 37 до 142 дней, в среднем, 79 суток. Вакуум-терапия проводилась двум пациентам. При использовании вакуум-терапии средний срок репарации ран составил 53,5 дня. В послеоперационном периоде во всех случаях отмечалась фебрильная лихорадка с периодами нормотермии в течение 1 месяца. Умерли двое пациентов в сроки 50 и 215 дней после операции от причин, не связанных с парапроктитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: МРТ органов малого таза — метод диагностики, необходимый для определения объема поражения при СП у онкогематологических пациентов. Развитие СП у пациентов с нейтропенией ассоциировано с высокой частотой сепсиса. Во всех случаях выявления СП следует активно проводить диагностику, направленную на выявление возбудителя как в локусе воспаления, так и в гемокультуре. Лечение пациентов со СП и клинико-лабораторной картиной сепсиса должно проводиться в отделении реанимации в связи с угрозой развития септического шока. Основными методами контроля инфекции являются дренирование абсцессов и антибактериальная терапия, которая должна быть начата до операции и продолжена в послеоперационном периоде до нормотермии и регресса местных признаков воспаления. Вакуум-терапия является безопасным и эффективным методом в комплексном лечении обширных послеоперационных ран у пациентов с нейтропенией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый парапроктит, перианальная инфекция, абсцесс, лейкоз, нейтропения, гемобластоз

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕ ИМЕЛО ИСТОЧНИКА ФИНАНСИРОВАНИЯ

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Штыркова С.В., Соболева О.А., Сабиров К.Р., Новиков В.А., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н. Диагностика и лечение сложных форм острого парапроктита у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 117–128. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-117-128>

Diagnostics and treatment of complicated perianal abscess in patients with hematologic malignancies

Svetlana V. Shtyrkova, Olga A. Soboleva, Kirill R. Sabirov,
Vyacheslav A. Novikov, Karen I. Ntanishyan, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology (Novy Zykovsky proezd, 4, Moscow, 125167, Russia)

ABSTRACT AIM: to work out an algorithm for diagnosis and tactics of treatment of complicated perianal abscess (CPA) in oncohematology.
PATIENTS AND METHODS: the cohort study (January 2021 — December 2022) included 78 patients with hematologic malignancies and infectious lesions of the perianal soft tissues. Complex perianal infection (CPI) was distinguished in the presence of supralelevator abscess, pelvic phlegmon, destruction of the rectal wall above the level of the dentate line, and pelvic organs involvement. The correspondence of clinical, laboratory data and MRI results, as well as the results of surgical drainage, antibacterial therapy, and vacuum therapy were assessed.
RESULTS: CPI was detected in 7 (8.97%) patients with perianal infection. The neutropenia was detected in all patients (neutrophils $< 500 \times 10^9/l$); no fever occurred in two patients. Clinical data were adjusted after MRI results in 6 (85.7%) cases. Pelviorectal abscesses were noted in 5 patients, in 2 — pelvic phlegmon was detected. In addition, 2 patients revealed perforation of the rectum above the dentate line, 1 — rectovaginal fistula. Due to sepsis, 4 (57.14%) patients were in the intensive care unit, the period in the intensive care unit was 32.5 (17–54) days. Abscess drainage was performed in all patients, in 3 cases — diverting sigmoidostomy. The wound repair phase was achieved in all patients. The time of reparation was 79 (37–142) days. Vacuum therapy was used in 2 cases with wound repair time of 53.5 days. Postoperatively, febrile fever with periods of normothermia for 1 month was revealed in all cases. Two patients died within 50 and 215 days from causes unrelated to perianal abscess.
CONCLUSION: pelvic MRI is a preferable diagnostic test to determine the volume of lesion in CPI in patients with hematological malignancies. CPI in patients with neutropenia is associated with a high incidence of sepsis. The main methods of infection control are abscess drainage and antibacterial therapy, which should be started before surgery and continued in the postoperative period until normothermia and regression of local signs of inflammation. Vacuum therapy is a safe and effective method in treatment of big postoperative wounds in patients with neutropenia.

KEYWORDS: perianal abscess, perianal infection, abscess, leukemia, neutropenia, hemoblastosis

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Shtyrkova S.V., Soboleva O.A., Sabirov K.R., Novikov V.A., Ntanishyan K.I., Parovichnikova E.N. Diagnostics and treatment of complicated perianal abscess in patients with hematologic malignancies. *Koloproktologia*. 2024;23(1):117–128. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-117-128>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Штыркова Светлана Витальевна, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, 125167, Россия; тел. моб.: +7 (916) 136-04-21, тел. раб.: +7 (495) 612-61-91; e-mail: sv-styrkova@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Shtyrkova Svetlana V. 125167, National Research Center for Hematology, N.Zykovsky proezd, 4, Moscow, 125167; Russia; tel.: +7 (916) 136-04-21; e-mail: sv-styrkova@mail.ru

Дата поступления — 23.08.2023

Received — 23.08.2023

После доработки — 22.12.2023

Revised — 22.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Алло-ТГСК — Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;

Ауто-ТГСК — Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;

ГКС — глюкокортикостероиды;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз;

ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз;

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии;

ПИ — периаанальная инфекция;

СФП — сложные формы парапроктита;

ХТ — химиотерапия.

Перианальная инфекция (ПИ) у данной категории пациентов отличается вариабельностью клинических проявлений. Помимо параректальных абсцессов и свищей к ПИ относят воспалительные инфильтраты, некрозы кожи анального канала и перианальной области, поражение мягких тканей вследствие гематогенного распространения инфекции и др. [1,6]. Доля пациентов с ПИ, требующих хирургического лечения, составляет 22,1% [6]. Наиболее тяжелой представляется группа пациентов со сложными формами парапроктита (СФП), поражением глубоких клетчаточных пространств и органов малого таза [7]. Развитие инфекции у онкогематологических больных происходит на фоне активного опухолевого процесса, поражения системы кроветворения, нарушений клеточного и гуморального иммунитета, терапии цитостатиками и глюкокортикостероидами (ГКС). В этих условиях местные проявления инфекции могут быть крайне скудными или отсутствовать [1,6], а традиционные клинические ориентиры такие как лихорадка, лейкоцитоз, активность провоспалительных маркеров теряют диагностическую ценность. Хирургическое

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мягких тканей перианальной области (далее — перианальная инфекция) встречается у 7–11% онкогематологических больных [1–5].

лечение пациентов с гемобластозами связано с риском диссеминации инфекции. Частота сепсиса составляет 20–33% [4,8]. Нарушение функции клеточного иммунитета является причиной таких проблем послеоперационного периода, как отсутствие отграничения инфекции и репарации ран. Опубликованные исследования представляют суммарные данные о результатах лечения онкогематологических больных с различными формами периаанальной инфекции. Исследования, освещающие вопросы диагностики и лечения СФП у пациентов с гемобластозами, в литературе не представлены. Актуальными задачами являются: разработка достоверных критериев диагностики и оценки динамики течения инфекционного процесса при СФП; изучение рациональной стратегии антибактериальной терапии; оценка возможности и эффективности применения у пациентов с нейтропенией современных методов лечения гнойных ран, таких как гидроимпульсная и вакуум-терапия [9,10]. Важнейшим аспектом исследования является возможность проведения противоопухолевой терапии у данной категории пациентов. Помимо непосредственной угрозы для жизни пациента инфекционные осложнения, требующие длительного лечения, препятствуют реализации программ цитостатической терапии и оказывают негативное влияние на онкологический прогноз [11]. По данным исследования Solmaz S. с соавт., наличие аноректальных осложнений увеличивает показатель общей летальности у онкогематологических пациентов с 22,2% до 41,2%, а при активном опухолевом заболевании системы крови его значение достигает 60,9% [4]. Концентрация больных с опухолями системы крови позволяет на большом числе клинических наблюдений проанализировать аспекты диагностики и лечения СФП у данной категории пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать алгоритм диагностики и тактику лечения сложных форм парапроктита у онкогематологических больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование, выполненное в период с января 2021 по декабрь 2022 гг., были включены пациенты с установленным диагнозом гемобластоза и инфекционным поражением мягких тканей периаанальной области. Сложные формы парапроктита выделяли при наличии супралеаторного абсцесса, флегмоны таза, разрушения стенки прямой кишки

выше уровня зубчатой линии, поражения тазовых органов.

Наличие инфекционного процесса в параректальной клетчатке и объем поражения оценивался клинически и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Клиническими признаками периаанальной инфекции считали наличие воспалительного инфильтрата, абсцесса, некроза или параректального свища. МРТ органов малого таза выполняли с целью подтверждения наличия и определения локализации параректального абсцесса или свища, а также в клинически неясных ситуациях у лихорадящих пациентов. МР-признаками воспаления считали высокую интенсивность сигнала, отличную от интенсивности нормальных кровеносных сосудов. Абсцесс определяли как локализованное скопление с интенсивностью сигнала, соответствующее жидкости; свищ — как трубчатую структуру с внутренним и внешним отверстием. Для дифференциальной диагностики рубцовых изменений и свищей использовали введение внутривенного контрастного вещества.

Тяжесть состояния больного оценивалась по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [12].

С целью мониторинга микрофлоры выполняли мазок или биопсию с поверхности раны. При температуре тела 38 °C и выше исследовали гемокультуру. При рассмотрении периаанальной инфекции как источника сепсиса учитывали видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови.

Дренирование абсцессов выполняли параректальным доступом. Сигмостомия была выполнена пациентам с обширными параректальными ранами, тяжелым соматическим статусом (4 балла по шкале ECOG), длительной нейтропенией, сепсисом. В послеоперационном периоде контроль хирургического статуса осуществлялся визуально и с помощью МРТ. Антибактериальная терапия была начата до операции и продолжена в послеоперационном периоде до нормотермии и регресса местных признаков воспаления. Для стартовой эмпирической антибактериальной терапии использовали β-лактамы (пенициллин/тазобактам или цефоперазон/сульбактам) или карбапенем с антипсевдомонадной активностью (имипенем/циластин, меропенем, дорипенем). Модификацию антибактериальной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований. Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде использовали гидроимпульсную санацию раневой поверхности. При выполнении гидроимпульсной санации использовали 0,9% раствор NaCl, 0,2% раствор хлоргексидина. Давление в рабочем контуре при проведении процедуры составляло

7 атмосфер. Вакуум-инстилляционная терапия применялась у стомированных пациентов. При формировании вакуумной повязки на дно раны устанавливали дренаж для инстилляции растворов антисептиков, после чего раневое ложе заполняли полиуретановой губкой. Для герметизации использовали пленку, под которую погружался дренажный порт. В фазе воспаления использовали разрежение — 120 мм рт.ст., в период репарации для стимуляции роста грануляций — переменное разрежение — 50–80 мм рт. ст. Замену компонентов системы осуществляли через 48 часов.

Статистический анализ проводился на материале базы данных, созданной для данного исследования, и включал стандартные методы описательной статистики. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применялся двусторонний критерий Фишера (для таблиц 2*2) и критерий χ^2 для таблиц большей размерности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период выполнения исследования перианальная инфекция была диагностирована у 78 пациентов с гемобластозами (34 мужчин и 44 женщины). Медиана возраста больных оставила 41 лет (от 18 до 69 лет). Наибольшее количество пациентов в исследовании было с острыми лейкозами (ОМЛ — 47,4%, ОЛЛ — 12,8%) и неходжкинскими лимфомами (21,8%). Самым частым проявлением ПИ были инфильтраты (53,8%) и параректальные абсцессы (26,9%) (Табл. 1). СФП были диагностированы у 7 (8,97%) из 78 пациентов (Табл. 2). Из них у 5 пациентов отмечено формирование пельвиоректальных абсцессов, у 2 — поражение пельвиоректальной клетчатки было представлено флегмоной. Кроме того, у 2 пациентов выявлена перфорация прямой кишки выше зубчатой линии, у 1 — ректовагинальный свищ. Возраст пациентов в этой группе составлял от 33 до 63 лет (медиана 49), мужчин — 4, женщин — 3. Острый миелоидный лейкоз диагностирован у 3 больных, острый лимфобластный лейкоз — у 2, неходжкинские лимфомы — у 2. Неэффективность лечения ПИ на предыдущих этапах была причиной развития СФП у 6 (85,7%) из 7 пациентов. Так, у 4 пациентов отмечено формирование пельвиоректальных абсцессов на фоне антибактериальной терапии инфильтративных форм парапроктита, у 2 — прогрессирование гнойно-воспалительного процесса и развитие флегмоны таза после оперативного лечения параректальных абсцессов

Таблица 1. Характеристики пациентов с перианальной инфекцией

Table 1. Characteristics of patients with perianal infection

Показатель	Число пациентов n (%)
Число пациентов	78
Пол м/ж	34/44
Возраст медиана (диапазон) лет	41 (18–69)
Диагноз:	
Острые миелоидные лейкозы	37 (47,4)
Острый лимфобластный лейкоз	10 (12,8)
Неходжкинские лимфомы	17 (21,8)
Лимфома Ходжкина	5 (6,4)
Множественная миелома	4 (5,1)
Прочие	5 (6,4)
Клинические проявления ПИ:	
Инфильтраты	42 (53,8)
Параректальные абсцессы, из них пельвиоректальные	21 (26,9) 7 (8,9)
Свищи прямой кишки	8 (10,3)
Ректовагинальные свищи	1 (1,3)
Перфорации кишки выше зубчатой линии	2 (2,6)
Поражения перианальной кожи (язвы, эрозии, некрозы)	7 (8,9)

Примечание: * хронический миелоидный лейкоз n = 3, хронический лимфолейкоз n = 2

(выполненного в других лечебных учреждениях) без адекватной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

У всех пациентов развитие СФП происходило на фоне нейтропении (нейтрофилы $\leq 500 \times 10^9/\text{л}$); в 3 случаях агранулоцитоз был опухолевым, в 4 — миелотоксическим на фоне проведения курсов индукции или консолидации терапии острых лейкозов. На момент диагностики парапроктита фебрильная лихорадка выявлена у 5 из 7 пациентов, у двоих — нормотермия (в одном случае на фоне приема НПВС, в другом на фоне многокомпонентной антибактериальной терапии).

Состояние пациентов на момент выявления СФП было расценено как тяжелое и крайне тяжелое (3–4 балла по шкале ECOG) в 5 из 7 случаев. Инфекции кровотока при СФП выявлены у 4 (57,1%) из 7 пациентов. Частота инфекций кровотока при СФП составила 57,1% (4 из 7 пациентов), статистически значимо выше, чем других формах ПИ 15,5% ($p < 0,05$).

В связи с сепсисом, нестабильной гемодинамикой, угрозой развития септического шока 4 (57,1%) пациента со СФП находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Следует отметить длительный срок лечения в ОРИТ, в среднем, 32,5 (17–54) дня (Табл. 2).

С целью уточнения формы воспаления или локализации патологического очага МРТ была выполнена 24 (30,8%) из 78 пациентов. Следует отметить, что при диагностике СФП данные полученные при объективной визуализации отличались от клинической

Таблица 2. Характеристика пациентов со сложными формами парапроктита и другими формами перианальной инфекции ($n = 78$)

Table 2. Characteristics of patients with complicated perianal abscess and other forms perianal infection ($n = 78$)

Показатель	Пациенты n (%)	
	СФП	Другие формы ПИ
Число пациентов	7	71
Пол м/ж	4/3	33/41
Возраст медиана (диапазон) лет	49 (33–63)	39 (18–69)
Клинические проявления ПИ:		
Инфильтраты	–	42 (59,1)
Параректальные абсцессы	–	13 (18,3)
Подкожные	–	1 (1,4)
Ишиоректальные	7 (100)	–
Пельвиоректальные	–	8 (11,3)
Свищи прямой кишки	–	–
Ректовагинальные свищи	1 (14,3)	–
Перфорации прямой кишки выше зубчатой линии	2 (28,6)	–
Поражения перианальной кожи (язвы, некрозы)	–	7 (9,9)
Вариант гемобластоза:		
Острые миелоидные лейкозы	3 (42,8)	34 (47,9)
Острый лимфобластный лейкоз	2 (28,6)	8 (11,3)
Неходжкинские лимфомы	2 (28,6)	17 (23,9)
Другие*	–	12 (20,3)
Ремиссия заболевания	3 (42,8)	43 (60,5)
Химиотерапия	4 (57,1)	55 (77,5)
Алло-ТГСК	–	5 (7,0)
Ауто-ТГСК	–	3 (4,2)
Нейтрофилы $\leq 500 \times 10^9$ /л	7 (100)	54 (76,1)
Сочетание ПИ с другими инфекциями	4 (57,1)	28 (39,4)
Инфекции кровотока	4 (57,1)**	11 (15,5)**
Лечение ПИ на предыдущем этапе:		
Антибактериальная терапия	4 (57,1)	19 (26,8)
Дренирование абсцесса	2 (28,6)	3 (4,2)
Не проводилось	1 (14,3)	49 (69,0)
Выполнена МРТ органов малого таза	7 (100)	17 (23,9)
Диагноз установлен/скорректирован после результатов МРТ	6 (85,7)	4 (5,6)
Наблюдение в ОРИТ	4 (57,1)	4 (5,6)
Хирургическое лечение ПИ	7 (100)	15 (21,1)
Антибактериальная терапия	7 (100)	56 (78,9)

Примечание: * лимфома Ходжкина $n = 5$, множественная миелома $n = 4$, хронический миелоидный лейкоз $n = 3$, хронический лимфолейкоз $n = 2$;

**статистически значимое различие $p < 0,05$

оценки в 6 (85,7%) из 7 наблюдений. Так, пельвиоректальные абсцессы были выявлены при обследовании пациентов с подкожными инфильтратами в 2 случаях, параректальными свищами — в 2 и отсутствием внешних признаков ПИ в 2 случаях (Табл. 2). Возбудители инфекции, выделенные при диагностике СФП были представлены ассоциациями микроорганизмов, чаще встречались штаммы *Klebsiella pneumonia* (20%) и *Enterococcus faecium* (20%), *Pseudomonas aeruginosa* (15%). Доля резистентных

Таблица 3. Спектр микроорганизмов, выделенных при диагностике сложных форм парапроктита из прямой кишки и из крови

Table 3. Diversity of microorganisms in blood and in rectum detected via complicated perianal abscess diagnostics

Микроорганизмы	Локус выделения	
	Микроорганизмы прямая кишка $n = 19$	Микроорганизмы кровь $n = 4$
Грамотрицательные бактерии	12 (63,2)	4 (100)
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	10 (52,6)	3 (75)
<i>Klebsiella spp.</i> , из них	4 (21,1)	2 (50)
с продукцией БЛРС	2 (10,5)	2 (50)
карбопенмрезистентные	1 (5,3)	0
<i>Proteus spp</i>	3 (15,8)	0
<i>Escherichiacoli</i> , из них	2 (10,5)	1 (25)
с продукцией БЛРС	2 (10,5)	1 (25)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (5,3)	0
Неферментирующие бактерии		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ;	1 (5,3)	1 (25)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (5,3)	0
Грамположительные бактерии	4 (21,1)	0
<i>Enterococcus spp.</i>	4 (21,1)	0
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (5,3)	0
ванкомицин-устойчивые		
Грибы <i>Candida spp</i>	3 (15,8)	0

Таблица 4. Лечение сложных форм парапроктита

Table 4. Treatment of complicated perianal abscess

Показатель	Число пациентов $n = 7$ (%)
Срочные операции по поводу СФП:	
Дренирование параректальной клетчатки	7 (100)
Формирование колостомы	3 (42,9)
Вакуум-терапия	2 (28,6)
Плановые операции:	
Закрытие сигмостомы	2 (28,6)
Пластика промежности местными тканями	1 (14,3)
Пластика ректовагинальной перегородки	1 (14,3)
Иссечение параректального свища	1 (14,3)
Средний срок репарации ран (диапазон) дни	79 (37–142)
Проведение программы ХТ после эпизода ПИ	4 (57,1)
Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови	1 (14,3)
Достигнута ремиссия гемобластоза после эпизода ПИ	3 (42,9)
Умерло	2 (28,6)

микроорганизмов составила 25%, в том числе с продукцией карбопенемаз — 5%. Инфекции кровотока при СФП выявлены у 4 (57,1%) из 7 пациентов, во всех случаях были выделены грамотрицательные микроорганизмы (Табл. 3). Все пациенты со СФП были оперированы в срочном порядке. Было выполнено дренирование абсцессов параректальным доступом, ревизия затеков, некрэтомия, а также трем пациентам с обширными параректальными ранами и сепсисом была выполнена

сигмостомия. Следует отметить, что при других формах ПИ срочные операции были выполнены лишь в 21,1% случаев.

Антибактериальная терапия во всех случаях была начата в предоперационном периоде. Длительность антибактериальной терапии варьировала в зависимости от клинической ситуации и наличия других инфекционных осложнений. Минимальная длительность антибактериальной терапии составила 21 день. У всех пациентов со СФП применялось открытое ведение ран с этапными санациями с применением гидроимпульсной обработки раневой поверхности. Несмотря на положительную динамику в течение раневого процесса, в послеоперационном периоде во всех случаях в течение 1 до 1,5 месяцев после

операции отмечалась фебрильная лихорадка с периодами нормотермии. Все больные нуждались в обезболивании в течение первых 10 суток. Осложнения отмечены у двух пациентов: кровотечение и рецидив парапроктита после паллиативного дренирования.

Фаза репарации ран была достигнута у всех пациентов. Сроки репарации составили от 37 до 142 дней, в среднем, 79 суток. Вакуум-инстилляционная терапия проводилась двум пациентам мужского пола, у которых была выполнена сигмостомия. При использовании вакуум-инстилляционной терапии средний срок репарации ран составил 53,5 дня.

Повторные операции выполнены пяти пациентам: иссечение параректального свища — 1, пластика ректовагинальной перегородки — 1,

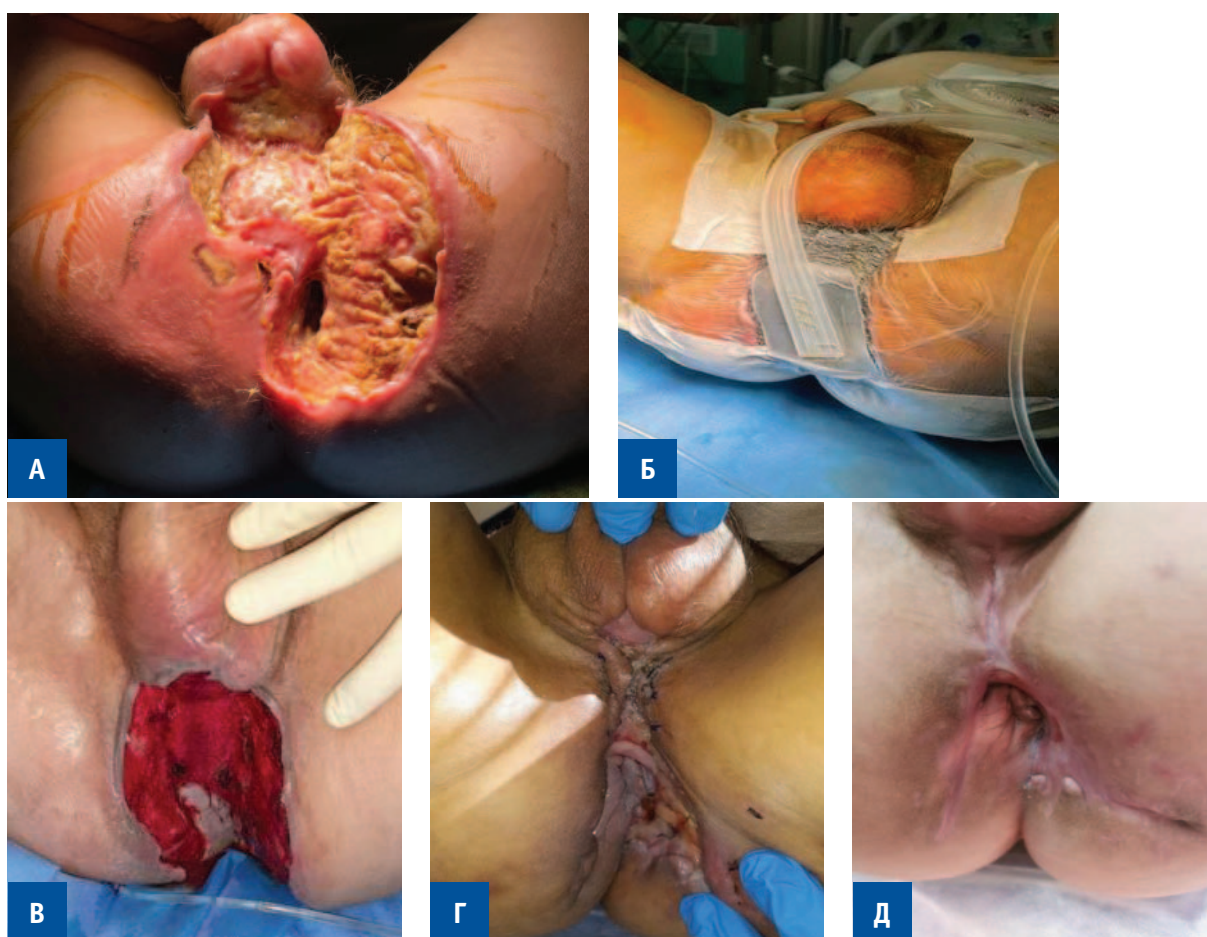


Рисунок 1. Клинический случай. Пациент 33 лет. Диагноз: Т-клеточная лимфома/лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов. А — Флегмона промежности, супралевавторный абсцесс, параректальный абсцесс справа, ишиоректальный абсцесс слева. Б — Лапароскопическая сигмостомия, ревизия раны промежности, дренирование затёка пельвиоректального пространства. Установлена система для вакуум-терапии. В — 10-е сутки, чистая рана на фоне вакуум-терапии. Г, Д — Пластика кожного дефекта и полное заживление через 2,5 месяца на фоне нейтропении менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

Figure 1. Clinical case. The patient is 33 years old. Diagnosis: T-cell lymphoma|leukosis from large granular lymphocytes. А — perineal phlegmon, supralelevator abscess, pararectal abscess on the right, ischioanal abscess on the left. Б — laparoscopic sigmoidostomy, revision of the perineal wound, drainage of the pelviorectal space. A system for vacuum therapy has been installed. В — on the 10th day, a clean wound on the background of vacuum therapy. Г, Д — plasty of a skin defect and complete healing after 2.5 months on the background of neutropenia less than $0.5 \times 10^9/\text{l}$

пластика промежности — 1, закрытие сигмостомы — 2 (Табл. 4).

После купирования инфекционного процесса химиотерапия (ХТ) была продолжена 4 пациентам, из них у двоих проведены курсы индукции, в результате которых была достигнута ремиссия острого лейкоза, в 1 случае выполнена аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток. Курсы ХТ начинали при наличии открытой чистой раны, на фоне антибактериальной терапии. Срок наблюдения составил, в среднем, 272,4 дня (от 50 до 719 дней). Умерли двое пациентов в сроки 50 и 215 дней после операции от причин, не связанных с парапроктитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 33 года. Диагноз: Т-клеточная лимфома/лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов. Начало заболевания в 2019 году, когда в гемограмме была выявлена панцитопения. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на основании гистологического исследования костного мозга и селезенки (выполнена диагностическая спленэктомия) установлен диагноз Т-клеточной лимфомы/лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов (CD3+, CD4–, CD8+, CD5–). Проводилась специфическая терапия, которая была отменена в сентябре 2021 г. Далее — проводилось динамическое наблюдение.

В феврале 2022 года пациент госпитализирован в городскую больницу г. Москвы с диагнозом острый

парапроктит, где была выполнена срочная операция в объеме дренирования параректального абсцесса. В послеоперационном периоде в связи с сохраняющейся гипертермией трижды выполнялись ревизии раны. С февраля по апрель 2022 г. пациент находился дома, местное лечение производил самостоятельно, принимал метронидазол в таблетках и НПВС. Сохранялись боли в ране, гипертермия до 39 °С, нарастала слабость.

Самостоятельно обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в апреле 2022 г. При поступлении состояние тяжелое (3 балла по шкале ECOG), обусловлено продолжающимся инфекционным процессом в перианальной области. Уровень сознания — 15 баллов по шкале ком Глазго. Температура тела 36,6 °С, на фоне приема НПВС. В гемограмме анемия (гемоглобин 64 г/л), нейтропения ($0,38 \times 10^9/\text{л}$), гипопроотеинемия (белок сыворотки 50,9 г/л). По данным КТ выявлена двусторонняя плевропневмония.

Местный статус при поступлении представлен на рисунке 1а. Обширный некроз кожи и подкожной клетчатки распространялся от мошонки до копчика, выявлена флегмона перианальной области и промежности. По данным МРТ выявлены супрелеваторный параректальный абсцесс справа и ишиоректальный абсцесс слева.

Микрофлора, выделенная из перианальной области, была представлена ассоциацией микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз (металло-β-лактамаз); *Proteus hauseri*; *Staphylococcus*

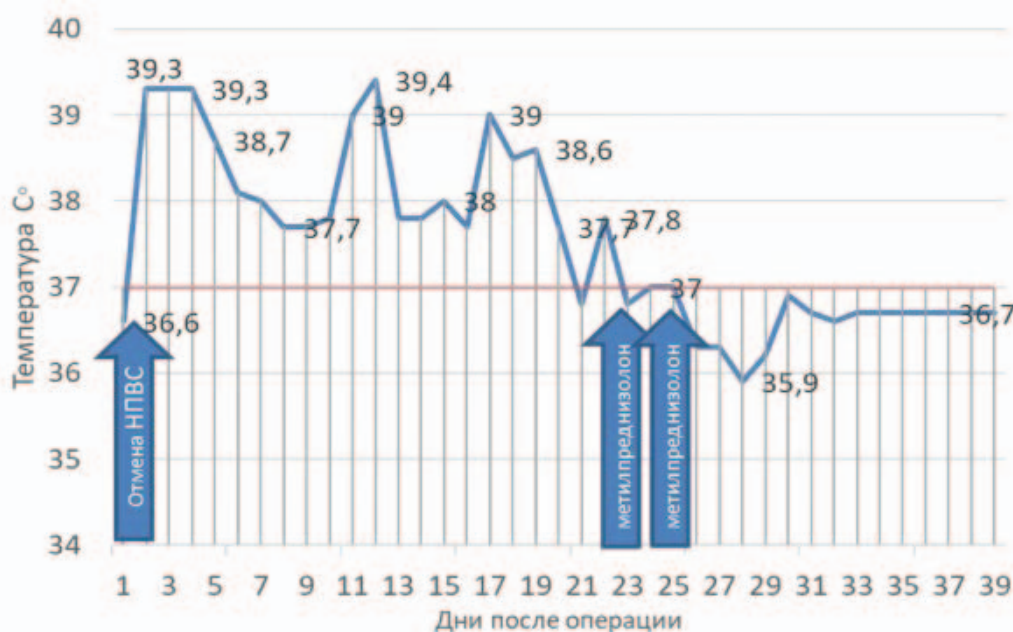


Рисунок 2. Клинический случай. Данные термометрии в послеоперационном периоде

Figure 2. Clinical case. Thermometry data in the postoperative period

hominis. Начата антибактериальная терапия, трансфузии, парентеральное питание.

В срочном порядке выполнена ревизия раны промежности, дренирование пельвиоректального абсцесса и затеков в параректальной клетчатке, лапароскопическая сигмостомия. На третьи сутки установлена вакуум-инстилляционная система (Рис. 1б). В полость абсцесса был установлен дренаж для введения растворов антисептиков и пенополиуретановая губка. После герметизации повязки использовали разрежение — 120–100 мм рт.ст. Смена повязки и мониторинг микрофлоры в ране проводились через 2–3 дня. На 10-е сутки после операции отмечено очищение

и уменьшение размеров раны в перианальной области (Рис. 1в). Суммарная длительность терапии отрицательным давлением составила 38 дней.

Несмотря на положительную динамику в течение раневого процесса состояние пациента сохранялось тяжелым, продолжалась фебрильная лихорадка (Рис. 2). Виразии лихорадки сопровождалась повышением септических маркеров (пресепсина) (Рис. 3). При тщательном обследовании других очагов инфекции не было выявлено. Проводилась последовательная эскалация антимикробной терапии (цефтазидим/авибактам, линезолид, колистиметат натрия, амфотерицин В, даптомицин). Учитывая сохраняющуюся



Рисунок 3. Клинический случай. Концентрация пресепсина в послеоперационном периоде
Figure 3. Clinical case. Presepsin concentration in the postoperative period

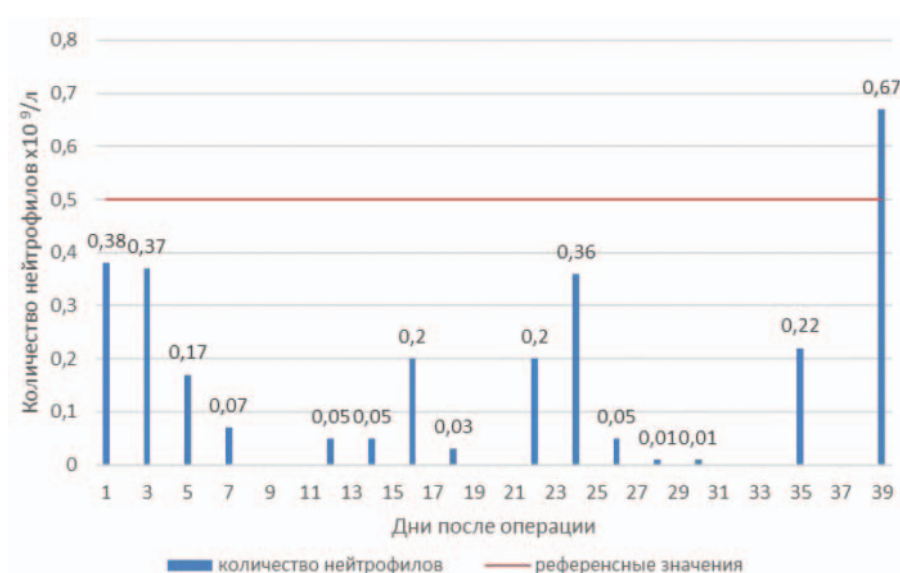


Рисунок 4. Клинический случай. Динамика гемограммы в послеоперационном периоде. Количество нейтрофилов
Figure 4. Clinical case. Hemogram dynamics in the postoperative period. Number of neutrophils

нейтропению (Рис. 4), в рамках лечения основного заболевания было проведено 10 сеансов плазмафереза, пульс терапия метилпреднизолоном (1000 мг внутривенно №3). После введения ГКС, была достигнута нормотермия, однако существенных изменений гемограммы получено не было.

Пациент наблюдался в отделении реанимации в течение 35 дней. После стабилизации состояния пациента проводилась деэскалация антибактериальной терапии (предыдущая схема заменена на меропенем и амикацин и далее на моксифлоксацин). Суммарная длительность антибактериальной терапии составила 40 дней. Через 1,5 месяца была выполнена пластика кожного дефекта. Полное заживление раны достигнуто через 2,5 месяца на фоне сохраняющейся нейтропении (Рис. 1г-д). Через 8 месяцев (13.12.2022) выполнено закрытие сигмостомы без осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота развития СФП, по данным настоящего исследования, составляет 8,97% случая ПИ.

Развитие СФП у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и нейтропенией часто является результатом неэффективности предыдущих этапов лечения периаанальной инфекции. СФП могут развиваться как при неэффективности консервативного лечения инфильтративных форм периаанальной инфекции, так и в результате дальнейшего прогрессирования процесса после оперативного дренирования при отсутствии адекватной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

При обследовании пациентов с опухолями системы крови следует принимать во внимание, что клинические признаки и лабораторные показатели в значительной степени зависят от таких факторов как поражение кроветворной системы, применение ГКС и цитостатиков, наличия множественных очагов инфекции. В данном исследовании на момент диагностики инфекции у всех пациентов регистрировалась нейтропения. Наличие лихорадки не коррелировало с раневым процессом и часто зависело от применения ГКС. Таким образом, правильная оценка местного статуса является основным и часто единственным критерием как для установления диагноза, так и для последующего мониторинга инфекционного процесса. Важно учитывать, что инвазивные диагностические процедуры (ректальное исследование и ректоскопии) у этой категории больных связаны с опасностью диссеминации инфекции в ткани и кровотоки [4]. Данные клинического осмотра у данной категории пациентов должны быть дополнены

методами объективной визуализации, исключающими инвазивное воздействие на очаг инфекции.

В настоящее время МРТ является методом выбора для диагностики аноректальных абсцессов и свищей у пациентов с гемобластомами [13,14]. Помимо высокой диагностической точности, отсутствия инвазивного воздействия, преимуществом МРТ является широкое поле визуализации, что позволяет проводить дифференциальную диагностику при поиске очагов инфекции. В настоящем исследовании МРТ являлась необходимым инструментом как для диагностики, так и для оценки динамики инфекционного процесса после операции.

Развитие СФП на фоне нейтропении ассоциировано с крайне тяжелым состоянием пациентов, высокой частотой сепсиса, угрозой развития септического шока. Во всех случаях инфекционного процесса следует активно проводить диагностику, направленную на выявление как очагов инфекции, так и возбудителя. У пациентов с нейтропенией необходимо проводить как локальное выделение возбудителей, так и мониторинг гемокультуры. По данным настоящего исследования, частота сепсиса при СФП составила 57,1%, что существенно выше, чем при других формах ПИ 20–30% [4,8]. Пациентам с клинико-лабораторной картиной сепсиса показано лечение в условиях отделения реанимации. В данном исследовании сроки лечения в ОРИТ были длительными, в среднем, 32 дня. Несмотря на высокую частоту инфекций кровотока, летальности, связанной непосредственно с парапроктитом, не было.

Задачи хирургического лечения при СФП остаются неизменными — адекватное дренирование полостей и затеков, удаление некрозов. Однако у пациентов с нейтропенией только оперативного дренирования недостаточно для купирования инфекционного процесса. Важнейшим фактором излечения является адекватная антибактериальная терапия, которая должна быть начата до операции и продолжена в послеоперационном периоде до нормотермии и регресса местных признаков воспаления.

Отключение пассажа по прямой кишке, то есть формирование кишечной стомы не является рутинной операцией при парапроктитах. Marks G. и соавт. проанализировали 11 смертей, связанных со парапроктальными абсцессами, и сообщили, что наложение кишечной стомы не предотвращает септических осложнений [15,16]. Также было показано, что наложение колостомы не улучшает результатов лечения ректовагинальных свищей [16,17]. Показаниями к наложению колостомы пациентам в данном исследовании были обширная зона поражения, выраженный болевой синдром, длительная нейтропения,

клинико-лабораторная картина сепсиса и тяжелое состояние пациента.

Важным результатом настоящего исследования является демонстрация возможности и эффективности применения вакуум-терапии для лечения параректальных ран у пациентов с нейтропенией. Для самостоятельного заживления раны должны пройти этапы очищения от нежизнеспособных тканей и микроорганизмов, регенерации через образование грануляционной ткани с последующей ее эпителизацией по средством миграции эпителия с краев раневого дефекта. Все эти процессы зависят от наличия гранулоцитов. Поэтому даже при достижении контроля над инфекционным процессом репарация ран у пациентов с нейтропенией является сложной проблемой. Отсутствие барьерной функции грануляций являлось причиной длительных периодов гипертермии в послеоперационном периоде. В таких условиях сокращение площади раневой поверхности является важнейшим фактором купирования инфекционного процесса.

Метод воздействия на рану отрицательного давления позволяет ускорить процессы репарации и успешно лечить раны, которые невозможно вылечить другими методами. Основным преимуществом применения отрицательного давления является обеспечение постоянного дренирования экссудата, уменьшение бактериальной обсемененности, уменьшения площади раневого ложа и стимуляция репаративных процессов. Локальное отрицательное давление и микродеформация тканей стимулирует ангиогенез, пролиферацию клеток, нейрогенез, формирование грануляционной ткани и быстрое сокращение размеров раневого ложа [18]. В настоящем исследовании на клиническом примере было продемонстрировано течение раневого процесса на фоне постоянной формы нейтропении. В отсутствие лечения обширная послеоперационная рана существовала более двух месяцев, увеличиваясь в размере, вовлекая в инфекционный процесс исходно интактные клетчаточные пространства. Наряду с хирургической санацией и длительной антибактериальной терапией применение вакуумной повязки позволило добиться перехода раневого процесса в фазу репарации. Также в исследовании показана возможность выполнения пластических операций: в одном случае — пластика раневого дефекта кожным лоскутом; в другом — ректовагинальной перегородки расщепленным слизистым лоскутом.

Эффективность применения отрицательного давления в лечение параректальных абсцессов и свищей представлена в ряде исследований [19–21]. В рандомизированном исследовании Chen S.Q. и соавт.

2019 г. было показано, что применение отрицательного давления позволяет ускорить заживление раневого дефекта, уменьшить послеоперационный болевой синдром, частоту рецидивов и формирование свищей [10]. Следует отметить, что применение VAC-терапии возможно как у стомированных пациентов, так и без наложения стомы, с применением фиксаторов стомадгезив и гелевых повязок на зону ануса [22].

Отсутствие ремиссии гемобластоза определяет негативный прогноз как по причине прогрессирования опухолевого процесса, так и из-за невозможности восстановить костномозговое кроветворение и иммунный статус. Важным результатом данного исследования является демонстрация возможности проведения химиотерапии пациентам со СФП. У двоих пациентов после купирования инфекционного процесса, при наличии чистых ран были проведены индукционные курсы, что позволило достичь ремиссии гемобластоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ органов малого таза — метод диагностики, необходимый для определения объема поражения при СФП у онкогематологических пациентов. Развитие СФП у пациентов с нейтропенией ассоциировано с высокой частотой сепсиса. Во всех случаях выявления СФП следует активно проводить диагностику, направленную на выделение возбудителя как в локусе воспаления, так и в гемокультуре. Лечение пациентов со СФП и клинико-лабораторной картиной сепсиса должно проводиться в отделении реанимации в связи с угрозой развития септического шока. Основными методами контроля инфекции являются дренирование абсцессов и антибактериальная терапия, которая должна быть начата до операции и продолжена в послеоперационном периоде до нормотермии и регресса местных признаков воспаления. Вакуум-терапия является безопасным и эффективным методом в комплексном лечении обширных послеоперационных ран у пациентов с нейтропенией.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Штыркова С.В., Данишян К.И.*

Сбор и обработка материалов: *Штыркова С.В., Соболева О.А., Сабиров К.Р.*

Написание текста: *Штыркова С.В., Соболева О.А., Сабиров К.Р.*

Редактирование: *Данишян К.И., Новиков В.А., Паровичникова Е.Н.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Svetlana V. Shtyrkova, Karen I. Ntanishyan

Collection and processing of the material: Svetlana V. Shtyrkova, Olga A. Soboleva, Kirill R. Sabirov

Writing of the text: Svetlana V. Shtyrkova, Olga A. Soboleva, Kirill R. Sabirov

Editing: Karen I. Ntanishyan, Vyacheslav A. Novikov, Elena N. Parovichnikova

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Штыркова Светлана Витальевна — к.м.н., врач-колопроктолог хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4272-8433 SPIN-код 2900-5883

Соболева Ольга Алексеевна — врач-хирург хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-9879-2664

Сабиров Кирилл Рустемович — врач-хирург хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-3677-0480

Новиков Вячеслав Александрович — к.м.н., заведующий научно-клиническим отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-8776-6724

Данишян Карен Исмаилович — доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6732-8286

Паровичникова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0001-6177-3566

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Svetlana V. Shtyrkova — 0000-0002-4272-8433

Olga A. Soboleva — 0000-0001-9879-2664

Kirill R. Sabirov — 0000-0003-3677-0480

Vyacheslav A. Novikov — 0000-0002-8776-6724

Karen I. Ntanishyan — 0000-0001-6732-8286

Elena N. Parovichnikova — 0000-0001-6177-3566

ЛИТЕРАТУРА

1. Harsh G, Guillem JG, Stuart HQ, et al. Anorectal Disease in Neutropenic Leukemic Patients. Operative vs. Nonoperative Management. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:1095–1099.
2. Morcos B, Amarin R, Abu Sba A, et al. Contemporary management of perianal conditions in febrile neutropenic patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(4):404–7. doi: 10.1016/j.ejso
3. Chen CY, Cheng A, Huang SY, et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One*. 2013; 8(4). doi: 10.1371/journal.pone.0060624 <http://www.plosone.orghttp://www.pubmedcentral.gov/tocrender.fcgi?journal=440>
4. Solmaz S, Korur A, Gereklioglu C, et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Mar 1;8(1):e2016019. doi: 10.4084/MJHID.2016.019 eCollection 2016. PMID: 26977278
5. Chang H, Kuo M-C, Tang T-C, et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematologica*. 2017, 138(1): 10–13. doi: 10.1159/000475589
6. Штыркова С.В., Клясова Г.А., Карагюлян С.Р., и соавт. Особенности перианальных инфекционных осложнений у больных с гранулоцитопенией и опухолевыми заболеваниями системы крови. *Колопроктология*. 2020;19(4):10–21. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-3
7. Болквадзе Э.Э., Егоркин М.А. Классификация и лечение сложных форм острого парапроктита. Пятнадцатилетний опыт. *Колопроктология*. 2012;2:13–16.
8. Loureiro RV, Borges VP, Tomé AL, et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;30(7):722–726. doi: 10.1097/MEG.0000000000001133
9. Андреев А.А., Демьянов А.В. Метод гидроимпульсной санации в комплексном лечении острого парапроктита. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2014;13(3):677–683.
10. Chen SQ, Liu WC, Zhang ZZ, et al. Application of closed negative pressure irrigation and suction device in the treatment of

- high perianal abscess. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2019 Apr 25;22(4):364–369. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.009
11. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А., и соавт. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):14–23.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649–55.
13. Haliloglu N, Gulpinar B, Ozkavukcu E, et al. Typical MR imaging findings of perianal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur J Radiol*. 2017 Aug;93:284–288. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.046 Epub 2017 Jun 3
14. Plumb AA, Halligan S, Bhatnagar G, Taylor SA. Perianal Sepsis in Hematologic Malignancy: MR Imaging Appearances and Distinction from Cryptoglandular Infection in Immunocompetent Patients. *Radiology*. 2015 Jul;276(1):147–55. doi: 10.1148/radiol.15141662 Epub 2015 Mar 10. PMID: 25759970
15. Marks G, Chase WV, Mervine T.B. The fatal potential of fistula-in-ano with abscess: analysis of 11 deaths. *Dis Colon Rectum*. 1973;16:224–30.
16. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2016 ;59(12):1117–1133. PMID: 27824697
17. Мудров А.А., Омарова М.М., Фоменко О.Ю., и соавт. Хирургическое лечение ректовагинальных свищей расщепленным влагалично-прямокишечным лоскутом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;07:5–11. doi: 10.17116/hirurgia20210715
18. Shalaby M, Emile S, Elfeki H, et al. Systematic review of endoluminal vacuum-assisted therapy as salvage treatment for rectal anastomotic leakage. *BJS Open*. 2018 Dec 26;3(2):153–160. doi: 10.1002/bjs5.50124 PMID: 30957061; PMCID: PMC6433422.
19. Newton K, Pearce L, Briggs M, et al. Postoperative Packing of

Perianal Abscess Cavities (PPAC2): randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2022 Sep 9;109(10):951–957. doi: 10.1093/bjs/znac225 PMID: 35929816; PMCID: PMC10364677.

20. Schniewind B, Schafmayer C, Von Schönfels W, et al. Treatment of Complicated Anal Fistula by an Endofistular Polyurethane-Sponge Vacuum Therapy: A Pilot Study. *Dis Colon Rectum*. 2018 Dec;61(12):1435–1441. doi: 10.1097/DCR.0000000000001233 PMID: 30399049.

21. Hermann J, Banasiewicz T, Kołodziejczak B. Role of Assisted

Closure in the Management of Crohn Anal Fistulas. *Adv Skin Wound Care*. 2019 Jan;32(1):35–40. doi: 10.1097/01.ASW.0000547411.16017.58 PMID: 30540570.

22. Banasiewicz T, Hermann J, Krokowicz L, et al. “Sandwich technique” with bridging, a modification of negative pressure wound therapy for anal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2015 Mar;19(3):173–5. doi: 10.1007/s10151-014-1247-4 Epub 2014 Nov 18. PMID: 25403770.

REFERENCES

1. Harsh G, Guillem JG, Stuart HQ, et al. Anorectal Disease in Neutropenic Leukemic Patients. Operative vs. Nonoperative Management. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:1095–1099.

2. Morcos B, Amarin R, Abu Sba A, et al. Contemporary management of perianal conditions in febrile neutropenic patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(4):404–7. doi: 10.1016/j.ejso

3. Chen CY, Cheng A, Huang SY, et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One*. 2013; 8(4). doi: 10.1371/journal.pone.0060624 <http://www.plosone.org> <http://www.pubmedcentral.gov/tocrender.fcgi?journal=440>

4. Solmaz S, Korur A, Gereklioglu Ç, et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Mar 1;8(1):e2016019. doi: 10.4084/MJHID.2016.019 eCollection 2016. PMID: 26977278

5. Chang H, Kuo M-C, Tang T-C, et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematologica*. 2017, 138(1): 10–13. doi: 10.1159/000475589

6. Shtyrkova S.V., Klyasova G.A., Karagyulyan S.R., et al. Perianal infectious complications in patients with granulocytopenia and hematological malignancies. *Koloproktologia*. 2020;19(4):10–21. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-3

7. Bolkvadze E.E., Egorkin M.A. Classification and treatment of acute perianal abscesses/ Fifteen years of single institution experience. *Koloproktologia*. 2012;2:13–16. (in Russ.).

8. Loureiro RV, Borges VP, Tomé AL, et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;30(7):722–726. doi: 10.1097/MEG.0000000000001133

9. Andreev A.A., Demyanov A.V. Method hydroimpulsive sanations in treatment of acute paraproctitis. System analysis and management of biomedical systems. 2014;13(3):677–683. (In Russ.).

10. Chen SQ, Liu WC, Zhang ZZ, et al. Application of closed negative pressure irrigation and suction device in the treatment of high perianal abscess. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2019 Apr 25;22(4):364–369. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.009

11. Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Klyasova G.A., et al. Treating patients with acute myeloid leukemias (AML) according to the protocol of the AML-01.10 Russian multicenter randomized trial: The coordinating center's results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(7):14–23. (In Russ.).

12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*.

1982;5(6):649–55.

13. Haliloglu N, Gulpinar B, Ozkavukcu E, et al. Typical MR imaging findings of perianal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur J Radiol*. 2017 Aug;93:284–288. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.046 Epub 2017 Jun 3

14. Plumb AA, Halligan S, Bhatnagar G, Taylor SA. Perianal Sepsis in Hematologic Malignancy: MR Imaging Appearances and Distinction from Cryptoglandular Infection in Immunocompetent Patients. *Radiology*. 2015 Jul;276(1):147–55. doi: 10.1148/radiol.15141662 Epub 2015 Mar 10. PMID: 25759970

15. Marks G, Chase WV, Mervine T.B. The fatal potential of fistula-in-ano with abscess: analysis of 11 deaths. *Dis Colon Rectum*. 1973;16:224–30.

16. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2016 ;59(12):1117–1133. PMID: 27824697

17. Mudrov A.A., Omarova M.M., Fomenko O.Y., et al. Surgical treatment of rectovaginal fistula with vaginal rectangular flap. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnalim. N.I. Pirogova*. 2021;07:5–11. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia20210715

18. Shalaby M, Emile S, Elfeki H, et al. Systematic review of endoluminal vacuum-assisted therapy as salvage treatment for rectal anastomotic leakage. *BJS Open*. 2018 Dec 26;3(2):153–160. doi: 10.1002/bjs5.50124 PMID: 30957061; PMCID: PMC6433422.

19. Newton K, Pearce L, Briggs M, et al. Postoperative Packing of Perianal Abscess Cavities (PPAC2): randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2022 Sep 9;109(10):951–957. doi: 10.1093/bjs/znac225 PMID: 35929816; PMCID: PMC10364677.

20. Schniewind B, Schafmayer C, Von Schönfels W, et al. Treatment of Complicated Anal Fistula by an Endofistular Polyurethane-Sponge Vacuum Therapy: A Pilot Study. *Dis Colon Rectum*. 2018 Dec;61(12):1435–1441. doi: 10.1097/DCR.0000000000001233 PMID: 30399049.

21. Hermann J, Banasiewicz T, Kołodziejczak B. Role of -Assisted Closure in the Management of Crohn Anal Fistulas. *Adv Skin Wound Care*. 2019 Jan;32(1):35–40. doi: 10.1097/01.ASW.0000547411.16017.58 PMID: 30540570.

22. Banasiewicz T, Hermann J, Krokowicz L, et al. “Sandwich technique” with bridging, a modification of negative pressure wound therapy for anal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2015 Mar;19(3):173–5. doi: 10.1007/s10151-014-1247-4 Epub 2014 Nov 18. PMID: 25403770.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-129-135>



Новый способ пластического закрытия раневого дефекта после иссечения пилонидальной кисты

Шубров Э.Н.^{1,2}, Барышев А.Г.^{1,2}, Триандафилов К.В.¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия)

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: улучшение результатов хирургического лечения пациентов с пилонидальной кистой. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** исследование являлось экспериментальным рандомизированным; проведено среди 100 пациентов с ПК в хронической стадии на базе ГБУЗ НИИ-ККБ №1, отделение гнойной хирургии с января 2021 по январь 2023 гг. В основной группе выполнялось иссечение пилонидальной кисты с пластическим закрытием раневого дефекта крестцово-копчиковой области, согласно патенту RU №2751821 от 19.07.21 г. А в контрольной группе выполнялось иссечение ПК с ушиванием по общепризнанному способу по Bascom II (cleft lift). Статистически значимых различий в возрасте ($p = 0,355$), ИМТ ($p = 0,467$), распределении по полу ($p = 1,0$) и частоте рецидивов ($p = 0,204$) в сравниваемых группах не было. Время операции в основной группе было больше ($p < 0,001$), что связано с более трудоемкой методикой операции. Койко-день ($p = 0,027$), частота осложнений ($p = 0,028$) в основной группе статистически значимо была меньше. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** несмотря на разработанные современные способы хирургического лечения ПК, частота осложнений остается высокой, хотя частоту рецидивов удалось снизить по сравнению с ранее принятыми методами лечения. При применении разработанного и запатентованного нами способа удалось снизить частоту осложнений до 4%, а частоту рецидивов — до 2%, удалось избежать повторных хирургических вмешательств и добиться раннего восстановления трудовой активности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** разработанный нами способ закрытия раневого дефекта после иссечения ПК прост в техническом исполнении и надёжен, что позволяет предложить его в рутинной практике хирургического лечения ПК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпителиальный копчиковый ход, способы ушивания раны, пилонидальная киста, пластика раны местными тканями, киста крестцовой области

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование не имело спонсорской поддержки

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шубров Э.Н., Барышев А.Г., Триандафилов К.В. Новый способ пластического закрытия раневого дефекта после иссечения пилонидальной кисты. Колопроктология. 2024; т. 23, № 1, с. 129–135. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-129-135>

A new method for wound defect closure after pilonidal sinus excision

Erik N. Shubrov^{1,2}, Alexander G. Baryshev^{1,2}, Konstantin V. Triandafilov¹

¹Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Krasnodar (1 Maya st., 167, Krasnodar, 350086, Russia)

²Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina st., 4, Krasnodar, 350063, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate the efficacy of original method for pilonidal sinus (PS) treatment.

PATIENTS AND METHODS: a randomized study included 100 patients with PS in the chronic stage at the State Budgetary Healthcare Institution Research Institute-KKB No. 1, Department of Purulent Surgery from January 2021 to January 2023. In the main group, excision of the pilonidal sinus was performed with plastic closure of the wound defect of the sacrococcygeal region according to RU patent No. 2751821 from 07/19/21. The control group included patients with Bascom II (cleft lift). There were no significant differences in age ($p = 0.355$), BMI ($p = 0.467$), gender distribution ($p = 1.0$), recurrence rate ($p = 0.204$).

RESULTS: the operation time in the main group was longer ($p < 0.001$), which is associated with a surgical technique. Post-op stay ($p = 0.027$), the morbidity ($p = 0.028$) in the main group was significantly lower. The complications rate reduced to 4%, and the recurrence rate to 2%. It was possible to avoid re-operations.

CONCLUSION: the original method for wound closure after PS excision is simple and reliable.

KEYWORDS: pilonidal sinus, wound closure techniques, pilonidal cyst, wound plastic surgery with local tissues, sacrococcygeal cyst

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Shubrov E.N., Baryshev A.G., Triandafilov K.V. New method for wound defect closure after pilonidal sinus excision. *Koloproktologia*. 2024;23(1):129–135. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-129-135>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Шубров Эрик Николаевич, ул. Боспорская, д. 6, кв.19, Краснодар, 350901, Россия; тел.: +7 (918) 234-83-33; e-mail: erik.nalchanin@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Eric N. Shubrov, 6 Bosporskaya st., sq. 19, Krasnodar, 350901, Russia; tel.: +7 (918) 234-83-33; e-mail: erik.nalchanin@yandex.ru

Дата поступления — 03.10.2023
Received — 03.10.2023

После доработки — 22.12.2023
Revised — 22.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024
Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Пилонидальная киста (ПК) крестцово-копчиковой области — заболевание, характеризующееся наличием канала (хода) под кожей, который выстлан изнутри эпителием и содержит в основном волосы, и открывающейся одним или несколькими отверстиями в межъягодичной борозде [1]. Одним из первых описал пилонидальную болезнь крестцово-копчиковой области Мейо в 1833 г. [2]. Вопрос этиологии ПК оставался долгое время дискуссионным. Отечественные авторы считали, что это врожденная патология, а зарубежные авторы — что это приобретенная патология [3]. Общеизвестными являются теория Каридакиса и теория Баскома [4,5]. В Российской Федерации частота встречаемости ПК 26 случаев на 100 тыс. населения, что составляет 1–2% больных хирургической патологией. Частота встречаемости в мире очень вариативна, так в Турции она составляет 6,6% населения в возрасте от 17 до 28 лет, а в США 0,7% от всех хирургических пациентов [6]. Соотношение мужчины:женщины 4:2,2 [7]. Клинически ПК чаще всего проявляется в виде хронического воспаления, абсцесса или бессимптомных свищей [8].

В мире широко используются такие методы, как первичный открытый способ, первичное срединное закрытие, первичное асимметричное закрытие раны, способы Каридакиса, Баскома, Лимберга и т.д. [9]. Но универсального метода оперативного лечения не разработано и по сей день. Несмотря на обилие хирургических методов лечения ПК, частота рецидивов может достигать 10–19%, послеоперационных раневых осложнений — 25–35%, несостоятельность швов — 11–18% [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования было улучшение результатов хирургического лечения пациентов с пилонидальной кистой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось проспективным рандомизированным, проведено среди 100 пациентов с ПК в хронической стадии на базе ГБУЗ НИИ-ККБ№1, отделение гнойной хирургии с января 2021 по январь 2023 гг.

Критерии включения: ПК в хронической стадии; возраст от 18 до 55 лет; подписанное добровольное информированное согласие. Группы формировались случайным образом по методу «конвертов»; в основной и контрольной группе было по 50 пациентов.

В основной группе выполнялось иссечение ПК с пластическим закрытием раневого дефекта крестцово-копчиковой области согласно патенту RU №2751821 от 19.07.21 г. Преимуществами разработанного способа являлись: уменьшение натяжения сопоставляемых кожных краев, улучшение формирования швов, позволяющее удалить нити при достижении прочной фиксации краев фасции, обеспечение эффективного послойного дренирования раны (субфасциальный слой дренировался перфорированным однопросветным дренажом, а эпифасциальный слой — за счет смещения нитей на фасции).

Суть способа заключалась в следующем: в положении больного жак-knife под общим обезболиванием визуализировали межъягодичную складку (Рис. 1), далее обрабатывали операционное поле трехкратно раствором антисептика и прокрашивали свищ раствором красителя. Производилось иссечение единым блоком свища(-ей) до ягодичной фасции, прикрепляющейся к срединному крестцовому гребню (Рис. 2). Отступали в каждую сторону от крестцового гребня на 1 см с рассечением ягодичной фасции и мобилизовали единым блоком ягодичную мышцу и фасцию на ширину до 1,5 см в каждую сторону (Рис. 3).

Далее устанавливался перфорированный дренаж на дно раны, концы которого выводили через контрапертуры в верхнем и нижнем углу справа и фиксировали при помощи мононити. Отступив от верхнего угла раны на 2–3 см, делали вкол иглой

с нерассасывающейся мононитью размером 8 по USP, которую выводили в дне раны и удерживали при помощи зажимов-держалок, таким образом, формировали «блокирующую» нить. Затем производили сшивание мобилизованных фасциальных лоскутов над перфорированным дренажом с мононитью размером 1 по USP, при этом делали первый узел, далее завязывали второй узел, при этом формируя петлю из одного из концов нити, затем проводили «блокирующую»

нить через петлю, затягивали второй узел до плотной фиксации петли вокруг нее. После фиксации последнего узла выкалывали «блокирующую» нить через все слои на кожу на расстоянии 2–3 см слева на уровне нижнего края раны; фиксированные на фасции мононити выводят наружу через кожный край раны (Рис. 4), при этом связывают между собой концы каждой нити с формированием узла на расстоянии 5 см от кожи. Выше узла оставляют свободные концы нити длиной 5–7 см. Сшивают кожу, далее свободные концы мононити размером 8 по USP связывают над раной, таким образом, формируя петлю «ручку» с фиксацией свободных концов мононитей размером 1 по USP на ней (Рис. 5). Асептическая повязка.

В контрольной группе выполнялось иссечение ПК с ушиванием по общепризнанному способу по Vascom II (cleft lift).

Предоперационная подготовка у пациентов была идентичная. До операции производилось бритье области вмешательства, очистительная клизма и назначался антибиотик из пенициллиновой группы, прием которого продолжался до 7 дня после операции. В основной группе в послеоперационном периоде производят ежедневные перевязки раны с промыванием перфорированного дренажа водным раствором антисептика, который удаляют в зависимости от характера и количества раневой жидкости на 2–3 сутки, и также производят смещение между краями ушитой раны монофиламентных нитей фасции для удаления экссудата из эпифасциального пространства; осложнений во время манипуляции не наблюдалось. Кожные швы удаляют на 10–12 сутки. Съемные швы — на 21–24 сутки. В контрольной группе также



Рисунок 1. Рубцы и свищевые отверстия
Figure 1. Scars and fistula openings



Рисунок 2. Иссеченная пилонидальная киста
Figure 2. Excised pilonidal sinus



Рисунок 3. Мобилизованная ягодичная фасция
Figure 3. Mobilized gluteal fascia

производят ежедневные перевязки раны с промыванием перфорированного дренажа водным раствором антисептика, который удаляют в зависимости от характера и количества раневой жидкости на 2–3 сутки. Осложнений во время манипуляции не наблюдалось. Кожные швы снимают на 10–13 сутки.

Статистическая обработка данных произведена при помощи программы Microsoft Excel 2013

с надстройками «Пакет Анализа» и AtteStat для обработки статистических данных. Для определения статистической значимости количественных признаков (возраст, ИМТ, время операции, время лечения в стационаре) использовался критерий Манна-Уитни (U-тест), для определения качественных признаков (пол, послеоперационные осложнения, рецидив) использовался хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Все изучаемые количественные показатели (возраст, ИМТ, время операции, время лечения в стационаре) имели числовые распределения отличные от нормального распределения. Поэтому параметр центра распределения рассчитывали в виде значений медианы и дополнительно первой и третьей квартили в формате — Me (Q_1 ; Q_3). Пороговым критерием статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом ГУБЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, протокол №145 от 24.02.2022 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.



Рисунок 4. Ушитая ягодичная фасция
Figure 4. Sutured gluteal fascia



Рисунок 5. Окончательный вид ушитой раны
Figure 5. The final view of the sutured wound

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов лечения пациентов с ПК группы были однородные по полу, возрасту, ИМТ ($p > 0,05$), (Табл. 1).

Время операции в основной группе составило 35,0 (35,0; 40,0) минут, а в контрольной — 30,0 (30,0; 35,0) минут ($p < 0,001$), что связано с более трудоемкой методикой операции в основной группе. Хотя различия достигли статистической достоверности, клинически удлинение времени операции на Δ 5 мин. практического значения не имела.

Время лечения в стационаре в контрольной группе колебалось в 75% случаев от 6,0 до 8,0 дней, в основной — от 6,0 до 7,0.

В основной группе было выявлено 2 осложнения — 4% (1 нагноение раны и одна несостоятельность швов). В контрольной группе частота осложнений была заметно выше, так было выявлено 10 (20,0%) осложнений: несостоятельность швов — 4, нагноение раны — 3, некроз кожных лоскутов — 3 ($p = 0,028$). Частота рецидивов в основной группе составила 1 (2,0%) случай, а в контрольной группе — 5 (10,0%) ($p = 0,204$), (Табл. 2).

Таблица 1. Распределение по полу, возрасту и ИМТ
Table 1. Distribution by gender, age and BMI

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Уровень значимости различий
Возраст, лет	25,0 (23,0; 32,8)	26,0 (24,0; 32,8)	$p = 0,355^*$
ИМТ, кг/м ²	25,2 (23,9; 28,1)	26,0 (24,0; 27,4)	$p = 0,467^*$
Мужчины/женщины, (%)	33/17 (66/34)	33/17 (66/34)	$p = 1,0^{\#}$

Примечание: * — уровень значимости определяли по критерию Манна–Уитни, [#] — уровень значимости определяли по критерию χ^2 -Пирсона

Таблица 2. Значения медиан времени операции, времени лечения в стационаре (Me (Q1; Q3)) и частота осложнений и рецидивов (%) среди пациентов в сравниваемых группах

Table 2. Median values of operation time, hospital treatment time (Me (Q1; Q3)), and frequency of complications and recurrences (%) among patients in the compared groups

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Уровень значимости различий
Время операции, минуты	35,0 (35,0; 40,0)	30,0 (30,0; 35,0)	$p < 0,001^*$
Время лечения в стационаре, дни	7 (6; 7)	7 (6; 8)	$p = 0,027^*$
Осложнения, %	4,0	20,0	$p < 0,028^{\#}$
Рецидивы, %	2,0	10,0	$p > 0,09^{\#}$

Примечание: * — уровень значимости определяли по критерию Манна–Уитни, [#] — χ^2

ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании таких методов хирургического лечения ПК, как иссечение с ушиванием по срединной линии, частота послеоперационных осложнений может достигать 74%, а частота рецидива — 45% [11]. При марсупиализации имеется плохой косметический результат, но процент рецидива снижен [12]. С внедрением и широким использованием современных методов хирургического лечения ПК (способ Каридакиса, перемещенный лоскут по Лимбергу и его модификация) удалось снизить частоту осложнений до 8,5% (способ Каридакиса), а также уменьшить частоту рецидивов до 8% [13,14]. При применении разработанного запатентованного метода хирургического лечения ПК удалось снизить количество койко-дней в стационаре. Также значительно снизилось количество послеоперационных раневых осложнений с 20% до 4%. Частота рецидивов уменьшилась с 10% до 2%, что соответствует общемировым стандартам. Меньшая частота осложнений связана с уменьшением нагрузки на кожные швы; лучшей адаптацией кожных краев; съемного характера нитей на фасции; послойного дренирования раны. Большая частота рецидивов в контрольной группе связана с развитием послеоперационных раневых осложнений, соответственно, в основной группе данный показатель был меньше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на разработанные современные способы хирургического лечения ПК, частота осложнений остается высокой, хотя частоту рецидивов удалось снизить по сравнению с архаичными методами

лечения. При применении разработанного и запатентованного нами способа удалось снизить частоту осложнений до 4%. Хотя частота рецидивов составила 2% в основной группе, достоверной разницы с контрольной группой выявлено не было, оперативные вмешательства у данной группы пациентов не производились ввиду отказа. Что позволило сохранить трудовую активность у пациентов. Разработанный нами способ закрытия раневого дефекта после иссечения ПК прост в техническом исполнении и надёжен, что позволяет применять его в рутинной практике.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Шубров Э.Н., Барышев А.Г., Триандафилов К.В.
Сбор и обработка материалов: Шубров Э.Н.
Статистическая обработка: Шубров Э.Н., Барышев А.Г.
Написание текста: Шубров Э.Н., Барышев А.Г., Триандафилов К.В.
Редактирование: Барышев А.Г., Триандафилов К.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Erik N. Shubrov, Alexander G. Baryshev, Konstantin V. Triandafilov
Collection and processing of the material: Erik N. Shubrov
Statistical processing: Erik N. Shubrov, Alexander G. Baryshev
Writing of the text: Erik N. Shubrov, Alexander G. Baryshev, Konstantin V. Triandafilov
Editing: Alexander G. Baryshev, Konstantin V. Triandafilov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Шубров Эрик Николаевич — врач-хирург отделения гнойной хирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1

им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ORCID 0000-0002-0864-3938

Барышев Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0002-6735-3877

Триандафилов Константин Владимирович — врач-хирург, заведующий отделением гнойной хирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ORCID 0000-0001-5995-750X

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Eric N. Shubrov — 0000-0002-0864-3938

Alexander G. Baryshev — 0000-0002-6735-3877

Konstantin V. Triandafilov — 0000-0001-5995-750X

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергачкий К.И., Никольский В.И., Янгуразов Р.Ф., и соавт. Хирургические аспекты лечения эпителиального копчикового хода: от первоисточников к современности. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2022;2:92–106. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-10
2. Shiffman MA. History and General Information on Pilonidal Cysts and Sinuses. In Shiffman M.A., Low M. editors. *Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer International Publishing. 2017; p. 161–167. doi: 10.1007/15695_2017_7
3. Нечай И.А., Мальцев Н.П. Малоинвазивные методики в лечении пилонидальной болезни (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019;178(3):69–73. doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-69-73
4. Albabtain IT, Alkhalidi A, Aldosari L, et al. Pilonidal sinus disease recurrence at a tertiary care center in Riyadh. *Ann Saudi Med*. 2021;41(3):179–185. doi: 10.5144/0256-4947.2021.1799
5. Giordano P, Schembari E, Keshishian K, et al. Negative pressure-assisted endoscopic pilonidal sinus treatment. *Tech Coloproctol*. 2021;25(6):739–743. doi: 10.1007/s10151-021-02431-w
6. Нечай И.А., Божченко А.А., Мальцев Н.П., и соавт. Оперативное лечение эпителиальных копчиковых ходов с использованием «закрытых» методик. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2022;181(2):33–38. doi: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-33-38
7. Bi S, Sun K, Chen S, et al. Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):13720. doi: 10.1038/s41598-020-70641-7
8. Tenzin Lamdark, Raphael Nicolas Vuille-dit-Bille, Isabella Naomi Bielicki, et al. Treatment Strategies for Pilonidal Sinus Disease in

Switzerland and Austria. *Medicina*. 2020;56:341. doi: 10.3390/medicina56070341

9. Золотухин Д.С., Сергийко С.В., Крочек И.В. Современные методы лечения эпителиального копчикового хода. *Таврический медико-биологический вестник*. 2021;24(1):80–88. doi: 10.37279/2070-8092-2021-24-1-80-88

10. Харабет Е.И., Грошин В.С., Поройский С.В., и соавт. Результаты внедрения нового двухэтапного метода лечения эпителиального копчикового хода. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):115–120. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-115-120

11. Iesalnieks I, Ommer A, Petersen S, et al. German national guideline on the management of pilonidal disease. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(5):599–609. doi: 10.1007/s00423-016-1463-7

12. Stauffer VK, Luedi MM, Kauf P, et al. Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Sci Rep*. 2018;8(1):3058. doi: 10.1038/s41598-018-20143-4

13. Alvandipour M, Zamani MS, Ghorbani M, et al. Comparison of Limberg Flap and Karydakis Flap Surgery for the Treatment of Patients With Pilonidal Sinus Disease: A Single-Blinded Parallel Randomized Study. *Ann Coloproctol*. 2019;35(6):313–318. doi: 10.3393/ac.2018.09.27

14. Boshnaq M, Phan YC, Martini I, et al. Limberg flap in management of pilonidal sinus disease: systematic review and a local experience. *Acta Chir Belg*. 2018;118(2):78–84. doi: 10.1080/00015458.2018.1430218

REFERENCES

1. Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Yangurazov R.F., et al. Surgical aspects of the treatment of epithelial pilonidal cyst: from primary sources to the present (a review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2022;(2):92–106. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-10
2. Shiffman MA. History and General Information on Pilonidal Cysts and Sinuses. In Shiffman M.A., Low M. editors. *Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer International Publishing. 2017; p.161-167. doi: 10.1007/15695_2017_7
3. Nechai I.A., Maltcev N.P. Minimally invasive methods in treatment of pilonidal disease (review of the literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(3):69–73. (In Russ.). doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-69-73
4. Albabtain IT, Alkhalidi A, Aldosari L, et al. Pilonidal sinus disease

recurrence at a tertiary care center in Riyadh. *Ann Saudi Med*. 2021;41(3):179–185. doi: 10.5144/0256-4947.2021.1799

5. Giordano P, Schembari E, Keshishian K, et al. Negative pressure-assisted endoscopic pilonidal sinus treatment. *Tech Coloproctol*. 2021;25(6):739–743. doi: 10.1007/s10151-021-02431-w

6. Nechai I.A., Bozhchenko A.A., Maltcev N.P., et al. Surgical treatment of pilonidal disease with the use of «closed» techniques. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(2):33–38. (In Russ.). doi: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-33-38

7. Bi S, Sun K, Chen S, et al. Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):13720. doi: 10.1038/s41598-020-70641-7

8. Tenzin Lamdark, Raphael Nicolas Vuille-dit-Bille, Isabella Naomi Bielicki, et al. Treatment Strategies for Pilonidal Sinus Disease in Switzerland and Austria. *Medicina*. 2020;56:341. doi: 10.3390/

medicina56070341

9. Zolotukhin D.S., Sergijko S.V., Krochek I.V. Sovremennye metody lechenija jepitelial'nogo kopchikovogo hoda. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2021;24(1):80–88. (In Russ.). doi: 10.37279/2070-8092-2021-24-1-80-88

10. Harabet E.I., Groshilin V.S., Porojskij S.V., et.al. Rezul'taty vnedrenija novogo dvuhjetapnogo metoda lechenijaj epitelial'nogo kopchikovogo hoda. *Vestnik volgogradskogo gosudarstvenno-go medicinskogo universiteta*. 2022;19(3):115–120. (In Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-115-120

11. Iesalnieks I, Ommer A, Petersen S, et al. German national guideline on the management of pilonidal disease. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(5):599–609. doi: 10.1007/s00423-016-1463-7

12. Stauffer VK, Luedi MM, Kauf P, et al. Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Sci Rep*. 2018;8(1):3058. doi: 10.1038/s41598-018-20143-4

13. Alvandipour M, Zamani MS, Ghorbani M, et al. Comparison of Limberg Flap and Karydakias Flap Surgery for the Treatment of Patients With Pilonidal Sinus Disease: A Single-Blinded Parallel Randomized Study. *Ann Coloproctol*. 2019;35(6):313–318. doi: 10.3393/ac.2018.09.27

14. Boshnaq M, Phan YC, Martini I, et al. Limberg flap in management of pilonidal sinus disease: systematic review and a local experience. *Acta Chir Belg*. 2018;118(2):78–84. doi: 10.1080/00015458.2018.1430218

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-136-141>



Тубулярное удвоение сигмовидной кишки: описание клинического случая

Чусова К.А.¹, Богданов А.В.^{1,2}, Старков И.Л.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Россия)

²ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (ул. Волгоградская, д. 185, г. Екатеринбург, 620102, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: описать редкий клинический случай удвоения сигмовидной кишки и провести дифференциальный диагноз между врожденной и приобретенной патологией ободочной кишки, проявляющейся как гигантский дивертикул.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: пациент Б., 45 лет, находился на лечении в отделении абдоминальной онкологии и колопроктологии ГАУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбурга с подозрением на осложненное течение дивертикулярной болезни ободочной кишки. Жалобы с 2021 года на периодические боли в нижней области живота, ложные позывы на дефекацию. При повторной компьютерной томографии органов брюшной полости и ирригоскопии выявлено слепо заканчивающееся удвоение сигмовидной кишки протяженностью до 15 см; Пациенту выполнено оперативное лечение в объеме лапароскопической резекции удвоенного участка сигмовидной кишки. Исход оперативного лечения благоприятный на момент выписки.

ОБСУЖДЕНИЕ: проведен дифференциальный диагноз между врожденной аномалией развития и осложненной формой дивертикулярной болезни ободочной кишки. Данный клинический случай был расценен как удвоение толстой кишки, так как образование было тубулярной формы, обладало собственной брыжейкой и гистологически представлено всеми слоями кишечной стенки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: удвоение сигмовидной кишки — это редкая доброкачественная аномалия развития ободочной кишки, которая, однако, может потребовать хирургического лечения при развитии осложнений. Хирургическая тактика в случае удвоения отличается от подходов к лечению дивертикулярной болезни ободочной кишки, поэтому хирургу необходимо помнить о возможности такого порока развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аномалии развития, удвоение толстой кишки

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чусова К.А., Богданов А.В., Старков И.Л. Тубулярное удвоение сигмовидной кишки: описание клинического случая. Колопроктология. 2024; т. 23, № 1, с. 136–141. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-136-141>

Tubular duplication of the sigmoid colon: clinical case

Ksenia A. Chusova¹, Alexey V. Bogdanov^{1,2}, Ilya L. Starkov^{1,2}

¹Ural State Medical University" Ministry of Health of Russia (Repina st., 3, Yekaterinburg, 620028, Russia)

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Volgogradskaya st., 185, Ekaterinburg, 620102, Russia)

ABSTRACT

Patient B., 45 years old admitted with signs of complicated diverticular disease. Complaints since 2021 of periodic pain in the lower abdomen, false urge to defecate. Repeated abdomen CT and contrast enema revealed a blindly ending duplication of the sigmoid colon up to 15 cm in length. The patient underwent laparoscopic resection of a duplicated portion of the sigmoid colon. The was favorable at the time of discharge.

KEYWORDS: developmental anomalies, duplication of the colon

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Chusova K.A., Bogdanov A.V., Starkov I.L. Tubular duplication of the sigmoid colon: clinical case. *Koloproktologia*. 2024;23(1):136–141. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-136-141>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Чусова Ксения Андреевна, ул. Родонитовая, 6-169, Екатеринбург, 620073, Россия; тел.: +7 (922) 101-52-90; e-mail: ksenia.tchusova

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ksenia Andreevna Chusova, Rodonitova st., 6-169, Yekaterinburg, 620073, Russia; tel.: +7 (922) 101-52-90; e-mail: ksenia.tchusova

Дата поступления — 17.11.2023
Received — 17.11.2023

После доработки — 30.12.2023
Revised — 30.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024
Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

1. В рутинной практике колопроктолога мы столкнулись с лечением пациента с осложненным течением удвоения сигмовидной кишки. Согласно классификации аномалий развития и положения толстой кишки у взрослых, разработанной С.И. Ачкасовым, удвоение сигмовидной кишки относится к аномалиям развития, обусловленным нарушением реканализации кишечной трубки [1]. Рассмотренный нами клинический случай можно считать тубулярным удвоением сигмовидной кишки.

Данная аномалия — довольно редкое явление во взрослом возрасте. Большинство случаев выявляется в детстве, чаще всего дубликатуры обнаруживаются в грудном или раннем детском возрасте [2–4]. У трети обнаруживаются в старших возрастных группах [5].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациент Б., 45 лет, поступил в отделение абдоминальной онкологии и колопроктологии ГАУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбурга 10.04.2023 г. с жалобами на боли в левой подвздошной области, ложные позывы на дефекацию.

Болеет в течение 2 лет, когда стал отмечать появление периодических спастических болей в гипогастральном области живота с иррадиацией в правую ногу, так же появились ложные позывы на дефекацию. Жалобы пациент связывал с психическим перенапряжением. Симптомы купировались без проведения медикаментозного лечения, рецидивировали каждые 3–4 месяца. Выраженность симптоматики уменьшалась при соблюдении диеты: употребления растительной клетчатки, круп, мясных бульонов, при исключении мяса из рациона. В августе 2022 года при компьютерной томографии органов брюшной полости был заподозрен инфильтративный процесс сигмовидной кишки. Тогда же была выполнена колоноскопия, по данным которой опухоль толстой кишки была исключена. В декабре 2022 г. проведена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. По результатам исследования была заподозрена осложненная форма дивертикулярной болезни толстой кишки с хроническим дивертикулитом на уровне сигмовидной кишки и формированием толсто-толстокишечного свища. В связи с этим в марте 2023 г. пациент был госпитализирован в отделение абдоминальной онкологии

и колопроктологии ГАУЗ СО «СОКБ №1» для планового оперативного лечения.

В отделении пациент вновь обследован в связи с несоответствием клинической картины и рентгенологических находок. При компьютерной томографии органов брюшной полости с пневмоколонографией была заподозрена аномалия развития сигмовидной кишки — выявлено слепо заканчивающееся удвоение сигмовидной кишки протяженностью до 15 см с неравномерным утолщением стенок до 7–14 мм на протяжении 5,9 см и циркулярным сужением просвета до 11 мм (Рис. 1). Похожие данные были получены и при проведении ирригоскопии: на фоне мелких неосложненных дивертикулов левых отделов толстой кишки определяется удвоение сигмовидной кишки в средней трети, протяженностью до 15 см с расширением слепозаканчивающегося отдела удвоенного сегмента (Рис. 2, 3).

Таким образом, данные повторного обследования в большей степени свидетельствовали о наличии удвоения сигмовидной кишки, нежели гигантского дивертикула как осложнения дивертикулярной болезни. В плановом порядке пациент был оперирован. При лапароскопической ревизии признаков осложненного течения дивертикулярной болезни ободочной кишки также выявлено не было. В мезогастрии,



Рисунок 1. КТ органов брюшной полости: слепо заканчивающееся удвоение

Figure 1. CT of abdominal organs: blindly ending doubling

медиально по отношению к сигмовидной кишке, было обнаружено забрюшинно располагающееся образование S-образной формы, размером $12 \times 6 \times 4$ см, неправильной формы, плотно-эластическое. После рассечения брюшины брыжейки сигмовидной кишки и разделения воспалительных спаек, была выделена добавочная петля сигмовидной кишки с дивертикулумом на верхушке, сообщающаяся с сигмовидной

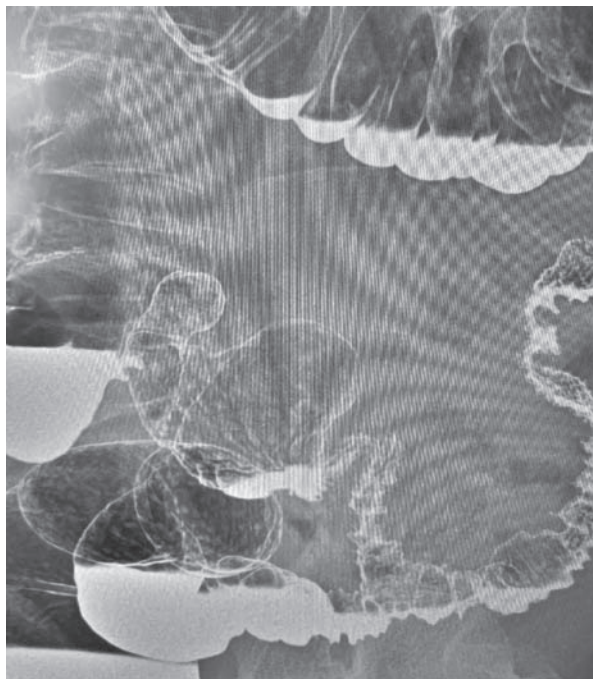


Рисунок 2. Ирригоскопия, фронтальная плоскость. Определяется слепо заканчивающееся удвоение

Figure 2. Irrigoscopy, frontal plane. A blindly ending doubling is determined

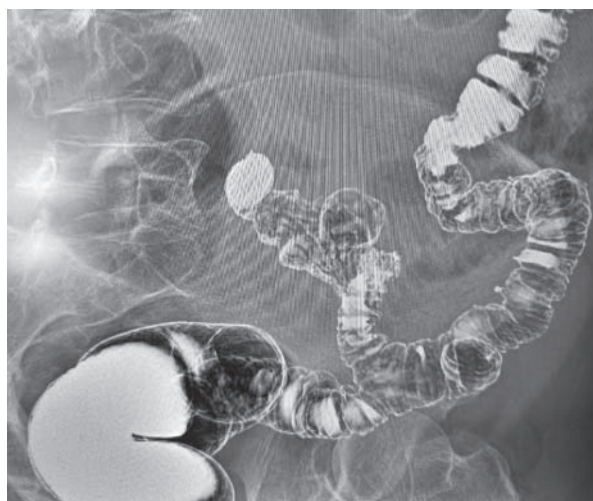


Рисунок 3. Ирригоскопия, сагитальная плоскость. Определяется слепо заканчивающееся удвоение

Figure 3. Irrigoscopy, sagittal plane. A blindly ending doubling is determined

кишкой на уровне дистальной ее трети. Выполнена лапароскопическая резекция удвоенного отдела сигмовидной кишки, при помощи линейного эндоскопического степлера EndoGIAUltra 60, наложенного у устья удвоенного сегмента (Рис. 4). Скрепочный шов перитонизирован непрерывным швом нитью Викрил 3/00. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 7 сутки после операции домой.

При гистологическом исследовании диагноз удвоения сигмовидной кишки был подтвержден. Макроскопическое описание (Рис. 5): Сегмент толстой кишки до 11 см, в средней ее трети определяется наружное выпячивание стенки до 2,5 см, толщина в этом месте от 0,4 до 1 см, слизистая со сглаженной складчатостью. Слизистая на остальном протяжении без очаговых изменений. Микроскопическое описание (Рис. 6–8): В препарате фрагмент полнослойной стенки толстой кишки. В области «наружного выпячивания» стенка резко утолщена за счет гипертрофии мышечной оболочки с наличием очагового склероза, неравномерным полнокровием сосудов, очаговой и периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией в мышечной оболочке и подслизистой основе. По линиям резекции явления хронического неактивного колита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Удвоением называют добавочное аномальное образование, которое макро- и микроскопически сходно с основным органом. Удвоение может обнаружиться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, обычно оно располагается в близости к пищеварительной трубке и часто имеют с ней общую мышечную стенку и общее кровоснабжение. Обычная локализация — дорсальнее нормальной кишки, по отношению к брыжейке — брыжеечный край [1–3]. Различают кистозные, дивертикулярные, тубулярные формы удвоения [4]. Удвоение отдела желудочно-кишечного тракта является редкой аномалией развития, частота ее обнаружения на аутопсии составляет порядка 1:4500 [4]. При этом среди всех дубликатур ЖКТ доля удвоений ободочной кишки описывается на уровне 12–15% [4,6].

Обычно удвоение ободочной кишки никак не проявляется и обнаруживается как случайная находка. Тем не менее, возможно развитие осложнений, которые могут потребовать хирургического лечения. В частности, нарушение эвакуации кишечного содержимого из просвета дочерней кишки и застой каловых масс может приводить к транслокации микробиоты на фоне повышенного

внутрипросветного давления и, как следствие, к воспалению кишечной стенки удвоенной кишки. В такой ситуации дивертикулярные и тубулярные формы удвоения ободочной кишки требуют дифференциальной диагностики с гигантскими дивертикулами, образующимися в результате осложненного течения дивертикулярной болезни ободочной

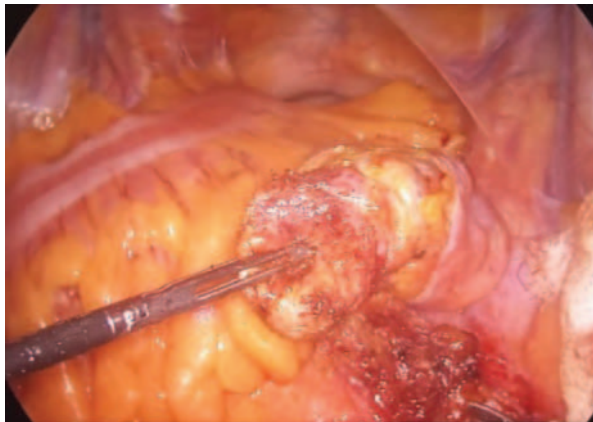


Рисунок 4. Интраоперационная фотография образования расположенного забрюшинно в мезогастрии

Figure 4. Intraoperative photograph of the formation located retroperitoneal in the mesogastrium



Рисунок 5. Макропрепарат удвоения сигмовидной кишки в разрезе, определяется характерная складчатость

Figure 5. Macro-preparation of doubling of the sigmoid colon in the section, the characteristic folding is determined

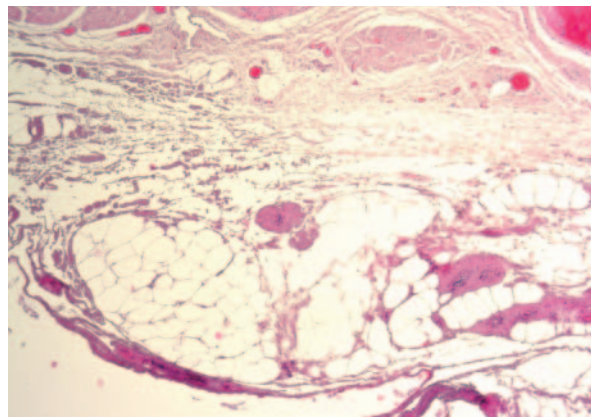


Рисунок 6. Наружные отделы мышечной оболочки, брыжейка и серозная оболочка. Увеличение $\times 40$, гематоксилин-эозин

Figure 6. The outer parts of the muscular membrane, mesentery and serous membrane. Magnification $\times 40$, hematoxylin-eosin

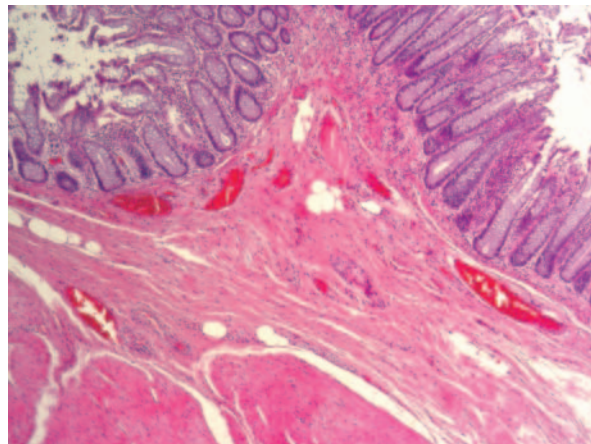


Рисунок 7. Слизистая оболочка, подслизистая оболочка и внутренние отделы мышечной оболочки. Увеличение $\times 40$, гематоксилин-эозин

Figure 7. Mucous membrane, submucosa and internal parts of the muscular membrane. Magnification $\times 40$, hematoxylin-eosin

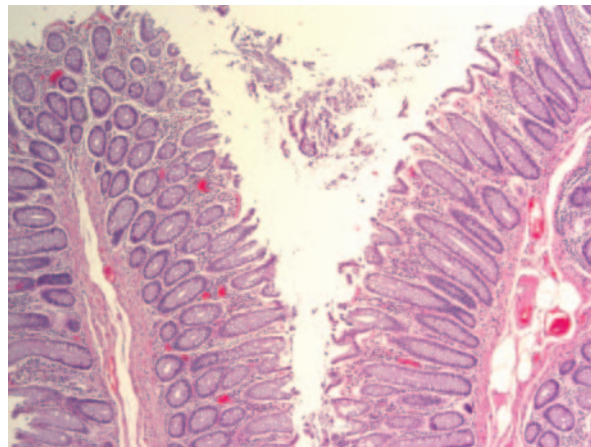


Рисунок 8. Слизистая оболочка. Увеличение $\times 40$, гематоксилин-эозин

Figure 8. Mucous membrane. Magnification $\times 40$, hematoxylin-eosin

кишки. Необходимость дифференциации обусловлена различиями в хирургическом подходе. В случае дивертикулярной болезни операция предполагает резекцию левых отделов ободочной кишки вместе с дивертикулумом для профилактики рецидива воспалительных осложнений. При лечении удвоения достаточно удаления только «дочернего» сегмента, как было сделано в нашем наблюдении.

McNutt et al. классифицировал гигантские дивертикулы толстой кишки на три типа, основываясь на этиологии. По данной классификации, I и II типы являются псевдодивертикулами и, скорее всего, имеют отношение к дивертикулярной болезни. А вот тип III — истинный дивертикул — если он большой и удлиненный, его невозможно отличить от дубликации [9,10].

По классификации Choong, Frizelle гигантские дивертикулы делятся на 2 типа, основываясь на гистологии. По этой же классификации тип 2 является истинным (врожденным) дивертикулумом и аналогом III типа по McNutt [11].

Вне зависимости от классификации, гигантский дивертикул толстой кишки типа III по McNutt и типа II по Choong и Frizelle неотличим от удвоения толстой кишки, особенно если он удлиненный, дивертикулы же чаще сферической формы [9–11]. Дубликатуру можно отличить, если участок содержит гладкомышечную стенку и слизистую оболочку кишечника, так же порок затрагивает брыжеечную сторону кишки и имеет общее кровоснабжение с участком несущей кишки.

Данный клинический случай был расценен как удвоение толстой кишки, так как образование было тубулярной формы, обладало собственной брыжейкой и гистологически представлено всеми слоями кишечной стенки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Удвоение сигмовидной кишки — это редкая доброкачественная аномалия развития ободочной кишки, которая, однако, может потребовать хирургического лечения при развитии осложнений. Хирургическая тактика в случае удвоения отличается от подходов к лечению дивертикулярной болезни ободочной кишки, поэтому хирургу необходимо помнить о возможности такого порока развития.

БЛАГОДАРНОСТИ: Авторы выражают признательность заместителю главного врача по медицинской части Ощепкову Андрею Владимировичу за предоставленную возможность описать данный клинический случай, а так же Штукиной Наталье Аркадьевне,

Башкирцевой Татьяне Юрьевне за предоставление результатов исследования.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors express their gratitude to the Deputy Chief Physician for Medical Affairs Andrey Vladimirovich Oshchepkov for the opportunity to describe this clinical case, as well as Natalya Arkadyevna Shtukina, Tatyana Yuryevna Bashkirtseva for providing the research results.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Сбор и обработка материала: Чусова К.А., Старков И.Л.

Написание текста: Чусова К.А.

Редактирование, одобрение финальной версии рукописи: Богданов А.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Collection and processing of the material: Ksenia A. Chusova, Ilya L. Starkov,

Writing of the text: Ksenia A. Chusova

Editing, approval of the final version of the manuscript: Alexey V. Bogdanov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Чусова Ксения Андреевна — студент ФГБОУ ВО Уральского государственного медицинского университета

Богданов Алексей Владимирович — врач хирург-колопроктолог-онколог, ассистент кафедры хирургии, колопроктологии и эндоскопии ФГБОУ ВО Уральского государственного медицинского университета, заведующий отделением абдоминального онкологии ГАУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбург

Старков Илья Леонидович — врач хирург-колопроктолог высшей категории отделения абдоминальной онкологии ГАУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбург

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ksenia A. Chusova — student of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University»

Aleksey V. Bogdanov — surgeon-coloproctologist-endoscopist, assistant at the Department of Surgery, Coloproctology and Endoscopy of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», head of the department of abdominal oncology of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 of Yekaterinburg

Ilya L. Starkov — surgeon-coloproctologist of the highest category in the Department of Abdominal Oncology of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 of Yekaterinburg

ЛИТЕРАТУРА

1. Ачкасов С.И. Аномалии развития и положения толстой кишки. Клиника, диагностика, лечение. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2003. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30174982>
2. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. СПб.: ИЧП «Хардфорд», 1996;2:392.
3. Stringer MD. Duplications of the Alimentary Tract. In: Puri, P. (eds) Pediatric Surgery. Springer, Berlin, Heidelberg. 2020. doi: 10.1007/978-3-662-43588-5_68
4. Saxena AK. Gastrointestinal Duplications Treatment & Management. In Medscape; Available at <https://emedicine.medscape.com/article/936799-treatment>. 2020 Accessed 12 Nov, 2023.
5. Разумовский А.Ю., Дронов А.Ф. Детская хирургия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2021; 1078 с.
6. Clinical characteristics of gastrointestinal tract duplications in children: A single-institution series review. Li Xiang, Jiaming Lan, Bailin Chen, Ping Li, Chunbao Guo. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17682. Published online 2019 Nov 1. doi: 10.1097/MD.00000000000017682
7. Okamoto T, Takamizawa S, Yokoi A, et al. Completely isolated alimentary tract duplication in a neonate. *Pediatr Surg Int*. 2008 Oct;24(10):1145–7. doi: 10.1007/s00383-008-2220-y
8. Martini C, Pagano P, Perrone G, et al. Intestinal duplications: incidentally ileum duplication cyst in young female. *BJR Case Rep*. 2019;5:20180077. doi: 10.1259/bjrcr.20180077
9. McNutt R, Schmitt D, Schulte W. Giant colonic diverticula—three distinct entities. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1988 Aug;31(8):624–8. doi: 10.1007/BF02556799
10. González-Valverde FM, Madrid-Baños B, Ruiz-Marín M. Giant Diverticulum of the Sigmoid Colon. *J Gastrointest Surg*. 2021;25:1347–1349. doi: 10.1007/s11605-020-04841-x
11. Choong CK, Frizelle FA. Giant colonic diverticulum. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1178–1185. doi: 10.1007/BF02239441

REFERENCES

1. Achkasov S.I. Anomalies of the development and position of the colon. Clinic, diagnosis, treatment. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2003. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30174982>
2. Ashcraft K.W., Holder T.M. Pediatric surgery. St. Petersburg: ICHP "Hardford". 1996;2:392. (in Russ.).
3. Stringer MD. Duplications of the Alimentary Tract. In: Puri, P. (eds) Pediatric Surgery. Springer, Berlin, Heidelberg. 2020. doi: 10.1007/978-3-662-43588-5_68
4. Saxena AK. Gastrointestinal Duplications Treatment & Management. In Medscape; Available at <https://emedicine.medscape.com/article/936799-treatment>. 2020 Accessed 12 Nov, 2023.
5. Razumovskij A.Yu., Dronov A.F. Pediatric surgery. National leadership. Moscow. GEOTAR-Media. 2021; 1078 p. (in Russ.).
6. Clinical characteristics of gastrointestinal tract duplications in children: A single-institution series review. Li Xiang, Jiaming Lan, Bailin Chen, Ping Li, Chunbao Guo. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17682. Published online 2019 Nov 1. doi: 10.1097/MD.00000000000017682
7. Okamoto T, Takamizawa S, Yokoi A, et al. Completely isolated alimentary tract duplication in a neonate. *Pediatr Surg Int*. 2008 Oct;24(10):1145–7. doi: 10.1007/s00383-008-2220-y
8. Martini C, Pagano P, Perrone G, et al. Intestinal duplications: incidentally ileum duplication cyst in young female. *BJR Case Rep*. 2019;5:20180077. doi: 10.1259/bjrcr.20180077
9. McNutt R, Schmitt D, Schulte W. Giant colonic diverticula—three distinct entities. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1988 Aug;31(8):624–8. doi: 10.1007/BF02556799
10. González-Valverde FM, Madrid-Baños B, Ruiz-Marín M. Giant Diverticulum of the Sigmoid Colon. *J Gastrointest Surg*. 2021;25:1347–1349. doi: 10.1007/s11605-020-04841-x
11. Choong CK, Frizelle FA. Giant colonic diverticulum. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1178–1185. doi: 10.1007/BF02239441

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-142-151>



Синдром ювенильного полипоза (обзор литературы)

Власко Т.А.¹, Ликотов А.А.^{1,2}, Веселов В.В.^{1,2}, Пономаренко А.А.¹,
Цуканов А.С.¹

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен описанию синдрома ювенильного полипоза (СЮП), крайне редкого заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется наличием множественных полипов в различных отделах желудочно-кишечного тракта, преимущественно в толстой кишке. Выявление аденоматозных полипов у пациентов с СЮП помимо ювенильных значительно затрудняет диагностику заболевания, в том числе проведение дифференциального диагноза с семейным аденоматозом, при котором необходимо выполнять радикальный объем хирургического вмешательства — колпроктэктомия.

Только у 40–60% пациентов удается идентифицировать патогенные варианты генов SMAD4 и BMPR1A, для каждого из которых характерны свои клинические проявления.

К вариантам лечения пациентов с СЮП относят эндоскопическое и хирургическое, однако алгоритм принятия решений, а также сроки послеоперационного наблюдения не отражены в российских клинических рекомендациях.

Редкая встречаемость данного синдрома, трудности в эндоскопической диагностике и морфологической верификации, а также ограничения в определении молекулярно-генетической причины заболевания демонстрируют необходимость проведения дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ювенильный полипоз, гамартomatous полип, SMAD4, BMPR1A

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Власко Т.А., Ликотов А.А., Веселов В.В., Пономаренко А.А., Цуканов А.С. Синдром ювенильного полипоза (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 142–151. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-142-151>

Juvenile polyposis syndrome (review)

Tatyana A. Vlasko¹, Alexey A. Likutov^{1,2}, Viktor V. Veselov^{1,2},
Alexey A. Ponomarenko¹, Alexey S. Tsukanov¹

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

Juvenile polyposis syndrome (JPS), a rare disease with an autosomal dominant mode of inheritance, which is characterized with the presence of multiple polyps in various parts of the gastrointestinal tract, mainly in the colon. The detection of adenomatous polyps in patients with JPS, in addition to juvenile ones, significantly complicates the differential diagnosis with familial adenomatous polyposis, in which it is necessary to perform a radical surgery — proctocolectomy. Only in 40–60% of cases, pathogenic variants of the SMAD4 and BMPR1A genes can be identified, each of which is characterized with its own clinical manifestations. Treatment options for patients with JPS include endoscopic and surgical; however, the decision-making algorithm, as well as the timing of postoperative follow-up, are not evaluated in Russian clinical guidelines. The rare occurrence of this syndrome, difficulties in endoscopic diagnosis and morphological verification, as well as limitations in determining the molecular genetics cause of the disease demonstrate the need for further research.

KEYWORDS: juvenile polyposis syndrome, hamartomatous polyp, SMAD4, BMPR1A

CONFLICT OF INTEREST: authors declared no conflict of interest

FOR CITATION: Vlasko T.A., Likutov A.A., Veselov V.V., Ponomarenko A.A., Tsukanov A.S. Juvenile polyposis syndrome (review). *Koloproktologia*. 2024;23(1):142–151. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-142-151>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Власко Татьяна Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: ta.vlasko@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tatyana A. Vlasko, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: ta.vlasko@yandex.ru

Дата поступления — 21.11.2023
Received — 21.11.2023

После доработки — 25.12.2023
Revised — 25.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024
Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Синдром ювенильного полипоза (СЮП) — крайне редкое заболевание (распространенность 1:100 000 — 1:160 000) с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наличием множественных полипов в различных отделах желудочно-кишечного тракта, преимущественно, в толстой кишке (98%) [1–4].

Только в 40–60% случаев при молекулярно-генетическом исследовании у пациентов удается выявить патогенные варианты генов *SMAD4* и *BMPR1A*, для каждого из которых характерны свои клинические проявления [5]. По данным Jelsig A.М. и соавт., при синдроме ювенильного полипоза, обусловленном патогенным вариантом гена *SMAD4*, чаще встречается поражение верхних отделов ЖКТ (в 70% случаев), а в публикации Blatter R. и соавт. отмечается, что сочетание с синдромом наследственных геморрагических телеангиоэктазий — болезнью Рендю-Ослера-Вебера у данной группы пациентов определяется в 30% случаев [6,7]. В 70% случаев при поражении толстой кишки ювенильные полипы локализованы в прямой и дистальной части сигмовидной кишки, имеют тенденцию к кровоточивости, самоампутации и к выпадению [8]. Первые клинические проявления заболевания неспецифичны и чаще всего возникают до 20-летнего возраста.

Трудность в выявлении данного заболевания заключается в том, что более чем у 50% пациентов помимо ювенильных полипов встречаются и аденоматозные, что затрудняет проведение дифференциального диагноза с семейным аденоматозом [9,10].

При анализе литературных источников выяснилось, что эндоскопические характеристики ювенильных полипов отражены только в единичных публикациях [11,12].

Среди всех полипозных синдромов в развитии колоректального рака вклад СЮП составляет менее 1% [13]. При этом риск развития колоректального рака при данном заболевании составляет до 50%, также лица с данным синдромом подвержены повышенному риску развития рака желудка и двенадцатиперстной кишки — от 11 до 20% [14–16]. Важно отметить, что внекишечные виды рака у пациентов с синдромом ювенильного полипоза не описаны.

Учитывая редкую встречаемость данного заболевания, вопросы выявления характерных диагностических

признаков, а также изучения механизмов развития колоректального рака у данной группы пациентов остаются открытыми. На сегодняшний день к вариантам лечения относят эндоскопическое и хирургическое, однако алгоритм принятия решений, а также сроки послеоперационного наблюдения еще не разработаны.

Исторические аспекты

Первое описание ювенильных полипов, выявленных в прямой кишке 30-месячного ребенка, было выполнено в 1939 году [17]. Термин «ювенильный полип» впервые встречается в публикации Horrilleno et al. в 1957 году [18]. Авторы описали результаты обследований с 1935 по 1955 гг. пятидесяти пяти пациентов в возрасте 1–14 лет с ювенильными полипами. Veale et al. в 1966 году выделили отличительные макроскопические и гистологические особенности ювенильных полипов [19].

Изначально заболевание трактовалось, как характерное для пациентов младшей возрастной группы. Действительно, ювенильные полипы встречаются у 2% детей и подростков, составляя 80–90% от общего количества полипов у данной группы пациентов [20,21]. Спорадические (единичные) ювенильные полипы толстой кишки встречаются у 2% пациентов детского возраста, а также у пациентов старше 18 лет и не связаны с повышенным риском рака желудочно-кишечного тракта [22–24]. Термин «ювенильный» определяет гистологическую структуру полипа, а не возрастные особенности заболевания [10].

Генетические аспекты заболевания

На сегодняшний день ДНК-диагностика позволяет найти генетическую причину заболевания не у всех пациентов с синдромом ювенильного полипоза. Только в 40–60% случаев у пациентов с СЮП удается выявить патогенные варианты генов *SMAD4* или *BMPR1A*, которые расположены на хромосомах 18q21 и 10q22, соответственно [5]. Примерно в 20–30% случаев СЮП обусловлен патогенными вариантами гена *BMPR1A*, а в 20–30% — патогенными вариантами гена *SMAD4*. Оба гена являются супрессорами опухолевого роста, участвуют в сигнальных путях bone morphogenetic protein (BMP) и трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β), которые влияют на такие клеточные процессы, как рост, дифференцировка и апоптоз [5]. Большинство вариантов представляют собой

точковые мутации или небольшие делеции/вставки в кодирующих областях, а примерно 15% вариантов являются протяженными перестройками [14,15]. Приблизительно 20–50% случаев синдрома ювенильного полипоза не имеют семейного анамнеза и обусловлены мутациями *de novo* [14–16,25].

Согласно информации одной из наиболее полных баз данных о мутациях в геноме человека HGMD Professional, в мире описано всего 166 патогенных вариантов в гене *SMAD4* и 168 — в гене *BMPR1A*. Вполне вероятно, что есть патогенные варианты генов, связанных с СЮП, которые еще не идентифицированы.

Клиническая картина

Первые клинические проявления заболевания чаще встречается у пациентов мужского пола (61%), возникают до 20-летнего возраста и включают в себя боль в животе, диарею, выделение крови, а также выпадение полипов при их локализации в прямой кишке [3,8,44].

На основании выраженности клинических проявлений и возраста их возникновения в 1975 году была выделена следующая классификация ювенильного полипоза [30]:

- детский ювенильный полипоз, который характеризуется более ранним возникновением симптомов и более тяжелым течением заболевания;
- ювенильный полипоз толстой кишки и генерализованный ювенильный полипоз — варибельные формы одного заболевания, которые характеризуются более поздним началом и разнообразной клинической симптоматикой.

Детский ювенильный полипоз — это форма, возникающая у детей раннего возраста (первые проявления возможны в возрасте до 1 года), для которой характерен рост полипов в желудке, тонкой кишке и толстой кишке. Пациенты страдают от диареи, кровотечений, инвагинации.

По данным литературы, у пациентов младшей возрастной группы (от 5 до 14 лет) скопления полипов в 8% случаев приводят к повышенной потере сывороточных белков через желудочно-кишечный тракт с развитием выраженной гипопротеинемии (гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия) и отекающего синдрома [26,29,30].

При тяжелом течении детского ювенильного полипоза смерть обычно наступает в раннем возрасте. Кроме того, многие из этих пациентов имеют врожденные аномалии, в том числе макроцефалию и генерализованную гипотонию [27].

В зависимости от объема поражения органов желудочно-кишечного тракта отдельно были выделены генерализованный ювенильный полипоз и ювенильный полипоз толстой кишки [28]. На сегодняшний день

принят объединяющий термин — синдром ювенильного полипоза. Как правило, первые клинические проявления возникают в возрасте до 20 лет и зависят от патогенного варианта наследуемого гена [29,30].

Клинические проявления у пациентов с патогенным вариантом гена *SMAD4*

Патогенные варианты гена *SMAD4* связаны с более частым, чем у пациентов с патогенным вариантом *BMPR1A*, поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (в 70% случаев) и повышенным риском развития рака желудка (до 20%) [6,31–35]. В 30% случаев возможно сочетание с синдромом наследственных геморрагических телеангиоэктазий (НГТ, синдром Рендю-Ослера-Вебера) [7,31]. Первые проявления в виде носовых кровотечений у пациентов с НГТ в 50–95% случаев возникают до 20-летнего возраста. Синдром наследственных геморрагических телеангиоэктазий выставляется при наличии трех и более из следующих клинических критериев Кюрасао: спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения, множественные телеангиоэктазии кожи и слизистых оболочек, наличие сосудистых мальформаций в различных органах, семейный анамнез заболевания [36].

В работе Lin A.E. и соавт. отмечается, что некоторые патогенные варианты гена *SMAD4* приводят к ауто-сомно-доминантному синдрому Майра — заболеванию соединительной ткани с мультисистемным поражением и умственной отсталостью [37].

Клинические проявления у пациентов с патогенным вариантом гена *BMPR1A*

У носителей патогенного варианта гена *BMPR1A* редко встречается поражение верхних отделов ЖКТ, а проявления заболевания в толстой кишке варьируют от наличия смешанного полипоза (в кишке определяются как ювенильные, так и аденоматозные полипы) до выявления колоректального рака на фоне отсутствия полипов в толстой кишке [38]. Некоторые авторы даже выделяют отдельный вид полипозного синдрома — наследственный смешанный полипозный синдром (hereditary mixed polyposis syndrome — HMPS), отмечая при этом его обусловленность патогенными вариантами гена *BMPR1A* [39,40].

На основании анализа данных литературы была составлена таблица, в которой отражены различные клинические проявления синдрома ювенильного полипоза у тех 40–60% пациентов, у которых удалось выявить генетическую причину заболевания (Табл. 1).

На сегодняшний день для клинической постановки диагноза синдрома ювенильного полипоза необходимо наличие одного из следующих критериев [3]:

Таблица 1. Различие клинических проявлений в зависимости от патогенного варианта наследуемого гена
Table 1. Differences in clinical manifestations depending on the pathogenic variant of the inherited gene

Патогенный вариант <i>BMPT1A</i>	Патогенный вариант <i>SMAD4</i>
Редкое поражение верхних отделов ЖКТ	Поражение верхних отделов ЖКТ в 70% случаев, высокий риск развития рака желудка
В толстой кишке чаще встречаются аденоматозные полипы, характерен смешанный полипоз, возможно выявление колоректального рака без наличия полипов в толстой кишке	В толстой кишке чаще встречаются ювенильные полипы, возможно выявление аденоматозных
–	В 30% случаев сочетание с синдромом наследственных геморрагических телеангиоэктазий

- 1) наличие 5 или более ювенильных полипов в толстой кишке;
- 2) наличие множественных ювенильных полипов на протяжении всего желудочно-кишечного тракта;
- 3) любое количество ювенильных полипов при наличии данного диагноза в семейном анамнезе.

Риск развития рака

Пациенты с синдромом ювенильного полипоза подвержены повышенному риску развития колоректального рака, рака тонкой кишки и желудка, но, в отличие от больных с синдромом Пейтца-Егерса и аденоматозным полипозным синдромом, для данной группы пациентов нехарактерны внекишечные виды злокачественных новообразований [41,42]. Кумулятивный риск колоректального рака составляет от 17 до 22% в возрасте 35 лет и 68% — в возрасте



Рисунок 1. Ювенильные полипы толстой кишки (осмотр в белом свете) — фотографии из архива отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России
Figure 2. Juvenile colon polyps (white-light examination) — from the archive of the Department of Endoscopic Diagnostics and Surgery of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

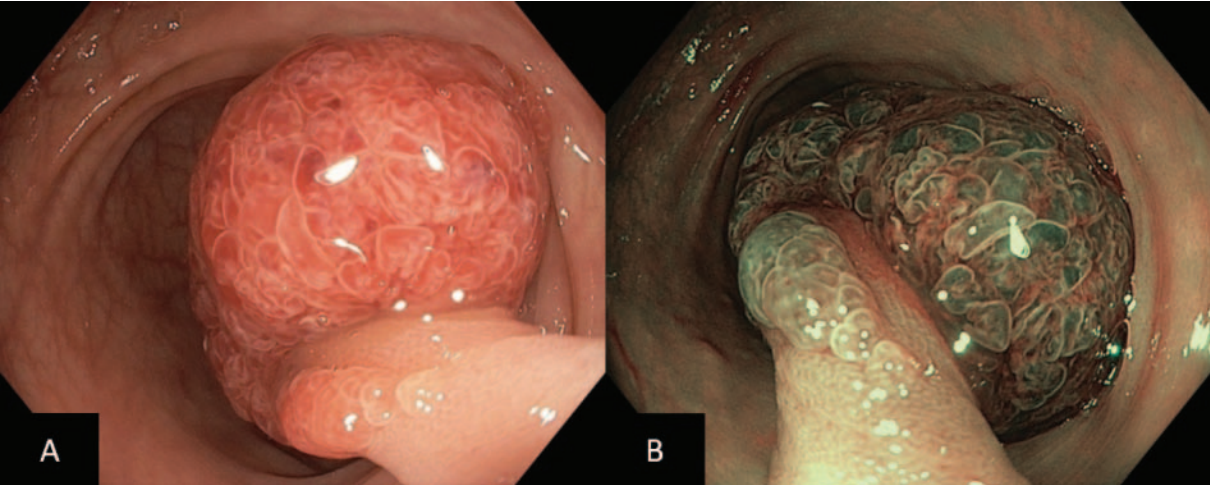


Рисунок 2. Ювенильные полипы толстой кишки (А. Осмотр в белом свете, В. Осмотр в узком спектре света) — фотографии из архива отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России
Figure 2. Juvenile colon polyps (A. White-light examination, B. Narrow-band imaging examination) — from the archive of the Department of Endoscopic Diagnostics and Surgery of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

60 лет [4,43]. Средний возраст постановки диагноза колоректального рака у пациентов с СЮП составляет 34 года. Лица с данным синдромом также подвержены повышенному риску развития рака желудка и двенадцатиперстной кишки — от 11 до 20% [3,4,44,45].

Теории канцерогенеза

Ранее считалось, что при СЮП злокачественная трансформация полипов происходит в результате постоянных механических повреждений и воспалительных изменений [44,46].

Помимо этого существует теория, выражающаяся в последовательности: гамартома-аденома-аденокарцинома. В результате роста полипов, в них возникают диспластические изменения, что в итоге приводит к развитию аденокарциномы [47]. В 1994 г. Subramony С. и соавт. отметили, что новообразования размером менее 1 см при патоморфологическом исследовании имеют структуру, характерную для ювенильных полипов, однако при увеличении размеров от 1 до 2,9 см увеличивается частота встречаемости диспластических изменений, при размерах более 3 см большинство ювенильных полипов покрыты эпителием с диспластическими изменениями, визуально выглядя как аденомы [48].

Но, учитывая, что аденоматозные новообразования встречаются более чем в 50% случаев у пациентов с синдромом ювенильного полипоза, наиболее вероятным является предположение, что колоректальный рак у пациентов развивается из аденоматозных структур по классическому пути канцерогенеза [49].

Эндоскопическая картина

Полипы при синдроме ювенильного полипоза, преимущественно, локализируются в толстой кишке (98%), реже в желудке (14%) и в тонкой кишке (7%) [3,44]. Их максимальное количество может достигать нескольких сотен.

Ювенильные полипы являются гамартомами — образуются из нормальных тканей стенки кишки в необычном их сочетании с нарушением соотношения тканевых элементов и преобладанием стромы.

Эндоскопическая картина ювенильных полипов достаточно вариабельна: ювенильные полипы толстой кишки локализируются в 70% случаев в дистальной части сигмовидной кишки и в прямой кишке, могут быть на широких основаниях размером в несколько миллиметров, а также на ножках размером в несколько сантиметров. Крупные полипы могут быть многодольчатыми, тогда как мелкие полипы обычно круглые и гладкие. На поверхности полипов достаточно часто определяются эрозии и грануляционная ткань [11,50].

Инфильтрация окружающей полипы слизистой оболочки (признак «chicken skin mucosa») наиболее часто определяется при локализации полипов в сигмовидной и прямой кишке [51,52].

При анализе литературных источников эндоскопическое описание структуры ювенильных полипов толстой кишки при СЮП встречается только в работах Brosens L.A. и соавт, а также van Hattem W.A. и соавт. [11,12].

В публикации van Hattem W.A. и соавт. в общей сложности поверхность 154 ювенильных полипов была оценена во время эндоскопического исследования с применением красителя и увеличения, 20 из полипов также были оценены с помощью эндоцитоскопии (с использованием эндоскопа со сверхвысоким увеличением — $\times 380$). Эндоскопические изображения оценивали с точки зрения общего вида полипов, характеристики поверхности, цвета, рисунка ямок эпителия и сосудистой архитектоники [12].

Согласно полученным данным, характерными эндоскопическими признаками ювенильных полипов являются: гиперемия поверхности, наличие эрозии, шапочки белой слизи. При оценке структуры поверхности выявляются открытые ямки с воспалительными изменениями, низкая плотность ямочного рисунка [12]. Открытые ямки соответствуют кистозно-расширенным железистым протокам, заполненным слизью. Низкая плотность ямок обусловлена увеличенным интерстициальным объемом [53].

Несмотря на то, что ювенильные полипы считаются доброкачественными, в литературе встречаются единичные описания ювенильных полипов с диспластическими изменениями. O'Riordan и соавт. обнаружили, что 7–14% полипов у пациентов с СЮП могут иметь диспластические изменения [39].

В работе Gao X.H. и соавт. при патоморфологическом исследовании 767 новообразований у пациентов с СЮП в 8,5% полипов была выявлена легкая дисплазия и в 0,3% полипов — тяжелая дисплазия или аденокарцинома [9].

По данным литературы, ювенильный полип без диспластических изменений чаще имеет гладкую сферическую, зачастую эрозированную, поверхность. При наличии диспластических изменений у полипа чаще встречается дольчатая поверхность и присутствует ворсинчатый компонент [12].

Учитывая редкую встречаемость в литературе сообщений, необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения данных выводов. Помимо ювенильных, у этих пациентов могут встречаться и аденоматозные полипы, что затрудняет диагностику заболевания [9].

Blatter R. и соавт. провели ретроспективное когортное исследование, в которое был включен 221

пациент с СЮП из 10 европейских центров, и установили, что аденоматозные или зубчатые новообразования в дополнение к ювенильным полипам встречаются в 40–90% случаев [7].

В 2022 году Rosner G. и соавт. описали 8 пациентов с генетически подтвержденным синдромом ювенильного полипоза исключительно с аденоматозными полипами в толстой кишке [54].

Важно отметить, что с помощью имеющихся эндоскопических классификаций структуру ювенильных полипов описать невозможно [55–58].

В статье Watanabe и соавт. указано, что возможно выявление полипов желудка при отсутствии полипов в толстой кишке [59]. Как отмечалось ранее, полипы верхних отделов желудочно-кишечного тракта и рак желудка чаще связаны с патогенным вариантом гена *SMAD4* [31–33]. В нескольких исследованиях изучалось поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ювенильном полипозе: полипы, преимущественно, являются гиперпластическими и располагаются в антральном отделе желудка [60–62]. Также возможно выявление таких неспецифических признаков, как гиперемия, отек, контактная кровоточивость слизистой оболочки [6]. Leonard N.B., Bronner M.P. и соавт. описали клинический случай изменений, имитирующих болезнь Менетрие, выявленных у пациентки с генетически подтвержденным синдромом ювенильного полипоза [63].

В тонкой кишке полипы выявляются редко (в 7% случаев) и, преимущественно, локализуется в двенадцатиперстной кишке [3,44,64–66]. Wain и соавт. обнаружили, что полипы двенадцатиперстной кишки чаще встречаются у носителей патогенного варианта гена *SMAD4* [65].

Морфологическое исследование

Гиперплазия муцинозных желез и слизистых кист разных размеров — характерные изменения, которые выявляются при патоморфологическом исследовании ювенильных полипов. Данные полипы состоят из дифференцированных железистых протоков, а железистая полость расширена в разной степени. Это расширение обычно сопровождается интерстициальной гиперплазией и инфильтрацией стромы большим количеством воспалительных клеток, таких как лимфоциты, плазматические клетки, нейтрофилы и эозинофилы [67]. Зачастую на морфологическом уровне трудно отличить ювенильные полипы от воспалительных полипов [53,68].

Дифференциальный диагноз

Для проведения дифференциального диагноза важны: тщательный сбор анамнеза, учет клинической и эндоскопической картины, результаты

морфологического исследования и молекулярно-генетической диагностики. При проведении дифференциального диагноза СЮП необходимо учитывать следующие заболевания и состояния: семейный аденоматозный полипозный синдром (классическая и аттенуированная форма), *MutYH*-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца-Еггерса, синдром Каудена, воспалительные полипы и псевдополипы толстой кишки (как признак ранее перенесенного выраженного воспаления), спорадические ювенильные полипы, эндометриоз толстой кишки (полиповидная форма) [80].

Лечение и мониторинг пациентов

Эндоскопическое удаление полипов является приоритетным методом лечения пациентов с синдромом ювенильного полипоза [27]. Согласно рекомендациям европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) следует удалять полипы толстой кишки размером более 1 см [69]. Выбор способа эндоскопического удаления зависит от эндоскопических характеристик новообразования и оснащения клиники. На сегодняшний день доступны такие методики, как полипэктомия, мукозэктомия (EMR), диссекция в подслизистом слое (ESD).

Несмотря на приоритет эндоскопического лечения данной группы пациентов, его применение возможно только при правильной и своевременной постановке диагноза, что бывает затруднительно, особенно когда при эндоскопическом исследовании в толстой кишке определяются только аденоматозные полипы, а при молекулярно-генетическом исследовании не удается определить патогенные варианты генов *SMAD4* и *BMPRI1A*. В литературе описаны случаи, когда выявленные множественные полипы в толстой кишке трактовали, как семейный аденоматозный полипозный синдром и выполняли соответствующие оперативные вмешательства [9,10].

Встает вопрос, что необходимо выполнить в первую очередь: молекулярно-генетическое исследование, которое не всегда позволяет определиться с диагнозом, или непосредственно приступить к хирургическому лечению?

Nowicki M.J. и соавт., а также Oncel M. и соавт. выделили следующие критерии для выполнения хирургического лечения: колэктомия может быть выполнена при большом количестве полипов, крупных полипах или полипах с подозрением на злокачественную трансформацию [70]. Профилактическая радикальная операция показана пациентам с полипами толстой кишки, не поддающимися эндоскопическому лечению (> 50–100 полипов), ювенильными полипами с диспластическими изменениями, а также пациентам с тяжелыми желудочно-кишечными кровотечениями

Таблица 2. Сроки эндоскопического наблюдения пациентов с ювенильным полипозом [65]
Table 2. Terms of endoscopic observation of patients with juvenile polyposis

Возраст начала	Исследование
С 12–15 лет	Колоноскопия каждые 1–3 года
С 18 лет	ЭГДС у пациентов с патогенным вариантом гена <i>SMAD4</i> каждые 1–3 года, <i>BMPR1A</i> — начало в 25 лет с интервалом 1–3 года

Таблица 3. Сроки наблюдения за пациентами с синдромом наследственных телеангиоэктазий [71]
Table 3. Duration of observation of patients with hereditary telangiectasia syndrome

Возраст начала	Исследование
Детский возраст (на момент постановки диагноза)	Детям необходимо пройти скрининг на наличие сосудистой мальформации головного мозга и пройти не менее 1 последующей МРТ в период полового созревания
Всем пациентам старше 35 лет	Ежегодная оценка уровня гемоглобина или гематокрита

или диареей [71,72]. Но, учитывая активное развитие эндоскопической хирургии, данные критерии могут быть пересмотрены.

Хирургические варианты лечения включают субтотальную колэктомию с илеоректальным анастомозом или тотальную колпроктэктомию с формированием тонкокишечного резервуара. Как и при *MutYH*-ассоциированном полипозном синдроме, хирургический объем оперативного вмешательства может зависеть от распространенности полипов в прямой кишке [72].

При выявлении полипов в желудке эндоскопическое лечение может быть затруднено, и пациентам при наличии симптомов (например, тяжелой анемии) может потребоваться субтотальная или тотальная резекция желудка [73].

После проведения хирургического лечения пациенты нуждаются в регулярном послеоперационном эндоскопическом наблюдении, сроки которого на сегодняшний день четко не определены.

Скрининг и наблюдение

В национальных клинических рекомендациях в настоящее время нет алгоритма диагностики, лечения и последующего наблюдения пациентов с синдромом ювенильного полипоза, что говорит о необходимости дальнейших исследований для его разработки и внедрения [74,75].

Рутинное генетическое тестирование детей с риском развития СЮП следует начинать в возрасте 12–15 лет. Детям, у которых развивается ректальное кровотечение раньше этого возраста, следует пройти колоноскопию, а затем приступить к генетическому исследованию при выявлении полипов толстой кишки [76]. Нарушение стула (диарея), выпадение полипов, выделение крови при акте дефекации, клинические проявления анемии, положительный анализ кала на скрытую кровь являются показанием для выполнения эндоскопического исследования органов ЖКТ. Также необходимо выполнить эндоскопическое исследование у пациентов, относящихся к группам

риска (например, родственники пациентов с полипозными синдромами) [77].

Сроки начала эндоскопического исследования и последующего наблюдения приведены в таблице 2. Колоноскопия рекомендована пациентам или родственникам пациентов, начиная с 12–15 летнего возраста с интервалом раз в 1–3 года. Сроки выполнения эзофагогастродуоденоскопии зависят от выявленного патогенного варианта гена: у пациентов с патогенным вариантом гена *SMAD4* каждые 1–3 года, начиная с 18 лет. У пациентов с патогенным вариантом гена *BMPR1A* — начало в 25 лет с интервалом 1–3 года [69].

Данные сроки наблюдения также отражены в японских клинических рекомендациях от 2023 года по диагностике и лечению синдрома ювенильного полипоза у детей и взрослых [80].

Рутинное выполнение видеокапсульной эндоскопии данной группе пациентов не рекомендовано. Тем не менее, оно может применяться у пациентов с патогенным вариантом гена *SMAD4* и с наличием сосудистых мальформаций (в том числе, предположительно, в тонкой кишке), с клиническими проявлениями анемии, несмотря на эндоскопическое удаление полипов и тщательное эндоскопическое исследование органов ЖКТ [69]. Эксперты ESGE рекомендуют ограничиться осмотром 12-перстной кишки у пациентов с синдромом ювенильного полипоза [78].

Согласно рекомендациям NHT Foundation International, пациенты с мутацией *SMAD4* должны проходить скрининг для выявления сосудистых поражений, связанных с синдромом наследственных телеангиоэктазий: в момент постановки диагноза следует пройти скрининг на наличие сосудистых мальформаций головного мозга, а также пройти не менее одной МРТ в период полового созревания. Начиная с возраста 35 лет, пациентам необходима ежегодная оценка уровня гемоглобина или гематокрита [79].

При выявлении сосудистой мальформации легкого при постановке диагноза рекомендуется последующее наблюдение каждые 3–5 лет с проведением

пульсоксиметрии и трансторакальной эхокардиографии [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая крайне редкую встречаемость синдрома ювенильного полипоза, разнообразные неспецифические клинические проявления, отсутствие четко разработанных эндоскопических критериев, ограничения в ДНК-диагностике заболевания, зачастую возникают сложности при постановке правильного диагноза, данный обзор литературы демонстрирует необходимость проведения дальнейших исследований.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Власко Т.А., Ликотов А.А., Цуканов А.С., Пономаренко А.А.

Сбор и обработка материалов: Власко Т.А.

Написание текста: Власко Т.А.

Редактирование: Ликотов А.А., Веселов В.В., Цуканов А.С., Пономаренко А.А.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Tatyana A. Vlasko, Alexey A. Likotov, Alexey S. Tsukanov, Alexey A. Ponomarenko

Collection and processing of the material: Tatyana A. Vlasko

Writing of the text: Tatyana A. Vlasko

Editing: Alexey A. Likotov, Viktor V. Veselov, Alexey S. Tsukanov, Alexey A. Ponomarenko

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Власко Т.А. — 0000-0003-4533-6555

Ликотов А.А. — 0000-0001-5848-4050

Веселов В.В. — 0000-0001-9992-119X

Цуканов А.С. — 0000-0001-8571-7462

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

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Tatyana A. Vlasko — 0000-0003-4533-6555

Alexey A. Likotov — 0000-0001-5848-4050

Viktor V. Veselov — 0000-0001-9992-119X

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aretz S. The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Mar;107(10):163–73. doi: 10.3238/arztebl.2010.0163
2. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet.* 2005 Sep;42(9):e54. doi: 10.1136/jmg.2005.033217
3. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015 Feb;110(2):223–62; quiz 263. doi: 10.1038/ajg.2014.435
4. Schreibman IR, Baker M, Amos C, et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005 Feb;100(2):476–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x
5. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;12(2):88–97. doi: 10.1038/nrgastro.2014.229
6. Jelsig AM, Qvist N, Bertelsen B, et al. Distinct gastric phenotype in patients with pathogenic variants in *SMAD4*: A nationwide cross-sectional study. *Endosc Int Open.* 2022 Dec 15;10(12):E1537–E1543. doi: 10.1055/a-1954-0522
7. Blatter R, Tschupp B, Aretz S, et al. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 *SMAD4*/*BMPR1A* pathogenic variant carriers. *Genet Med.* 2020 Sep;22(9):1524–1532. doi: 10.1038/s41436-020-0826-1
8. Lee BG, Shin SH, Lee YA, et al. Juvenile polyp and colonoscopic polypectomy in childhood. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2012 Dec;15(4):250–5. doi: 10.5223/pghn.2012.15.4.250
9. Gao XH, Li J, Zhao ZY, et al. Juvenile polyposis syndrome might be misdiagnosed as familial adenomatous polyposis: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jun 1;20(1):167. doi: 10.1186/s12876-020-01238-7
10. Пикун Д.Ю., Логинова А.Н., Кузьминов А.М., и соавт. Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки. *Колопроктология.* 2022;21(2):25–33. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-25-33 / Pikunov D.Yu., Loginova A.N., Kuzminov A.M., et al. Juvenile polyposis in a family with «familial adenomatous polyposis» — an accidental find or a natural phenomenon? *Koloproktologiya.* 2022;21(2):25–33. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-25-33
11. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, et al. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov 28;17(44):4839–44. doi: 10.3748/wjg.v17.i44.4839
12. van Hattem WA, Langeveld D, de Leng WW, et al. Histologic variations in juvenile polyp phenotype correlate with genetic defect underlying juvenile polyposis. *Am J Surg Pathol.* 2011 Apr;35(4):530–6. doi: 10.1097/PAS.0b013e318211cae1
13. Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon, Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021 Aug;26(8):1353–1419. doi: 10.1007/s10147-021-01881-4
14. Stoffel EM, Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1191–1203.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.021
15. Brandão C, Lage J. Management of Patients with Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *GE Port J Gastroenterol.* 2015 Aug 14;22(5):204–212. doi: 10.1016/j.jpgge.2015.06.003
16. Macaron C, Leach BH, Burke CA. Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol.* 2015 Jan;111(1):103–11. doi: 10.1002/jso.23706
17. Diamond M. Adenoma of the rectum in children: Report of a case in a thirty month old girl. *Am J Dis Child.* 1939;57:360–7. doi: 10.1001/archpedi.1939.01990020118012

18. Horrilleno EG, Eckert C, Ackerman LV. Polyps of the rectum and colon in children. *Cancer*. 1957;10:1210–20. doi: 10.1002/1097-0142(195711/12)10:6 < 1210::aid-cnrcr2820100619 > 3.0.co;2-2
19. Veale AM, McColl I, Bussey HJ, et al. Juvenile polyposis coli. *J Med Genet*. 1966 Mar;3(1):5–16. doi: 10.1136/jmg.3.1.5
20. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:492–502. doi: 10.1038/ncpgasthep0902
21. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1634–1640. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03865.x
22. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child*. 1991;66:971–975. doi: 10.1136/adc.66.8.971
23. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV, et al. Solitary juvenile polyps: not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterology*. 1993;105:698–700. doi: 10.1016/0016-5085(93)90885-g
24. Jelsig AM, Wullum L, Kuhlmann TP, et al. Cancer risk and mortality in patients with solitary juvenile polyps-A nationwide cohort study with matched controls. *United European Gastroenterol J*. 2023 Oct;11(8):745–749. doi: 10.1002/ueg2.12441
25. Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras AB, et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015 Dec;17(12):962–71. doi: 10.1007/s12094-015-1439-z
26. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Sharma SP, et al. Juvenile polyposis syndrome. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2008 Oct;13(4):128–31. doi: 10.4103/0971-9261.44762
27. Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Mol Med*. 2007 Feb;7(1):29–46. doi: 10.2174/156652407779940404
28. Sachatello CR, Griffen WO Jr. Hereditary polypoid diseases of the gastrointestinal tract: a working classification. *Am J Surg*. 1975 Feb;129(2):198–203. doi: 10.1016/0002-9610(75)90298-6
29. Delnatte C, Sanlaville D, Mougnot JF, et al. Contiguous gene deletion within chromosome arm 10q is associated with juvenile polyposis of infancy, reflecting cooperation between the BMPR1A and PTEN tumor-suppressor genes. *Am J Hum Genet*. 2006 Jun;78(6):1066–74. doi: 10.1086/504301
30. Stemper TJ, Kent TH, Summers RW. Juvenile polyposis and gastrointestinal carcinoma. A study of a kindred. *Ann Intern Med*. 1975 Nov;83(5):639–46. doi: 10.7326/0003-4819-83-5-639
31. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet*. 2007 Nov;44(11):702–9. doi: 10.1136/jmg.2007.052506
32. Handra-Luca A, Condroyer C, de Moncuit C, et al. Vessels' morphology in SMAD4 and BMPR1A-related juvenile polyposis. *Am J Med Genet A*. 2005 Oct 1;138A(2):113–7. doi: 10.1002/ajmg.a.30897
33. Friedl W, Uhlhaas S, Schulmann K, et al. Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in MADH4 mutation carriers than in BMPR1A mutation carriers. *Hum Genet*. 2002 Jul;111(1):108–11. doi: 10.1007/s00439-002-0748-9
34. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004 Mar 13;363(9412):852–9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15732-2
35. O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF, et al. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2012 Aug;55(8):886–92. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825aad32
36. Angel CM. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Diagnosis and Management. *J Clin Med*. 2022 Aug 11;11(16):4698. doi: 10.3390/jcm11164698
37. Lin AE, Michot C, Cormier-Daire V, et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Oct;170(10):2617–31. doi: 10.1002/ajmg.a.37739
38. Zhao ZY, Lei Y, Wang ZM, et al. Re-recognition of BMPR1A-related polyposis: beyond juvenile polyposis and hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2023 Jan 5;11:goac082. doi: 10.1093/gastro/goac082
39. O'Riordan JM, O'Donoghue D, Green A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome due to a BMPR1A mutation. *Colorectal Dis*. 2010 Jun;12(6):570–3. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01931.x
40. Cao X, Eu KW, Kumarasinghe MP, et al. Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genome-wide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPR1A loss of function. *J Med Genet*. 2006 Mar;43(3):e13. doi: 10.1136/jmg.2005.034827
41. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov;20(11):1634–40. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03865.x
42. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов (автореф. ... д-ра. мед. наук). Москва. 2017; 48 с. / Tsukanov A.S. Strategy of complex molecular genetics study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients (abstract. ... doctor of medical sciences). Moscow. 2017; 48 p. (in Russ.).
43. Brosens LA, van Hattem A, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut*. 2007 Jul;56(7):965–7. doi: 10.1136/gut.2006.116913
44. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, et al. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012 Oct;55(10):1038–43. doi: 10.1097/DCR.0b013e31826278b3
45. Katabathina VS, Menias CO, Khanna L, et al. Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics*. 2019 Sep-Oct;39(5):1280–1301. doi: 10.1148/rg.2019180185
46. Reichelt U, Hopfer H, Roch N, et al. Juvenile polyposis coli: a facultative precancerosis with some similarities to ulcerative colitis? *Pathol Res Pract*. 2005;201(7):517–20. doi: 10.1016/j.prp.2005.05.001
47. Cone MM. Hamartomatous Polyps and Associated Syndromes. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016 Dec;29(4):330–335. doi: 10.1055/s-0036-1582441
48. Subramony C, Scott-Conner CE, Skelton D, et al. Familial juvenile polyposis. Study of a kindred: evolution of polyps and relationship to gastrointestinal carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1994 Jul;102(1):91–7. doi: 10.1093/ajcp/102.1.91
49. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J Carcinog*. 2009;8:5. doi: 10.4103/1477-3163.49014
50. Jelsig AM. Hamartomatous polyps — a clinical and molecular genetic study. *Dan Med J*. 2016 Aug;63(8):B5280.
51. Hirotani A, Sakai E, Nakajima A, et al. Endoscopic findings of atypical juvenile colonic polyps. *Gastrointest Endosc*. 2016 Feb;83(2):476–7; discussion 477. doi: 10.1016/j.gie.2015.08.032
52. Dong J, Ma TS, Xu YH, et al. Characteristics and potential malignancy of colorectal juvenile polyps in adults: a single-center retrospective study in China. *BMC Gastroenterol*. 2022 Feb 21;22(1):75. doi: 10.1186/s12876-022-02151-x
53. Ricci MT, Salemm M, Villanacci V, et al. The genetics of inherited predispositions to colorectal polyps: a quick guide for clinicians. *Colorectal Dis*. 2015 Jan;17Suppl 1:3–9. doi: 10.1111/codi.12814
54. Rosner G, Petel-Galil Y, Laish I, et al. Adenomatous Polyposis Phenotype in BMPR1A and SMAD4 Variant Carriers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Oct 1;13(10):e00527. doi: 10.14309/ctg.0000000000000527
55. Pu LZCT, Cheong KL, Koay DSC, et al. Randomised controlled trial comparing modified Sano's and narrow band imaging international colorectal endoscopic classifications for colorectal lesions. *World*

- J Gastrointest Endosc.* 2018 Sep 16;10(9):210–218. doi: 10.4253/wjge.v10.i9.210
56. Li M, Ali SM, Umm-a-Omarah Gilani S, et al. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 21;20(35):12649–56. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12649
 57. Hattori S, Iwatate M, Sano W, et al. Narrow-band imaging observation of colorectal lesions using NICE classification to avoid discarding significant lesions. *World J Gastrointest Endosc.* 2014 Dec 16;6(12):600–5. doi: 10.4253/wjge.v6.i12.600
 58. Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, et al. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterol J.* 2019 Aug;7(7):914–923. doi: 10.1177/2050640619845987
 59. Watanabe A, Nagashima H, Motoi M, et al. Familial juvenile polyposis of the stomach. *Gastroenterology.* 1979 Jul;77(1):148–51. PMID: 447014.
 60. Lawless ME, Towell DL, Jewell KD, et al. Massive Gastric Juvenile Polyposis: A Clinicopathologic Study Using SMAD4 Immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol.* 2017 Apr 1;147(4):390. doi: 10.1093/ajcp/axq015
 61. Gonzalez RS, Adsay V, Graham RP, et al. Massive gastric juvenile-type polyposis: a clinicopathological analysis of 22 cases. *Histopathology.* 2017 May;70(6):918–928. doi: 10.1111/his.13149
 62. Bronner MP. Gastrointestinal inherited polyposis syndromes. *Mod Pathol.* 2003 Apr;16(4):359–65. doi: 10.1097/01.MP.0000062992.54036.E4 PMID: 12692201.
 63. Leonard NB, Bronner MP. Giant Gastric Folds in Juvenile Polyposis. *Case Rep Gastroenterol.* 2021 Dec 23;15(3):985–993. doi: 10.1159/000521125
 64. Ma C, Giardiello FM, Montgomery EA. Upper tract juvenile polyps in juvenile polyposis patients: dysplasia and malignancy are associated with foveolar, intestinal, and pyloric differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2014 Dec;38(12):1618–26. doi: 10.1097/PAS.0000000000000283
 65. Wain KE, Ellingson MS, McDonald J, et al. Appreciating the broad clinical features of SMAD4 mutation carriers: a multicenter chart review. *Genet Med.* 2014 Aug;16(8):588–93. doi: 10.1038/gim.2014.5
 66. Postgate AJ, Will OC, Fraser CH, et al. Capsule endoscopy for the small bowel in juvenile polyposis syndrome: a case series. *Endoscopy.* 2009 Nov;41(11):1001–4. doi: 10.1055/s-0029-1215175
 67. Pathology and genetics of tumours of the digestive system / ed. Aaltonen L.A. et al. Lyon : Oxford: IARC Press ; Oxford University Press (distributor). 2000; 314 p.
 68. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014 Feb;2(1):1–15. doi: 10.1093/gastro/got041
 69. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2019 Sep;51(9):877–895. doi: 10.1055/a-0965-0605
 70. Nowicki MJ, Bishop PR. Successful endoscopic removal of an appendiceal polyp in a child with juvenile polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc.* 2011 Aug;74(2):441–3. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.027
 71. Brosens LA, van Hattem A, Hyland LM, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut.* 2007 Jul;56(7):965–7. doi: 10.1136/gut.2006.116913
 72. Oncel M, Church JM, Remzi FH, et al. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series. *Dis Colon Rectum.* 2005 Jan;48(1):49–55; discussion 55–6. doi: 10.1007/s10350-004-0749-y
 73. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2019 Sep;51(9):877–895. doi: 10.1055/a-0965-0605
 74. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2-1):330–372. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22 / Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., et al. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and rectosigmoid junction. *Malignant Tumors.* 2021;11(3s2-1):330–372. (in Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
 75. Шелыгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И., и соавт. Аденоматозный полипозный синдром. *Колопроктология.* 2022;21(2):10–24. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24 / Shelygin Y.A., Imyanitov E.N., Kutsev S.I., et al. Adenomatous polyposis syndrome. *Koloproktologia.* 2022;21(2):10–24. (in Russ). doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24
 76. Cohen S, Hyer W, Mas E, et al. Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Mar;68(3):453–462. doi: 10.1097/MPG.00000000000002246
 77. Галкова З.В., Кашин С.В., Никонов Е.Л., и соавт. Стандарты качественной колоноскопии (пособие для врачей). *Доказательная гастроэнтерология.* 2018;7(4):107133. / Galkova Z.V., Kashin S.V., Nikonov E.L., et al. Quality colonoscopy standards (doctor's guide). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2018;7(4):107133. (in Russ.).
 78. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2022. *Endoscopy.* 2023 Jan;55(1):58–95. doi: 10.1055/a-1973-3796
 79. Boland CR, Idos GE, Durno C, et al. Diagnosis and Management of Cancer Risk in the Gastrointestinal Hamartomatous Polyposis Syndromes: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2022 Jun 1;117(6):846–864. doi: 10.14309/ajg.0000000000001755
 80. Matsumoto T, Umeno J, Jimbo K, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. *J Anus Rectum Colon.* 2023 Apr 25;7(2):115–125. doi: 10.23922/jarc.2023-002

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-152-161>



Физические упражнения как эффективная адъювантная терапия при ремиссии воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы)

Костюкевич С.В., Бакулин И.Г.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ имени И.И. Мечникова» Минздрава России (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают болезнь Крона и язвенный колит. ВЗК являются хроническими болезнями с траекторией ремиссии и рецидива. Медикаментозная терапия ВЗК недостаточно эффективна. Существует потребность в адъювантной терапии ВЗК. Цель настоящего обзора состояла в том, чтобы представить роль физических упражнений и их влияние на ВЗК. В этой связи ведётся поиск дополнительных инструментов для повышения частоты достижения и удержания ремиссии. В последнее время получены данные, что физическая нагрузка индуцирует каскад противовоспалительных цитокинов, специфически запускаемый за счет экспоненциального увеличения мышечного интерлейкина 6, и при регулярных тренировках в период ремиссии может снизить базальные уровни циркулирующих воспалительных маркеров и потенциально уменьшить хроническое воспаление при ВЗК. Рекомендации врача по физической активности в период ремиссии могут быть эффективны в качестве дополнительного компонента противорецидивного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, физическая нагрузка, адъювантная терапия

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование не имело спонсорской поддержки

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Костюкевич С.В., Бакулин И.Г. Физические упражнения как эффективная адъювантная терапия при ремиссии воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 152–161. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-152-161>

Physical exercises as an effective adjuvant therapy of IBD in remission (review)

Sergey V. Kostyukevich, Igor G. Bakulin

Mechnikov North-West State Medical University (Kirochnaya st., 41, St. Petersburg, 191015, Russia)

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) include Crohn's disease and ulcerative colitis. IBDs are chronic diseases with a trajectory of remission and relapse. Drug therapy for IBD is not effective enough. There is a need for adjuvant therapy for IBD. The purpose of this review was to present the role of exercise and its impact on IBD. In this regard, a search is underway for additional tools to increase the frequency of achieving and maintaining remission. There is recent evidence that exercise induces a cascade of anti-inflammatory cytokines, specifically triggered by an exponential increase in muscle interleukin 6, and with regular exercise during remission may reduce basal levels of circulating inflammatory markers and potentially reduce chronic inflammation in IBD. Doctor's recommendations for physical activity during remission can be effective as an additional component of anti-relapse treatment.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, exercise, adjuvant therapy

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FINANCING: The study had no sponsorship.

FOR CITATION: Kostyukevich S.V., Bakulin I.G. Physical exercises as an effective adjuvant therapy of IBD in remission (review). *Koloproktologia*. 2024;23(1):152–161. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-152-161>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Костюкевич Сергей Владимирович, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Россия; e-mail: S.Kostyukevich@szglmu.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Kostyukevich Sergey Vladimirovich, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника представляют собой иммуновоспалительные хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); включают и БК, и ЯК [1,2]. По этиологии ВЗК предполагается, что взаимодействие генов, факторов окружающей среды, дисфункции иммунной системы слизистых оболочек и изменений микробиоты кишечника способствует развитию и прогрессированию ВЗК [3]. Имеются данные, что на хроническое воспаление кишечника оказывает влияние нарушение регуляции оси кишечник-мозг [4], что приводит к потере равновесия между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и лимбической системой [5], и дисбалансу симпатико-парасимпатической нервной системы [6].

Пациенты с ВЗК страдают от широкого спектра дополнительных расстройств, которые могут быть вызваны заболеванием, побочным действием лекарств или недостатком физической активности (ФА). Хотя в последние годы появились новые патогенетические подходы для лечения ВЗК, около половины пациентов не отвечают на это лечение, а часть пациентов «теряют» ответ, что требует перехода на новые схемы, поиск новых фармакоагентов. Пациенты часто остаются разочарованными неполным исчезновением симптомов и ищут альтернативные или дополнительные формы терапии, которые могли бы улучшить их симптомы или помочь им поддерживать периоды ремиссии [7].

Роль ФА в качестве терапевтического варианта остается недостаточно изученной. В РФ нет клинических рекомендаций по физической реабилитации больных с ВЗК [8]. При том, что ФА снижает риск развития ВЗК и риск активного заболевания в будущем [9]. Нет конкретных указаний для клиницистов относительно оптимального режима упражнений, их продолжительности, частоты или интенсивности, которые являются наиболее подходящими для получения благоприятных изменений, поэтому неудивительно, что упражнения редко обсуждаются гастроэнтерологами, врачами общей практики и другими медицинскими работниками.

Влияние ФА на воспаление при ВЗК

Как известно при лечении многих хронических заболеваний физические упражнения (ФУ) могут использоваться в качестве поддерживающей терапии

для пациентов. Но существует мало исследований, изучающих влияние ФА на связанное со здоровьем качество жизни при ВЗК. Положительные эффекты ФУ на ЖКТ мало изучены.

Исследования среди людей, не страдающих ВЗК, показали, что упражнения низкой и средней интенсивности улучшают иммунную функцию [10] и способствуют снижению смертности от всех причин, в первую очередь, за счет защиты от болезней системы кровообращения (БСК) и сахарного диабета 2 типа (СД 2) [11]. Пусковым механизмом являются миокины, первый выделенный среди них цитокин IL-6, который продуцируется и высвобождается при сокращении волокон скелетных мышц [11,12]. Потенциальные механизмы положительного эффекта заключаются в том, что упражнения умеренной интенсивности оказывают противовоспалительное действие, как за счет уменьшения висцерального жира, так и за счет снижения последующего высвобождения провоспалительных цитокинов и высвобождения миокинов, таких как IL-6, при каждой тренировке. Было показано, что IL-6, высвобождаемый во время ФУ, увеличивает высвобождение глюкагоноподобных пептидов, которые являются трофическими факторами, связанными с восстановлением поврежденной слизистой оболочки кишечника [13].

В настоящее время стало ясно, что слабовыраженное хроническое воспаление является ключевым «игроком» в патогенезе большинства хронических инфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые включают БСК, некоторые виды рака, например, рак толстой кишки, рак молочной железы, СД 2. Снижение системного воспаления наблюдалось при ФА и у практически здоровых людей [14]. Предотвращение или ослабление воспаления является вероятным важным механизмом защиты от развития ХНИЗ [15]. Благодаря этим же механизмам, ФУ могут оказывать положительное влияние как на развитие, так и на течение ВЗК [16]. Несмотря на патологическое значение провоспалительного IL-6 в хроническом воспалительном процессе при ВЗК [17,18], выработка IL-6 в скелетных мышцах в ответ на ФА, вероятно, является противовоспалительной и определяется положительной ролью связанных с ФУ метаболическими изменениями [19]. Синтез мышечного IL-6 предшествует каскаду сильнодействующих противовоспалительных цитокинов IL-10 и антагониста рецептора ИЛ-1 (IL-1Ra) для создания противовоспалительной среды [20]. В частности, IL-10 и IL-1Ra снижают передачу

сигнала, чтобы ингибировать провоспалительные TNF- α и IL-1 β [21], в то время как IL-6 дополнительно оказывает ингибирующее действие на липополисахарид-индуцированную продукцию TNF- α [14], а также стимулируя высвобождение рецепторов фактора некроза опухоли, который действует как естественный ингибитор TNF- α [22].

Вместе с этим, как было обнаружено после высокоинтенсивных интервальных ФУ (5 подходов $\times$ 4-минутных интервалов) наблюдаемое повышение уровня IL-6 значительно выше, чем при умеренном уровне ФУ одинаковой продолжительности (35 минут). Аналогичная корреляция отмечена со средним потреблением кислорода при ФА, а именно значительное увеличение ($P < 0,01$) $\dot{V}O_2$ max при одинаковой продолжительности (35 минут) и различной интенсивности, чередующихся между 80% и 50%. Однако не было изменений в ответах противовоспалительных IL-10 или IL-4R в плазме [23].

В животных моделях колита ФУ снижают экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β , повышают экспрессию IL-6 и противовоспалительного цитокина IL-10, ослабляют барьерную дисфункцию и облегчают течение колита [24]. Упражнения на беговой дорожке (5 дней в неделю, в течение 6 недель) у крыс на фоне диеты с высоким содержанием жиров значительно ускоряли заживление экспериментального колита, приводили к повышению уровня IL-6 и иризина в плазме, к подавлению экспрессии IL-1 β , TNF- α и Hif-1 α и значительному снижению уровней IL-1 β , TNF- α в плазме, TWEAK и уровня лептина [25].

Также предполагается, что провоспалительный цитокин IL-17 играет важную роль в воспалении при ВЗК за счет усиления провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β и IL-6 [26]. Однако источник и причина реакции IL-17 после ФА у здоровых людей менее изучены [27]. Ряд исследований, в которых рассматривалась взаимосвязь IL-17 и ФА при ВЗК или без ВЗК, не выявил существенных различий в системных концентрациях IL-17 при нагрузке (интенсивной ФН или интервальных упражнениях средней интенсивности) [28, 29]. Проведённый в 2022 году метаанализ предполагает отсутствие влияния на IL-17 после интервальных упражнений средней и высокой интенсивности [30].

Можно обобщить, что основные противовоспалительные эффекты ФУ связаны с высвобождением из мышц миокинов, таких как IL-6, IL-10 и IL-1Ra. Эти миокины ингибируют продукцию TNF- α , что уменьшает воспаление кишечника [9].

Белок острой фазы — С-реактивный белок (СРБ), является хорошо зарекомендовавшим себя маркером ВЗК [31]. Снижение СРБ в лонгитюдных

исследованиях указывает на то, что регулярные тренировки полезны для уменьшения слабовыраженного воспаления [11]. Имеются сообщения о значительном снижении СРБ как при небольших игровых упражнениях, так и при велосипедном протоколе всего за 8 недель [32]. Однако у пациентов с ВЗК из-за ограничения в дизайне исследования не было достоверной разницы в уровне СРБ в течение регулярного периода упражнений [30]. С другой стороны, изученных вмешательств с ФУ может быть недостаточно, чтобы вызвать значительные общие изменения маркеров воспаления у участников с ВЗК [30]. Однако воспалительный путь является потенциальной терапевтической мишенью для вмешательств в образ жизни, направленных на снижение заболеваемости. ФУ хорошо известны как важная стратегия снижения риска хронических заболеваний [33].

Можно заключить, что ФН индуцирует каскад противовоспалительных цитокинов, специфически запускаяемый за счет экспоненциального увеличения мышечного IL-6, и при регулярных занятиях может снизить базальные уровни циркулирующих воспалительных маркеров и потенциально уменьшить хроническое воспаление при ВЗК.

Защитная роль ФА в отношении ВЗК

Ещё в прошлом веке (1999 г.) была впервые постулирована защитная роль ФА в отношении ВЗК. Так, было показано, что пациенты с БК, ведущие малоактивный образ жизни, могут переносить низкоинтенсивные ФН средней продолжительности без обострения симптомов [34]. Однако в другом исследовании не обнаружили ни статистически значимых изменений оцениваемых параметров здоровья ЖКТ, ни значительных изменений в активности заболевания после 1 часа упражнений на велоэргометре [35]. Вместе с этим, ФУ низкой интенсивности не усугубляют желудочно-кишечные симптомы и не приводят к обострениям, но могут снизить активность БК [36]. Программа низкоинтенсивной ходьбы (3 раза в неделю, 30 минут, в течение 3 месяцев) оказала благотворное влияние на пациентов с БК и улучшила качество их жизни без обострения симптомов заболевания [37].

Получены данные о благотворном влиянии ФА на пациентов с ВЗК. Ходьба была наиболее часто выполняемой деятельностью (57% респондентов), а бег/бег трусцой чаще всего избегали (34%). Многие участники ($n = 677,78\%$) сообщили, что ВЗК ограничивают их ФА по различным причинам, включая боль в животе/суставах (70%), усталость (69%), обострение болезни (63%) и повышенную потребность в туалете (61%) [38]. У некоторых пациентов с ВЗК могут быть ограничения по количеству и интенсивности ФУ, которые

они могут выполнять [39]. Результаты показывают, что аэробные упражнения способствуют уменьшению воспаления в кишечнике и повышают качество жизни.

Другой тип ФУ, который вызывает исследовательский интерес в отношении его влияния на симптомы БК — это упражнения с отягощениями, так как нельзя упускать из виду дисфункцию скелетных мышц у пациентов с ВЗК, которая является распространенным явлением [40]. У пациентов с БК, которые находились в ремиссии, тренировки с отягощением (основная фаза тренировочной программы должна иметь постепенное увеличение интенсивности (интенсивность 60–80%, периоды отдыха 15–30 секунд после каждого упражнения, 2–3 минуты между упражнениями) улучшили мышечную силу и качество жизни. Однако секреция IL-6, как при БК, так и при тренировке с отягощением, участвует в различных физиологических механизмах, что требует дополнительных исследований [41].

После 8-недельного тренировочного периода по программе «прогрессивная тренировка с отягощениями» для пациентов с ВЗК с установленной слабостью четырехглавой мышцы наблюдались значительные улучшения параметров силы четырехглавой мышцы бедра (в исследовании проводилась изолированная прогрессивная тренировка с участием только четырехглавой мышцы) и качества жизни. Полученное увеличение силы четырехглавой мышцы более чем на 40% согласуется с величиной, полученной у здоровых взрослых людей, ведущих малоподвижный образ жизни, и у пациентов с другими хроническими заболеваниями. Предложенная программа упражнений оказалась безопасной, так как не было зарегистрировано никаких мышечных повреждений и полезной, что приводит к объективному улучшению мышечной силы. Кроме того, упражнения не усугубляли симптомы ВЗК у участников [42].

Сравнение аэробных упражнений и упражнений с отягощениями продемонстрировало значительное снижение TNF- α , IL-6 и IL-10 при аэробных вмешательствах и отсутствие существенных различий при вмешательстве с отягощениями, на основании чего авторы делают вывод, что аэробные упражнения более подходят для модуляции маркеров воспаления у пожилых людей [43].

В двух больших проспективных когортах женщин США (в течение 3 421 972 человеко-лет наблюдения зарегистрировали 284 случая БК и 363 случая ЯК) ФА была обратно пропорциональна риску БК, но не ЯК. Активные женщины с ФА не менее 27 часов метаболического эквивалента (МЭТ) в неделю имели снижение риска развития БК на 44% (коэффициент риска 0,56, 95% доверительный интервал от 0,37 до 0,84)

по сравнению с женщинами, ведущими малоподвижный образ жизни [44].

Влияние ФА на минеральную плотность костной ткани

Нарушения опорно-двигательного аппарата являются одними из наиболее частых внекишечных проявлений и осложнений ВЗК, особенно у пациентов с БК [45]. Учитывая риск развития остеопороза по сравнению с населением, в целом, необходимо рассматривать профилактические эффекты ФА, включающие в себя ударные ФУ с нагрузкой [46]. ФУ с малой ударной нагрузкой повышают минеральную плотность костной ткани (в области тазобедренного сустава и позвоночника, через 12 месяцев) при БК [47]. Однако метаанализ 2014 года отметил недостаточность данных, подтверждающих эффективность ФУ с низкой ударной нагрузкой у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани при ВЗК [48].

ВЗК оказывает небольшое влияние на минеральную плотность кости, при этом БК представляет больший риск, чем ЯК [46]. Вместе с этим, после 6 месяцев комбинированных тренировок с отягощениями и тренировок на мышечную функцию у взрослых с БК выявлено значительные улучшения минеральной плотности костей, по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, в поясничном отделе позвоночника (скорректированная средняя разница 0,036 г/см²; 95% ДИ 0,024–0,048; $p < 0,001$). Авторы делают выводы, что данная группа ФУ представляется подходящей для снижения риска остеопоротических переломов и инвалидности в будущем [49].

У детей и подростков с ВЗК в стадии ремиссии 6-месячная программа структурированных упражнений в домашних условиях приводит к значительному улучшению минеральной плотности костей и мышечной массы тела. Поэтому, делают выводы авторы, лечебную физкультуру следует рассматривать как потенциально смежную со стандартными методами лечения [50]. Несмотря на консенсус Европейской организации по борьбе с БК и ЯК [51] в отношении того, что для предотвращения потери костной массы следует ли выполнять ФУ с отягощением или ФУ с сопротивлением, конкретных клинических рекомендаций относительно типа ФУ, интенсивности, продолжительности или частоты, чтобы вызвать благоприятные изменения в костной ткани, не существует.

Влияние ФУ на мышечную активность и другие симптомы ВЗК

Несмотря на значительное нарушение мышечной функции при ВЗК [1] и её связь со снижением

качества жизни, влияние ФУ на мышечную активность при ВЗК является наименее изученным [42]. Ряд исследований указывают на улучшение мышечной силы после вмешательств с ФУ [39,53], и подчеркивается потенциал упражнений для значительного улучшения мышечной выносливости верхних и нижних конечностей [54]. Эти данные указывают на важность выявления мышечной слабости у людей с ВЗК в рамках повседневной клинической помощи и интеграции вмешательств с ФУ для лечения и предотвращения развития скелетно-мышечных внекишечных проявлений.

Описано влияние ФА на другие симптомы ВЗК. Было отмечено, что ФУ приводят к улучшению настроения [37,55,56], улучшают психологическое здоровье, способность справляться со стрессом, уменьшают тревогу и депрессию при ВЗК [39,57], улучшают самочувствие (улучшение энергии), качество сна, уменьшают количество желудочно-кишечных симптомов [55,56,58,59].

ФА и риск рецидивов ВЗК

ФУ связаны более низкой частотой рецидивов как у пациентов с ЯК, так и у пациентов с БК. В лонгитюдной оценке у пациентов с ремиссией БК при выполнении более высокой ФН, вероятность развития активного заболевания через 6 месяцев была значительно ниже ($P = 0,02$). У пациентов с ЯК или колитом неопределенного происхождения в стадии ремиссии, у пациентов с более высоким уровнем ФН вероятность развития активного заболевания через 6 месяцев была ниже; однако это не было статистически значимым [60]. Небольшое исследование, включающее 15 пациентов — с БК и 15 человек — из контрольной группы, показало, что подростки с БК могут выполнять совершенно разные виды ФУ (непрерывные упражнения средней интенсивности и прерывистые упражнения высокой интенсивности) без значительного обострения заболевания. У пациентов с БК оба типа ФУ увеличивали количество иммунных клеток и гормона роста и снижали уровень IGF-I. TNF- α существенно не изменился ни при одном из упражнений [28]. Больше ФА в свободное время и ФУ, не вызывающие потоотделения, были связаны с улучшением качества жизни у пациентов с ВЗК (158 пациентов) [61].

Кросс-секционное популяционное исследование в восточной Хорватии, включающее 312 пациентов с ВЗК, показало, что ежедневная ФА была связана с отсутствием активности ВЗК у пациентов, не получающих терапию, на основании чего авторы делают вывод о необходимости информирования всех пациентов с ВЗК о важности ФА для контроля их заболевания [62].

Высокоинтенсивные интервальные тренировки или непрерывные тренировки средней интенсивности (три тренировки в неделю в течение 12 недель) у взрослых с БК показали среднее снижение общей утомляемости по сравнению с исходным уровнем. У 2 участников (из 53) во время последующего наблюдения зафиксирован рецидив. Авторы сделали вывод, что ФУ являются потенциально полезной дополнительной терапией при БК [63]. Пациенты с ВЗК не должны избегать упражнений из-за опасения рецидивов, их нужно мотивировать на регулярные умеренные ФН [64].

Лимитирующие факторы для ФА у пациентов с ВЗК

Существует много потенциальных препятствий для ФУ у пациентов с ВЗК. К ним относятся утомляемость, боль в суставах, связанная с артритом или артропатией, боль в животе, диарея или императивные позывы к дефекации [65], активное заболевание и депрессия [9]. Неблагоприятные события возможны в редких случаях. В метаанализе 2022 года «Влияние структурированных программ упражнений на физиологические и психологические исходы у взрослых с ВЗК» [54] выявлено всего 7 (46,7%) исследований, в которых сообщалось о нежелательных явлениях (НЯ). В двух исследованиях сообщалось об отсутствии НЯ [47,59]. В других 5 исследованиях сообщалось о 15 несерьезных НЯ, связанных с ФН [49,56,66], а именно: скелетно-мышечная боль ($n = 5$) [66], острые обострения ($n = 2$), боль в животе во время и после тренировки ($n = 1$), головокружение ($n = 2$), тошнота ($n = 1$) [49], легкие головные боли и головокружение ($n = 2$), рвота после ФН ($n = 1$) [56], и раздражение кожи ($n = 1$) [52]. Только у 2 (из 53 пациентов) возник рецидив заболевания [63]. В одном исследовании [66] сообщалось о серьезных НЯ: о 2 госпитализациях из-за обострения и об одном случае колоректального рака. Во всех других исследованиях, вошедших в метаанализ, не сообщалось о серьезных НЯ [54].

Ряд исследований [62,67,68] включал участников с активным ВЗК, во всех этих исследованиях не удалось установить положительную связь между ФА и активным заболеванием. Вместе с этим, после начала ФУ взрослые с ВЗК сообщали об улучшении состояния своего физического здоровья, а также о лучшем лечении симптомов ВЗК [9].

Хотя общая польза ФУ и универсально безопасный профиль большинства режимов упражнений очевидны, чрезмерные ФН могут быть лимитирующим фактором и, возможно, опасными, особенно у пациентов с умеренной или тяжелой активностью заболевания и последствиями хронического заболевания (такими, как анемия и остеопороз). ФУ, вероятно, лучше всего подходят для пациентов в стадии ремиссии [16].

Режимы ФА для пациентов с ВЗК

Хорошо известно, что после интенсивной ФН наблюдается временное повышение циркулирующих уровней противовоспалительных цитокинов, тогда как хроническая ФН снижает базальные уровни провоспалительных цитокинов [69]. Сдержанный подход к ФУ при ВЗК связан с тем, что ФА от низкой до умеренной кажется безопасной для пациентов с ВЗК с легким и умеренным течением, но в двух из 13 исследований сообщалось о небольшом количестве НЯ сразу после ФУ. Данное влияние вмешательства на параметры здоровья могло быть вызвано неоднородными методами тренировок и выбранной интенсивностью [35,53].

Тип и объем упражнений для пациентов с ВЗК должны быть достаточными для стимуляции противовоспалительного эффекта. Аэробные упражнения продолжительностью более 4 недель могут быть более подходящими для модуляции симптомов усталости и иммунной системы у взрослых с неактивным или умеренно активным ВЗК, чем упражнения с отягощениями, которым может потребоваться более длительная продолжительность, чтобы вызвать эти улучшения [54].

Исследования показали, что противовоспалительный результат упражнений зависит от FITT-критериев (Frequency — Intensity — Time — Type), а также от количества задействованной мышечной массы [70]. FITT-критерии оказывают прямое влияние на высвобождение противовоспалительных цитокинов [71]. Eckert K.G. с соавт. представляют следующие FITT-критерии по ФА для пациентов с ВЗК легкой и средней степени тяжести [53]:

- Frequency/частота — ...занимайтесь умеренной физкультурой минимум три раза в неделю, а лучше пять раз в неделю;
- Intensity/интенсивность — ...выберите деятельность, которая увеличивает расход энергии, по крайней мере, в три или четыре раза, как в случае с быстрой ходьбой. Для контроля упражнений с помощью частоты сердечных сокращений интенсивность упражнений должна составлять 60–80% от максимальной частоты сердечных сокращений. Имейте в виду: умеренная интенсивность является ключом к уменьшению воспаления;
- Time/время — ...занимайтесь ФУ не менее 30 минут в день (больше, даже лучше, если вы их переносите);
- Type/тип — ...заниматься приятным делом, чтобы повысить вероятность сохранения такого поведения. Занятия в группах могут повысить мотивацию. Сочетание упражнений на выносливость и сопротивление является благоприятным, поскольку позволяет избежать односторонней тренировки

и делает упор на использование всех больших групп мышц;

- ...увеличить количество свободного времени для ФА. «Иди, прежде чем бежать».

Очевидно, что будущие исследования, посвященные критериям FITT, необходимы для проверки этих рекомендаций у взрослых с ВЗК, так как следует учитывать подход «доза-эффект» при рассмотрении типа упражнений, интенсивности и продолжительности.

В метаанализ Baker K.A. и соавторов, посвященный изучению эффективности вмешательств с ФУ в отношении воспалительной реакции при ВЗК, из-за несоответствий с измеренными маркерами воспаления многих исследуемых работ было включено только 4 исследования. Метаанализ показал, что симптомы со стороны кишечника ослабевали после регулярных умеренных ФУ. При этом ФУ могут не влиять на маркеры воспаления (IL-6, TNF- α , СРБ, IL-17, лейкоциты или лимфоциты) при ВЗК (без медикаментозного лечения) [30]. Ограниченное количество исследований может снизить надежность результатов, это подчеркивает необходимость дополнительных исследований в этой области. Важно отметить, что отсутствие неблагоприятных симптоматических реакций на ФУ указывает на то, что ФУ безопасны для пациентов с ВЗК [30].

Доказательства, подтверждающие конкретные рекомендации по упражнениям, включая такие аспекты, как продолжительность и целевые показатели частоты сердечных сокращений, необходимы для того, чтобы лучше консультировать пациентов с ВЗК. Поддержание физически активного образа жизни является основной целью всех лечебных мероприятий. Необходимо внедрить методы для повышения мотивации, саморегуляции и саморефлексии, чтобы пациенты могли применять ФА для индивидуального лечения своего заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с позиции доказательной медицины, проведенные до 2022 года исследования предоставляют лишь предварительные данные о положительном влиянии упражнений на здоровье костей, мышечную функцию, психологическое благополучие, утомляемость, кардиореспираторную выносливость, состав тела, иммунные параметры и воспалительные биомаркеры [54]. Однако гипотеза о влиянии ФА на патогенные звенья большинства ХНИЗ полностью подтверждена: ФУ способны модифицировать воспалительный статус субъекта за счет снижения уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6 и TNF- α . Исследования дают убедительные

доказательства о влиянии ФА на здоровье, которые могут быть подтверждены количественными изменениями уровней биогуморальных показателей, что представляет собой дополнительную поддержку концепции роли ФА в первичной и вторичной профилактике ХНИЗ [72].

Роль ФА в качестве терапевтического варианта лечения очевидна при 26 различных хронических заболеваниях, таких как: психические заболевания (депрессия, тревога, стресс, шизофрения); неврологические заболевания (деменция, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз); метаболические заболевания (ожирение, гиперлипидемия, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, СД 2, сахарный диабет 1 типа); БСК (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инсульт головного мозга, перемежающаяся хромота); легочные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, муковисцидоз); заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, остеопороз, боли в спине, ревматоидный артрит); и рак [22].

Как было продемонстрировано, использование ФУ у пациентов с ВЗК можно считать безопасным и полезным для общего состояния здоровья пациентов, а также для конкретных физических и психосоциальных симптомов ВЗК. ФУ положительно влияют на иммунный ответ. У пациентов наблюдается улучшение физической формы, минеральной плотности костной ткани, качества жизни, снижение стресса и беспокойства, вызванных ВЗК [16,53].

Выяснение острых и хронических про- и противовоспалительных реакций при ФУ у пациентов ВЗК, может дать большее обоснование для применения ФУ в качестве стратегии лечения. Тем не менее, использование ФУ в качестве дополнительной стратегии лечения пациентов с ВЗК в стадии ремиссии обосновано [9,16, 28,34,36,38,50,59,60,61,63,64]. Адьювантная терапия рассматривается как средство для облегчения симптомов ВЗК [22,73]. ФА представляет собой естественную, сильную противовоспалительную стратегию с незначительными побочными эффектами и должна быть интегрирована в лечение пациентов в стадии ремиссии [70].

Взрослые с ВЗК ищут стратегии самоконтроля, чтобы справиться со своими симптомами и улучшить качество жизни. ФА является одной из стратегий самоконтроля, которую могут использовать пациенты с ВЗК. Адьювантная немедикаментозная терапия ВЗК включает рекомендации по самопомощи. Необходимо информировать пациентов с ВЗК о методах самопомощи и давать врачам рекомендации о том, как направлять своих пациентов после лечения обострения ВЗК. Регулярная ФА низкой умеренной

интенсивности, включая сердечно-сосудистые и силовые упражнения, улучшает качество жизни больных и может уменьшать воспаление. Адьювантные методы лечения являются многообещающими и должны использоваться для более целостного подхода [74]. Гастроэнтерологи для участия в информированных и содержательных дискуссиях со своими пациентами о роли ФА в ВЗК должны быть убедительны, используя полученные данные [56]. Однако участники многих исследований сообщают о частом отсутствии обсуждения пользы ФУ для здоровья с лечащим врачом [55]. Так, в конкретном исследовании 46,1% участников ($n = 158$) подтвердили отсутствие обсуждения ФУ с их медицинскими работниками [58]. Но рекомендации врача по ФА в период ремиссии и рекомендации по самопомощи должны использоваться для более целостного подхода после лечения обострения ВЗК для профилактики ВЗК, этого сложного и дорогостоящего заболевания [75]. Пациенты должны быть проинформированы об адьювантных методах лечения и предотвращения осложнений, связанных с их состоянием, при этом индивидууму отводится активная роль в их выполнении.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн обзора, сбор и обработка литературы, написание текста и редактирование: Костюкевич С.В., Бакулин И.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the review, collection and processing of literature, Writing of the text and editing: Sergey V. Kostyukevich, Igor G. Bakulin

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Костюкевич Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской биологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»; ORCID 0000-0002-4548-063X

Бакулин Игорь Геннадьевич — профессор, доктор медицинских наук, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»; ORCID 0000-0002-6151-2021

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey V. Kostyukevich — 0000-0002-4548-063X

Igor G. Bakulin — 0000-0002-6151-2021

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колопроктология*. 2022;21(1):37–49. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49 / Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. North-Western register of patients with inflammatory bowel diseases: achievements and lessons learned. *Koloproktologia*. 2022;21(1):37–49. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49
2. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и соавт. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 / Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
3. Butter M, Weiler S, Biedermann L, et al. Clinical manifestations, pathophysiology, treatment and outcome of inflammatory bowel diseases in older people. *Maturitas*. 2018 Apr;110:71–78. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.01.015
4. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):36–49. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.003
5. Collins SM. Interrogating the Gut-Brain Axis in the Context of Inflammatory Bowel Disease: A Translational Approach. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Mar 4;26(4):493–501. doi: 10.1093/ibd/izaa004
6. Mogilevski T, Burgell R, Aziz Q, Gibson PR. Review article: the role of the autonomic nervous system in the pathogenesis and therapy of IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Oct;50(7):720–737. doi: 10.1111/apt.15433
7. Белоусова Е.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., и соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебный подход у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. *Колопроктология*. 2023;22(1):65–82. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82 / Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primery Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82
8. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., и соавт. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54–62. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62 / Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O., et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54–62. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
9. Davis SP, Crane PB, Bolin LP, et al. An integrative review of physical activity in adults with inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2022 Jan;20(1):43–52. doi: 10.5217/ir.2020.00049
10. Forte P, Branquinho L, Ferraz R. The Relationships between Physical Activity, Exercise, and Sport on the Immune System. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 1;19(11):6777. doi: 10.3390/ijerph19116777
11. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Apr;98(4):1154–62. doi: 10.1152/jappphysiol.00164.2004
12. McDaniel DK, Eden K, Ringel VM, et al. Emerging Roles for Noncanonical NF- κ B Signaling in the Modulation of Inflammatory Bowel Disease Pathobiology. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Sep;22(9):2265–79. doi: 10.1097/MIB.0000000000000858
13. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. 2011 Oct 30;17(11):1481–9. doi: 10.1038/nm.2513
14. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:109502. doi: 10.1155/2008/109502
15. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol*. 2014 Jun;35(6):262–9. doi: 10.1016/j.it.2014.02.008
16. Engels M, Cross RK, Long MD. Exercise in patients with inflammatory bowel diseases: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 Dec 22;11:1–11. doi: 10.2147/CEG.S120816
17. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014 May;14(5):329–42. doi: 10.1038/nri3661
18. Bilski, Mazur-Bialy A, Brzozowski B, et al. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Rep*. 2016 Aug;68(4):827–36. doi: 10.1016/j.pharep.2016.04.009
19. Pedersen BK. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise and cytokines. *Immunol Cell Biol*. 2000 Oct;78(5):532–5. doi: 10.1111/j.1440-1711.2000.t01-11-x
20. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Aug 5;11(9):607–15. doi: 10.1038/nri3041
21. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Aug;285(2):E433–7. doi: 10.1152/ajpendo.00074.2003
22. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine — evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Dec;25 Suppl 3:1–72. doi: 10.1111/sms.12581
23. Cullen T, Thomas AW, Webb R, et al. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016 Aug;41(8):803–8. doi: 10.1139/apnm-2015-0640
24. Saxena A, Fletcher E, Larsen B, et al. Effect of exercise on chemically-induced colitis in adiponectin deficient mice. *J Inflamm (Lond)*. 2012 Aug 21;9(1):30. doi: 10.1186/1476-9255-9-30
25. Bilski J, Mazur-Bialy AI, Brzozowski B, et al. Moderate exercise training attenuates the severity of experimental rodent colitis: the importance of crosstalk between adipose tissue and skeletal muscles. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:605071. doi: 10.1155/2015/605071
26. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014 May;14(5):329–42. doi: 10.1038/nri3661
27. Allen J, Sun Y, Woods JA. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:337–54. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.003
28. Ploeger H, Obeid J, Nguyen T, et al. Exercise and inflammation in pediatric Crohn's disease. *Int J Sports Med*. 2012 Aug;33(8):671–9. doi: 10.1055/s-0032-1304323
29. Dorneles GP, Haddad DO, Fagundes VO, et al. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. *Cytokine*. 2016 Jan;77:1–9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.003
30. Baker KA, Miller TD, Marino FE, et al. The exercise-induced inflammatory response in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Feb 4;17(2):e0262534. doi: 10.1371/journal.pone.0262534
31. Rogler G, Biedermann L. Clinical Utility of Biomarkers in IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015 Jul;17(7):26. doi: 10.1007/s11894-015-0449-x

32. Mendham AE, Duffield R, Marino F, Coutts AJ. Small-sided games training reduces CRP, IL-6 and leptin in sedentary, middle-aged men. *Eur J Appl Physiol*. 2014 Nov;114(11):2289–97. doi: 10.1007/s00421-014-2953-3
33. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. Review. *Clin Chim Acta*. 2010 Jun 3;411(11-12):785–93. doi: 10.1016/j.cca.2010.02.069
34. Loudon CP, Corroll V, Butcher J, et al. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1999 Mar;94(3):697–703. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.00939.x
35. D'Incà R, Varnier M, Mestriner C, et al. Effect of moderate exercise on Crohn's disease patients in remission. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Apr;31(3):205–10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379481/>
36. Ng V, Millard W, Lebrun C, et al. Exercise and Crohn's disease: speculations on potential benefits. *Can J Gastroenterol*. 2006 Oct;20(10):657–60. doi: 10.1155/2006/462495
37. Ng V, Millard W, Lebrun C, et al. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Clin J Sport Med*. 2007 Sep;17(5):384–8. doi: 10.1097/JSM.0b013e31802b4fda
38. Tew GA, Jones K, Mikocka-Walus A. Physical Activity Habits, Limitations, and Predictors in People with Inflammatory Bowel Disease: A Large Cross-sectional Online Survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Dec;22(12):2933–2942. doi: 10.1097/MIB.0000000000000962
39. Narula N, Fedorak RN. Exercise and inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2008 May;22(5):497–504. doi: 10.1155/2008/785953
40. Subramaniam K, Tymms K, Shadbolt B, et al. Spondyloarthropathy in inflammatory bowel disease patients on TNF inhibitors. *Intern Med J*. 2015 Nov;45(11):1154–60. doi: 10.1111/imj.12891
41. Papadimitriou K. Effect of resistance exercise training on Crohn's disease patients. *Intest Res*. 2021 Jul;19(3):275–281. doi: 10.5217/ir.2020.00043
42. de Souza Tajiri GJ, de Castro CL, Zaltman C. Progressive resistance training improves muscle strength in women with inflammatory bowel disease and quadriceps weakness. *J Crohns Colitis*. 2014 Dec;8(12):1749–50. doi: 10.1016/j.crohns.2014.09.001
43. El-Kader SMA, Al-Shreef FM. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *Afr Health Sci*. 2018 Mar;18(1):120–131. doi: 10.4314/ahs.v18i1.16
44. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*. 2013 Nov 14;347:f6633. doi: 10.1136/bmj.f6633
45. Steell L, Gray SR, Russell RK, et al. Pathogenesis of Musculoskeletal Deficits in Children and Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2021 Aug 23;13(8):2899. doi: 10.3390/nu13082899
46. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, et al. Inflammatory bowel disease has a small effect on bone mineral density and risk for osteoporosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):278–85. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.022
47. Robinson RJ, Krzywicki T, Almond L, et al. Effect of a low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1998 Jul;115(1):36–41. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70362-2
48. Melek J, Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;12(1):32–44.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.024
49. Jones K, Baker K, Speight RA, et al. Randomised clinical trial: combined impact and resistance training in adults with stable Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Sep;52(6):964–975. doi: 10.1111/apt.16002
50. Trivić I, Sila S, Mišak Z, et al. Impact of an exercise program in children with inflammatory bowel disease in remission. *Pediatr Res*. 2022 Nov 1:1–6. doi: 10.1038/s41390-022-02362-8
51. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
52. Hommes D, Colombel JF, Emery P, et al. Changing Crohn's disease management: need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis*. 2012 Feb;6 Suppl 2:S224–34. doi: 10.1016/S1873-9946(12)60502-9
53. Eckert KG, Abbasi-Neureither I, Köppel M, et al. Structured physical activity interventions as a complementary therapy for patients with inflammatory bowel disease — a scoping review and practical implications. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jul 2;19(1):115. doi: 10.1186/s12876-019-1034-9
54. Jones K, Kimble R, Baker K, et al. Effects of structured exercise programmes on physiological and psychological outcomes in adults with inflammatory bowel disease (IBD): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Dec 1;17(12):e0278480. doi: 10.1371/journal.pone.0278480
55. Nathan I, Norton C, Czubier-Dochan W, et al. Exercise in individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Nurs*. 2013 Nov-Dec;36(6):437–42. doi: 10.1097/SGA.0000000000000005
56. Lovén Wickman U, Yngman-Uhlin P, Hjortswang H, et al. Self-Care Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Interview Study. *Gastroenterol Nurs*. 2016 Mar-Apr;39(2):121–8. doi: 10.1097/SGA.0000000000000120
57. Kaur S, D'Silva A, Rajagopalan V, et al. Evaluation of an integrated yoga program in patients with inflammatory bowel disease: A pilot study. *Explore (NY)*. 2022 May-Jun;18(3):335–341. doi: 10.1016/j.explore.2021.04.006
58. Gatt K, Schembri J, Katsanos KH, et al. Inflammatory Bowel Disease [IBD] and Physical Activity: A Study on the Impact of Diagnosis on the Level of Exercise Amongst Patients With IBD. *J Crohns Colitis*. 2019 May 27;13(6):686–692. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy214
59. Cronin O, Barton W, Moran C, et al. Moderate-intensity aerobic and resistance exercise is safe and favorably influences body composition in patients with quiescent Inflammatory Bowel Disease: a randomized controlled cross-over trial. *BMC Gastroenterol*. 2019 Feb 12;19(1):29. doi: 10.1186/s12876-019-0952-x
60. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, et al. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1063–71. doi: 10.1097/MIB.0000000000000333
61. Kim B, Chae J, Kim EH, et al. Physical activity and quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 9;100(27):e26290. doi: 10.1097/MD.00000000000026290
62. Holik D, Včev A, Milostić-Srb A, et al. The effect of daily physical activity on the activity of inflammatory bowel diseases in therapy-free patients. *Acta Clin Croat*. 2019 Jun;58(2):202–212. doi: 10.20471/acc.2019.58.02.02
63. Tew GA, Leighton D, Carpenter R, et al. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training in adults with Crohn's disease: a pilot randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jan 29;19(1):19. doi: 10.1186/s12876-019-0936-x
64. Lykouras D, Karkoulas K, Triantos C. Physical Exercise in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):1024. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx006 PMID: 28186528.
65. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jun;115(6):832–840. doi: 10.14309/ajg.0000000000000608
66. Cramer H, Schäfer M, Schöls M, et al. Randomised clinical trial: yoga vs written self-care advice for ulcerative colitis. *Aliment*

- Pharmacol Ther.* 2017 Jun;45(11):1379–1389. doi: 10.1111/apt.14062
67. Aluzaitė K, Al-Mandhari R, Osborne H, et al. Detailed Multi-Dimensional Assessment of Fatigue in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Intest Dis.* 2019 Apr;3(4):192–201. doi: 10.1159/000496054
68. Wiestler M, Kockelmann F, Kück M, et al. Quality of Life Is Associated With Wearable-Based Physical Activity in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective, Observational Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Nov;10(11):e00094. doi: 10.14309/ctg.0000000000000094
69. Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond).* 2007 Jun;112(11):543–55. doi: 10.1042/CS20060368
70. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2017 Aug;47(8):600–611. doi: 10.1111/eci.12781
71. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Jul;42(7):1409–26. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
72. Fossati C, Torre G, Borrione P, et al. Biohumoral Indicators Influenced by Physical Activity in the Elderly. *J Clin Med.* 2020 Apr 13;9(4):1115. doi: 10.3390/jcm9041115
73. Wang Q, Mi S, Yu Z, et al. Opening a Window on Attention: Adjuvant Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug 12;2020:7397523. doi: 10.1155/2020/7397523
74. Duff W, Haskey N, Potter G, et al. Non-pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: Recommendations for self-care and physician guidance. *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 28;24(28):3055–3070. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3055
75. 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 Dec 23;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-162-171>



Колоректальный рак, ассоциированный с паратгормон-родственным протеином (обзор литературы)

Курзанов А.Н.¹, Дурлештер В.М.^{1,3}, Быков М.И.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Митрофана Седина, д. 4. г. Краснодар, 350063, Россия)

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. 1 Мая, д. 167, корп. 1, г. Краснодар, 350086, Россия)

³ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 3500121, Россия)

РЕЗЮМЕ

Целью данного обзора является ознакомление отечественных читателей с информацией о взаимосвязи колоректального рака и мультипотентного биологически активного фактора — паратгормон-родственного протеина (ПТГрП), ассоциированного, по данным мировой литературы, с развитием многих видов онкозаболеваний. Это первый русскоязычный обзор по данной проблематике, который призван внести свой вклад в текущие знания о колоректальном раке путем обобщения существующей информации по анализируемой теме и выявления будущих направлений перспективных исследований, включая роль паратгормон-родственного протеина в колоректальном онкогенезе, сигнальных путях, участвующих в митогенном действии этого белка на опухолевые клетки, его влияние на опухолевый ангиогенез. В обзоре приведены результаты современных исследований об участии ПТГрП в формировании химиорезистентности клеток колоректального рака и его влиянии на модуляцию программы эпителиально-мезенхимального перехода и другие события, связанные с инвазией опухоли. Представлены факты, свидетельствующие об участии ПТГрП в приобретении клетками колоректального рака агрессивного фенотипа, и описаны молекулярные механизмы, задействованные в этих процессах. Отмечается все возрастающий интерес к использованию эффектов этого уникального во многих отношениях протеина в терапевтических целях, что определяет активную разработку фармакологических субстанций на основе аналогов этого белка. Конечной целью является продвижение разработки эффективных терапевтических стратегий, которые могут улучшить результаты лечения колоректального рака у пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, паратгормон-родственный протеин

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интереса

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Курзанов А.Н., Дурлештер В.М., Быков М.И. Колоректальный рак, ассоциированный с паратгормон-родственным протеином (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 162–171. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-162-171>

Colorectal cancer associated with parathyroid hormone-related protein (review)

Anatoliy N. Kurzanov¹, Vladimir M. Durleshter^{1,3}, Mikhail I. Bykov^{1,2}

¹Kuban State Medical University of the Russian Health Ministry (Sedina st., 4, Krasnodar, 350063, Russia)

²Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 of the Health Ministry of the Krasnodar Region (1st May st., 167, bld. 1, Krasnodar, 350086, Russia)

³Regional Clinical Hospital no. 2 of the Health Ministry of the Krasnodar Region (Krasnih Partisan st., 6/2, Krasnodar, 3500121, Russia)

ABSTRACT

Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) is associated with various cancer types. This is the first review in the Russian, devoted to this topic, and it is aimed to contribute to the current knowledge about colorectal cancer, by means of summarizing all known information on the topic and identifying future directions for advanced research including on the role of parathyroid hormone-related protein in colorectal oncogenesis, signal channels that participate in mitogenic action of the protein on cancer cells, its effect on tumor angiogenesis. The review includes results of modern research involvement of PTHrP in the formation of chemoresistance of colorectal cancer cells, as well as its influence on the modulation of the epithelial-mesenchymal transition program and other events, associated with tumor invasion. The review presents information proving that PTHrP is related to colorectal cancer cells becoming of

an aggressive phenotype; the work also describes molecular mechanisms involved in these processes. There is a growing interest to use this rather unique protein in therapies, which determines active development of pharmaceutical substances based on analogues of this protein. The final goal is to advance the development of effective therapeutic strategies, which could improve the treatment results of colorectal cancer in patients.

KEYWORDS: colorectal cancer, parathyroid hormone-related protein

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kurzanov A.N., Durlshter V.M., Bykov M.I. Colorectal cancer associated with parathyroid hormone-related protein (review). *Koloproktologia*. 2024;23(1):162–171. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-162-171>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Курзанов Анатолий Николаевич, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия; тел.: +7 (988) 247-12-76; e-mail: kurzanov@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Kurzanov Anatoliy Nikolaevich, Kuban State Medical University of the Russian Health Ministry, Sedina st., 4, Krasnodar, 350063, Russia; tel.: +7 (988) 247-12-76; e-mail: kurzanov@mail.ru

Дата поступления — 18.09.2023

Received — 18.09.2023

После доработки — 19.12.2023

Revised — 19.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КР) остается третьим наиболее распространенным типом рака и занимает второе место по смертности (9,4% среди всех смертей от рака) согласно глобальной статистике рака [1]. Ведущей причиной смерти пациентов и рецидивов является появление новых подтипов КРР и приобретенная резистентность к используемым в настоящее время методам лечения [2]. В целом КРР характеризуется высокой гетерогенностью из-за влияния различных генетических факторов и факторов окружающей среды [3]. К факторам, связанным с колоректальным онкогенезом, относятся повреждение ткани кишечника, наличие патогенных микроорганизмов и персистенция воспалительных реакций, которые могут приводить к предраковым поражениям, прогрессирующим в сторону новообразования [4]. Важно, что неопластические клетки находятся под сильным влиянием внеклеточного матрикса и окружающих клеток, известных вместе как микроокружение опухоли [5,6]. Двусторонняя связь между опухолью и ее микроокружением осуществляется за счет высвобождения аутокринных и паракринных факторов. Как следствие, в опухолевых клетках запускаются многочисленные молекулярные механизмы, способствующие их агрессивным способностям [7]. В этом случае опухолевые клетки демонстрируют изменения в своей клеточной полярности и приобретают мезенхимоподобный фенотип. Этот процесс, известный как эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) связывают с приобретением признаков раковых стволовых клеток (РСК) [8,9], которые представляют собой фракцию клеток опухоли, обладающую способностью к самообновлению, дифференцировке и лекарственной устойчивости [10]. Вышеупомянутые события

связаны с развитием более агрессивного фенотипа клеток КРР.

Значительные успехи были достигнуты в понимании биологии КРР и основных механизмов, связанных с онкогенезом этого заболевания, для поиска новых подходов к его диагностике и терапии. Известно, что несколько митогенных сигнальных путей играют ключевую роль в поддержании роста и пролиферации КРР. Активация передачи сигналов ERK1/2 MAPK очень часто встречается при КРР [11]. Появляется все больше доказательств того, что активация пути PI3K/Akt связана с КРР и может преобразовать дифференцированную слизистую оболочку толстой кишки человека в менее дифференцированный и более злокачественный фенотип. Akt, вероятно, является основной киназой, которая опосредует эффекты PI3K на рост и прогрессирование опухоли [12]. Akt сверхэкспрессируется при раке толстой кишки, и коррелирует с пролиферацией клеток и ингибированием апоптоза, а также с различными клинико-патологическими параметрами, такими как степень инвазии, инфильтрация сосудов, метастазирование в лимфатические узлы, стадия опухоли и химиорезистентность [13]. Регулятором обоих сигнальных путей PI3K/Akt и MAPK является нерецепторная протеинтирозинкиназа Src. Поскольку у 80% пациентов с КРР наблюдается нарушение регуляции экспрессии Src, что связано с метастазированием и лекарственной устойчивостью, ингибирование Src может быть перспективным подходом для лечения КРР [14].

В настоящем обзоре его авторы сочли целесообразным познакомить отечественных читателей с информацией о взаимосвязи КРР и уникального мультипотентного биологически активного фактора — паратгормон-родственного протеина (ПТГрП), ассоциированного, по данным мировой литературы, с развитием многих видов онкозаболеваний.

Было показано, что ПТГрП экспрессируется такими опухолями пищеварительной системы, как рак поджелудочной железы [15], желудка [16], пищевода [17], толстой кишки [18], а также ряда других систем и органов [19,20,21], и что опухолевая секреция этого белка ответственна за образование и распространение опухолей. Это определяет активную разработку фармакологических субстанций на основе аналогов этого белка, а также его пептидных доменов и исследование возможности их применения в качестве лекарственных средств.

Взаимосвязь паратгормон-родственного протеина и колоректального онкогенеза

В 1987 году тремя независимыми группами ученых [22,23,24] были опубликованы результаты исследований, в которых был обнаружен и выделен из различных злокачественных опухолей неизвестный ранее белок, который обладал высокой N-концевой гомологией с паратиреоидным гормоном и частично сходной с ним биологической активностью. Сходство этого белка по структуре и биологической активности с паратиреоидным гормоном определило его ныне существующее название — паратиреоидный гормон-родственный белок (Parathyroid hormone-related protein).

За прошедшие годы многочисленными исследованиями было установлено широкое распространение этого белка в различных нормальных и онкотрансформированных тканях, описаны многочисленные виды его биологической активности, эндокринный, паракринный, аутокринный и интракринный механизмы действия в физиологических и патологических реакциях, доказана его ведущая роль в органогенезе [25–28]. Поскольку ПТГрП широко распространен в нормальных тканях, его секреция опухолями, вероятно, представляет собой зютопическую гиперпродукцию, а не эктопическую продукцию этого белка. Эволюционное родство позволяет паратиреоидному гормону (ПТГ) и ПТГрП связываться с одним общим рецептором (PTH1R), активация которого запускает реализацию плейотропных функций ПТГ и ПТГрП [29]. Впоследствии было установлено, что ПТГрП продуцируется опухолевыми клетками многочисленных видов рака, способствуя пролиферации, выживаемости, инвазии опухолевых клеток и опосредуя гиперкальциемию. Избыточная продукция опухолью и высвобождение в циркулирующую кровь ПТГрП стимулирует резорбцию костной ткани и реабсорбцию почечного кальция и, таким образом, роль этого протеина в развитии злокачественной гиперкальциемии была выяснена.

Взаимосвязь ПТГрП и колоректальных новообразований изучалась более четверти века. В ранней

работе Malakouti S. и соавт. оценили экспрессию ПТГрП с помощью иммуногистохимического окрашивания в образцах тканей нормальной слизистой оболочки толстой кишки, полипов и колоректальной карциномы, удаленных от одних и тех же пациентов [30]. В нормальной толстой кишке 94,3% образцов тканей были отрицательными в отношении иммунореактивности ПТГрП. В полипах толстой кишки только 22,6% клеток показали положительное иммуноокрашивание, тогда как 91,5% образцов рака толстой кишки были положительными на ПТГрП. В случае полипов интенсивность окрашивания составляла 1-3+; однако все образцы аденокарциномы окрашивались с интенсивностью 4+. В положительных образцах иммунореактивность присутствовала по всей цитоплазме железистого эпителия. Эти результаты показывают, что экспрессия ПТГрП повышена в ткани рака толстой кишки по сравнению с нормальной слизистой оболочкой толстой кишки и полипами. Кроме того, экспрессия, по-видимому, выше в полипах, чем в нормальной толстой кишке. Целью исследования Nishihara M. и соавт. было выяснение связи ПТГрП с онкогенезом и прогрессированием колоректальной аденокарциномы [31]. Иммуногистохимия, методы гибридизации и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией использовались для оценки экспрессии ПТГрП в онкотрансформированной колоректальной ткани. Ни в одной из аденом фонового неопухового эпителия слизистой оболочки не было выявлено иммуноокрашивания ПТГрП. Напротив, ПТГрП экспрессировался в 94,4% колоректальных аденокарцином. Иммунореактивность ПТГрП была выше в низкодифференцированных аденокарциномах, чем в высокодифференцированных. Экспрессия ПТГрП значительно коррелировала с дифференцировкой, лимфатической инвазией, метастазами в лимфатические узлы, метастазами в печень и классификацией Dukes. Транскрипты ПТГрП также были обнаружены в резецированных колоректальных аденокарциномах человека с помощью RT-PCR. Эти данные свидетельствуют о том, что ПТГрП связан с канцерогенезом, дифференцировкой, прогрессированием и прогнозом колоректальных аденокарцином.

Роль ПТГрП в прогрессии клеточного цикла, пролиферации и миграции клеток колоректального рака

Тот факт, что ПТГрП и его рецептор PTHR1 были обнаружены в нормальном и толстокишечном эпителии [32], ясно указывает на то, что ПТГрП является фактором, который действует как локальный регулятор посредством паракринного/аутокринного пути [33]. Эти исследования вместе с другими, проведенными *in vitro* [34], предоставили информацию о том, как

этот протеин действует через аутокринный/интракринный механизмы действия. Различные клеточные модели играют важную роль в понимании клеточных событий, связанных с патофизиологическими условиями при КРР человека, поскольку это гетерогенное заболевание с тремя различными, но частично перекрывающимися молекулярными фенотипами, отражающими различные формы нестабильности ДНК [35]. Исследования *in vitro* показали, что пролиферация и миграция клеток линии LoVo, полученных из КРР, увеличивались, когда эти клетки сверхэкспрессировали ПТГрП [36]. О положительной корреляции в клетках линии рака толстой кишки человека LoVo между экспрессией ПТГрП и активностью внутриклеточного белка Rac1 из суперсемейства GTPаз, которые играют критические роли в регуляции различных клеточных процессов, включая реорганизацию актинового цитоскелета, развитие клеточного цикла, клеточную миграцию и выживание клеток сообщили Mula R.V. и соавт. [37]. Нокдаун интегрин $\alpha\beta4$, который активируется ПТГрП, сводит на нет опосредованное ПТГрП усиление активации Rac1. Интегрин $\alpha\beta4$ дает синергический сигнал с рецепторами фактора роста, чтобы активировать путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K). В совокупности эти наблюдения свидетельствуют о связи между активностью ПТГрП и Rac1 через интегрин $\alpha\beta4$, что приводит к усилению миграции и инвазии клеток. Исследование взаимосвязи ПТГрП и КРР было продолжено *in vitro* с использованием других клеточных линий: Caco-2 и HCT116. Клетки Caco-2 происходят из аденокарциномы толстой кишки человека и спонтанно дифференцируются *in vitro* в стандартных условиях культивирования, таким образом, проявляя энтероцитоподобные структурные и функциональные характеристики. Клеточная линия карциномы толстой кишки человека HCT116 демонстрирует более агрессивный фенотип из-за гиперактивирующих мутаций в генах KRAS и PIK3CA [35,38]. Ранее было показано, что как в клетках Caco-2, так и в клетках HCT116 экспрессируется PTH1R, и что экзогенный ПТГрП модулирует прогрессирование клеточного цикла и оказывает пролиферативное и защитное действие посредством сигнальных путей MAPK и PI3-киназы/Akt [39,40]. Обнаружено, что введение ПТГрП увеличивает количество живых клеток Caco-2. ПТГрП индуцирует фосфорилирование и ядерную транслокацию ERK 1/2, α p38 MAPK и Akt, не влияя на фосфорилирование JNK. Кроме того, зависимое от ПТГрП фосфорилирование ERK восстанавливается при ингибировании активности PI3K. После ядерной транслокации MAPK факторы транскрипции ATF-1 и CREB активировались двухфазным образом. Кроме того, ПТГрП индуцирует транслокацию в ядро β -катенина,

белка, играющего ключевую роль в поддержании роста и пролиферации колоректального рака, и увеличивает количество как позитивных регуляторов клеточного цикла c-Myc, так и циклина D. Исследования с ERK1/2, α p38 MAPK и PI3K показали, что ПТГрП регулирует пролиферацию клеток Caco-2 посредством этих сигнальных путей.

Эти данные расширяют существующие представления о роли экзогенного ПТГрП в опухолевых клетках кишечника и позволяют выявить сигнальные пути, участвующие в митогенном действии этого белка на клетки Caco-2 [41]. В исследованиях, выполненных в той же лаборатории [42], в клетках КРР была обнаружена активация под действием ПТГрП нерецепторной тирозинкиназы Src, протеинкиназы C, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), протеинкиназы B или Akt — киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK) 1/2 и, таким образом, получены доказательства того, что в обеих клеточных линиях ПТГрП индуцирует миграцию клеток через сигнальный путь RSK/ERK1/2, но не через p38 MAPK. Martín M.J. и соавт. [43] исследовали потенциальные терапевтические мишени для остановки роста клеток колоректального рака, подвергшихся воздействию ПТГрП. Целью этой работы было исследование влияния ПТГрП на митогенные каскады, активируемые в ответ на воздействие этого белка, в двух клеточных линиях КРР с фенотипическими различиями (клетки Caco-2 и клетки HCT116), а также изучение молекулярных механизмов в этих двух типах опухолевых клеток. Авторы продемонстрировали, что длительное введение ПТГрП ксено-трансплантатам голых мышей активирует ERK 1/2 MAPK и другие компоненты митогенных сигнальных путей. Кроме того, эти результаты показывают, что Src, протеинкиназы C и Akt играют роль в сигнальном механизме, приводящем к активации ERK 1/2 MAPK с помощью ПТГрП в двух клеточных линиях КРР, которые фенотипически различаются.

В совокупности эти результаты показали, что в клетках КРР ПТГрП модулирует прогрессирование и пролиферацию клеточного цикла посредством модуляции нескольких митогенных путей, таких как PI3K, Akt, ERK1/2 MAPK, p38 MAPK и RSK. Чтобы подтвердить, что зафиксированные результаты были исключительно опосредованы ПТГрП (1-34) и включали только активацию PTHR1, Novoa Díaz M.B. и соавт. [44] использовали антитело против PTHR1 для блокирования взаимодействия ПТГрП/PTHR1, а затем оценили состояние активной ERK1/2 в этих условиях, поскольку эта киназа, которая участвует в большинстве процессов, индуцированных ПТГрП. Было установлено, что антитело против PTHR1 полностью подавляло ответ как клеток Caco-2, так и клеток HCT116 на ПТГрП, указывая на то, что активация ERK

в клетках, полученных из КРР, является результатом взаимодействия ПТГрП/PTHR1.

Влияние ПТГрП на ангиогенез колоректального рака

Известно, что опухолевый ангиогенез является одним из основных механизмов, с помощью которых опухоли могут генерировать кровеносные сосуды, и является важным процессом для роста и метастазирования рака, который может влиять на терапевтическую эффективность. Он строго регулируется тонким балансом между проангиогенными и антиангиогенными факторами и модулируется различными сигнальными путями. При раке этот баланс нарушается из-за повышенного высвобождения проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые продуцируются опухолевыми клетками и микроокружением опухоли, стимулируя эндотелиальные клетки и способствуя ангиогенезу опухоли [45]. Нарушение этого баланса влияет на прогрессирование КРР [46]. Из-за этого дисбаланса сосуды опухоли формируются не полностью, аномальные, извилистые, нерегулярные, расширенные и проницаемые, имеют слабые сращения, мало перicytот и неполную базальную мембрану и не различаются по венам, капиллярам или артериолам.

Известно, что сигнальные пути, регулируемые ПТГрП, в клеточных линиях, полученных из КРР, могут участвовать в ангиогенезе [39] (Calvo N. et al., 2014). В недавнем исследовании Calvo N. и соавт. [47] изучили, регулирует ли ПТГрП экспрессию проангиогенных факторов в клеточных линиях Сасо-2 и НСТ 116, чтобы оценить влияние этого цитокина на ангиогенез, связанный с прогрессией опухоли. Авторы наблюдали, что ПТГрП увеличивает уровни информационной РНК VEGF, HIF-1 α и матриксной металлопротеиназы 9 посредством сигнальных путей ERK1/2 и PI3K/Akt в обеих клеточных линиях, а также выявили повышенные уровни VEGF в опухолях ксенотрансплантата НСТ116, обработанных ПТГрП, по сравнению с контрольными опухолями. Эти результаты дополнялись наличием клеток, формирующих структуры с характеристиками новообразованных сосудов и положительно окрашенных на кластер эндотелиальных маркеров дифференцировки сосудов [47]. Возможность количественно различать неоваскуляризацию опухоли и ранее существовавшие сосуды важна, поскольку эти данные дают более точную информацию при оценке ангиогенеза опухоли. В целом эти результаты представляют собой первое свидетельство, связанное с механизмом действия ПТГрП, который приводит к его проангиогенным эффектам при КРР.

Представленные результаты предполагают взаимодействие между опухолевыми клетками и их

микроокружением через проангиогенные факторы. В этой связи Calvo N. и соавт. [47] дополнительно оценили молекулярные перекрестные взаимосвязи между опухолевыми клетками и эндотелиальными клетками. С этой целью были использованы кондиционированные среды клеточных линий Сасо-2 и НСТ 116 КРР, а также включили клеточную линию НМЕС-1 в качестве модели эндотелиальных клеток. Установлено, что кондиционированная среда из обеих клеточных линий колоректального рака, подвергшихся воздействию ПТГрП, увеличивает количество клеток, миграцию и образование трубчатых структур в эндотелиальных клетках НМЕС-1, тогда как нейтрализующее антитело против VEGF уменьшало этот ответ. Кроме того, предварительная инкубация кондиционированных сред с антителом против VEGF, уменьшала их стимулирующее действие на эндотелиальные клетки [47]. Это указывает на то, что ПТГрП увеличивает экспрессию VEGF в клетках Сасо-2 и клетках НСТ116 с последующим его высвобождением в культуральную среду. Этот фактор, в свою очередь, оказывает проангиогенное действие на эндотелиальные клетки. Эти данные расширили представления о механизме действия ПТГрП, так как этот цитокин действует не только непосредственно на клетки КРР, но и оказывает свои эффекты, выступая посредником между опухолью и ее микроокружением.

Участие ПТГрП в формировании химиорезистентности клеток колоректального рака

Вышеприведенные данные предполагают, что ПТГрП может участвовать в других событиях, связанных с поведением клеток КРР. У большинства людей с метастатическим КРР в конечном итоге наблюдается клиническая неудача (то есть рецидив или прогрессирование заболевания). Химиорезистентность является частой причиной неэффективности лечения пациентов с КРР. Отсутствие ответа на лечение препаратами первой линии делает их потенциальными кандидатами на системную терапию второй линии. Известно, что в развитии лекарственной устойчивости опухолевых клеток участвуют несколько механизмов. Что касается недавних данных, программа EMT, индукция свойств раковых стволовых клеток и ангиогенез выделяются как ключевые события в этом процессе [48].

В настоящее время два химиотерапевтических агента, одобренных в качестве паллиативных препаратов первой и второй линии при КРР — это оксалиплатин и иринотекан [49–51]. Известно, что ПТГрП может опосредовать химиорезистентность в опухолевых клеточных линиях, полученных из предстательной железы и остеосаркомы [52,33]. В недавнем исследовании было изучено участие ПТГрП в развитии

химиорезистентности к препаратам, обычно используемым в терапии КРР [44]. Для получения ответа на вопрос может ли ПТГрП быть основным фактором наблюдаемой химиорезистентности к СРТ-11 клеточные линии Сасо-2 и НСТ116 обрабатывали ПТГрП с последующим воздействием иринотеканом (10 мкМ). Авторы обнаружили, что экзогенное добавление ПТГрП ослабляло эффект цитостатика в обеих клеточных линиях. Эти результаты позволили предположить, что ПТГрП способствует химиорезистентности клеток КРР к иринотекану [44]. Ответ опухолевых клеток на этот препарат под действием ПТГрП включает сигнальный путь ERK [33]. Исследования, проведенные Paillas S. и соавт. [53], показали, что путь p38 MAPK также модулирует чувствительность клеток КРР к иринотекану. Другие исследователи сообщили, что активация ERK 1/2 MAPK в клеточной линии НСТ116 может вызывать устойчивость и к оксалиплатину [54].

Доксорубин — еще один химиотерапевтический агент, который был эффективен при лечении распространенного КРР. Однако побочные эффекты, связанные с его применением в высоких дозах, и развитие химиорезистентности представляют собой серьезную проблему для эффективного лечения [55,56]. Было показано, что обработка клеток НСТ116 ПТГрП ослабляла цитотоксичность, индуцированную оксалиплатином и доксорубицином. Это указывает на то, что ПТГрП способствует устойчивости к различным типам цитотоксических агентов. Возможно, механизмы, запускаемые этим цитокином, изменяют специфические мишени или передачу сигналов этих препаратов. В последующем исследовании было показано участие рецепторного пути Met в агрессивном поведении клеток КРР, индуцированном ПТГрП [57]. Met представляет собой рецептор с тирозинкиназной активностью, экспрессируется в нормальных тканях и участвует в различных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие и заживление ран [58]. Met aberrантно активируется при многих типах злокачественных новообразований человека, и его нерегулируемая активность коррелирует с агрессивными признаками опухоли, такими как аномальная пролиферация и выживаемость, что приводит к росту опухоли, локальной инвазии и метастазированию. Гиперэкспрессия Met или его нарушение регуляции может привести к злокачественной трансформации клеток и способствует развитию и прогрессированию различных типов рака, включая КРР [59,60]. Более того, этот рецептор сверхэкспрессируется и/или может aberrантно активироваться несколькими механизмами в клетках КРР, вызывая развитие и прогрессирование опухоли [41,61]. Более того, нарушение регуляции Met также связано с лекарственной

устойчивостью клеток рака толстой кишки [62]. Несколько исследований продемонстрировали сверхэкспрессию этого рецептора в опухолевой ткани пациентов с КРР. В связи с этим ингибирование Met широко исследуется в качестве дополнения к обычной терапии [63,64]. Сигнальный путь Met, индуцированный ПТГрП, участвует в клеточных событиях, связанных с агрессивным поведением клеток НСТ116 человека. ПТГрП ослабляет цитотоксический эффект иринотекана, оксалиплатина или доксорубина в клетках НСТ116 человека через сигнальный путь Met.

Предполагают, что экспрессия и активность Met регулируются сигнальными путями, запускаемыми связыванием ПТГрП с рецептором PTHR1 [57]. Авторы наблюдали, что экзогенный ПТГрП модулирует экспрессию белка Met и генов в клетках НСТ116. При КРР сигнальный путь Met связан с эволюцией опухоли, а также с устойчивостью к химиотерапевтическим препаратам [59]. В настоящее время ингибирование этого рецептора широко изучается в качестве дополнительной терапии к традиционным методам лечения КРР [63]. Использование ингибитора киназы Met SU11274 вместе с иринотеканом, оксалиплатином и доксорубицином повышает чувствительность клеток КРР к этим препаратам, что свидетельствует об участии Met в химиорезистентности, индуцированной ПТГрП. SU11274 предотвращает активацию Met, поскольку является конкурентным АТФ-ингибитором каталитической активности Met [65]. Тот факт, что обнаружено значительное снижение жизнеспособности и миграции клеток НСТ116 в присутствии ингибитора Met, а также обращение индукции мезенхимального фенотипа даже в присутствии ПТГрП, указывает на то, что Met в основном участвует в молекулярных механизмах, которые задействованы в этих клеточных ответах на действие ПТГрП. Исследования *in vitro* позволили предположить существование механизма, основанного на действии ПТГрП на регуляцию экспрессии гена Met, а также на его активацию посредством киназы Src и пути MAPKs [57]. После активации передача сигналов Met приводит к молекулярным изменениям в опухолевых клетках, что способствует химиорезистентности к иринотекану, оксалиплатину или доксорубину. Вероятно, активация экспрессии Met также участвует в индукции событий, связанных с агрессивным поведением клеток КРР. На сегодняшний день наблюдения *in vitro* показывают, что связывание ПТГрП с его рецептором, PTHR1, способствует регуляции экспрессии гена Met, а также его активации через киназу Src и путь MAPKs. После активации передача сигналов Met приводит к молекулярным изменениям в опухолевых клетках, что способствует событиям, связанным с агрессивным поведением

клеток КРР. Показано, что ПТГрП *in vivo* модулирует экспрессию маркеров, связанных с прогрессированием опухоли (включая Met), а также собственного рецептора.

Влияние ПТГрП на модуляцию программы эпителиально-мезенхимального перехода и других событий, связанных с инвазией опухоли

Факты о том, что ПТГрП способствует химиорезистентности клеток КРР и ангиогенезу, связанному с этими опухолевыми клетками, явились логической предпосылкой для исследований участия этого мультипотентного цитокина также и в других событиях, связанных с прогрессированием опухоли. Процесс инвазии требует приобретения характеристик опухолевыми клетками и присутствия различных факторов окружающей среды, которые участвуют в remodelировании внеклеточного матрикса, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП). Ранее было установлено, что ММП-7 избыточно экспрессируется у 80% пациентов с КРР [66]. Novoa Díaz M.B. и соавт. [44] в экспериментах *in vitro* также обнаружили, что обработка ПТГрП вызывает увеличение транскрипции ММП-7 в клетках КРР. В этом же исследовании было изучено влияние ПТГрП на морфологические изменения в клетках КРР, связанные с прогрессией опухоли, включая роль ПТГрП в процессе эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), который считается важным этапом в развитии различных опухолей. Во время ЭМП эпителиальные клетки уменьшают межклеточную адгезию и приобретают мезенхимальные свойства, повышающие их способность к миграции и инвазии, признанные характеристики опухолевых клеток [67].

Carrière P. и соавт. [68] были получены результаты, позволившие констатировать, что ПТГрП модулирует экспрессию факторов и способствует морфологическим изменениям, связанным с ЭМП, в клеточной линии HCT116, полученной из КРР. ПТГрП увеличивал экспрессию белка SPARC (secreted protein acidicrichincystein), который регулирует пролиферацию и взаимодействие клеток матрикса. SPARC участвует в ЭМП, в клетках HCT116, но не в клетках Caco-2. ПТГрП также увеличивал экспрессию SPARC и его последующее высвобождение из эндотелиальных клеток HMEC-1. Кондиционированная среда обработанных ПТГрП клеток HMEC-1 индуцировала ранние изменения, связанные с ЭМП в клетках HCT116. Более того, обработка SPARC клеток HCT116 усиливала модуляцию ПТГрП в экспрессии Е-кадгерина и миграции клеток. Эти результаты свидетельствуют о новом действии ПТГрП на прогрессирование КРР с участием микроокружения в модуляции событий, связанных с ЭМП. Также показано, что ключевые молекулярные механизмы,

связанные с ЭМП, наблюдаемой в этой клеточной линии в ответ на ПТГрП, не были обнаружены в более дифференцированных и менее агрессивных клетках Caco-2. Разница в ответе обеих клеточных линий, полученных из КРР, указывает на новый механизм действия ПТГрП, где его эффект зависит от различной агрессивности клеточной линии.

Результаты исследования также показали, что ПТГрП паракринным образом участвует в событиях, связанных с агрессивным поведением клеток КРР. Тот факт, что этот цитокин устанавливает связь между клетками КРР и эндотелиальными клетками HMEC через молекулярные факторы, способствующие опухолеассоциированному ангиогенезу, явился основанием для анализа того, как ПТГрП способствует взаимодействию между опухолевой клеткой и клетками из ее микроокружения. В недавней работе было продемонстрировано, что этот цитокин действует на эндотелиальные клетки, способствуя высвобождению факторов, которые вносят вклад в программу ЭМП в клетках, полученных из КРР [68]. Анализ влияния ПТГрП на программу ЭМП, а также другие программы, связанные со злокачественным прогрессированием, включая инициацию раковых стволовых клеток (РСК), свидетельствует о том, что программа ЭМП тесно связана с фенотипом РСК, регулируя их особенности [9]. В клетках, полученных из КРР, ПТГрП модулирует экспрессию белка маркеров клеточной поверхности, широко связанных с РСК толстой кишки, возможно, участвуя в инициации и репрограммировании этой клеточной субпопуляции. Учитывая все эти результаты, авторы констатировали, что ПТГрП участвует в модуляции нескольких событий, связанных с агрессивным фенотипом колоректальных опухолевых клеток. Действие аутокринных и паракринных факторов, происходящих из опухоли и их стромы, может способствовать ряду событий, способствующих фенотипической и генетической гетерогенности опухолевых клеток, влияющих на эффективность используемых в настоящее время методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТГрП в клетках КРР способствует выживанию, прогрессированию клеточного цикла, пролиферации, миграции и химиорезистентности, а также модулирует экспрессию маркеров, связанных с инвазией, ангиогенезом, переходом от эпителия к мезенхиме и особенности раковых стволовых клеток. Показано, что введение ПТГрП увеличивает экспрессию нескольких маркеров, связанных с онкогенными событиями. Установлены факты, свидетельствующие об участии ПТГрП в приобретении клетками КРР агрессивного

фенотипа, и описаны молекулярные механизмы, задействованные в этих процессах. ПТГрП индуцирует события, связанные с прогрессированием КРР не только своим прямым действием на кишечные клетки, но также и своим влиянием на клетки микроокружения опухоли, способствуя развитию молекулярных и морфологических изменений в клетках опухоли. ПТГрП и его эффекторы могут быть вовлечены в онкогенез и/или прогрессирование заболевания КРР, а также могут влиять на успех химиотерапевтического лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Курзанов А.Н., Дурлештер В.М.

Сбор и обработка материалов: Быков М.И., Дурлештер В.М..

Написание текста: Курзанов А.Н.

Редактирование: Курзанов А.Н., Быков М.И.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Anatoly N. Kurzanov, Vladimir M. Durlleshter

Collection and processing of the material: Mikhail I. Bykov, Vladimir M. Durlleshter

Writing of the text: Anatoliy N. Kurzanov

Editing: Anatoliy N. Kurzanov, Mikhail I. Bykov

ЛИТЕРАТУРА/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 Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Novoa Díaz MB, Martín MJ, Gentili C. Tumor microenvironment involvement in colorectal cancer progression via Wnt/ β -catenin pathway: Providing understanding of the complex mechanisms of chemoresistance. *World J Gastroenterol.* 2022a;28(26):3027–3046. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3027
3. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology.* 2018; 85(1-2):72–84. doi: 10.1159/000486721
4. Koliaraki V, Pallangyo CK, Greten FR, et al. Mesenchymal Cells in Colon Cancer. *Gastroenterology.* 2017;152(5):964–979. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.049
5. Sandberg TP, Stuart MPME, Oosting J, et al. Increased expression of cancer-associated fibroblast markers at the invasive front and its association with tumor-stroma ratio in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):284. doi: 10.1186/s12885-019-5462-2
6. Yahaya MAF, Lila MAM, Ismail S, et al. Tumour-Associated Macrophages (TAMs) in Colon Cancer and How to Reeducate Them. *J Immunol Res.* 2019;2019:2368249. doi: 10.1155/2019/2368249
7. Unterleuthner D, Neuhold P, Schwarz K, et al. Cancer-associated fibroblast-derived WNT2 increases tumor angiogenesis in colon cancer. *Angiogenesis.* 2020;23(2):159–177. doi: 10.1007/s10456-019-09688-8
8. Qian Y, Wu X, Yokoyama Y, et al. E-cadherin-Fc chimera protein matrix enhances cancer stem-like properties and induces mesenchy-

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Курзанов Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0002-0566-256X
Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача краевой клинической больницы № 2 по хирургии, заведующий кафедрой хирургии №3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0002-7420-0553

Быков Михаил Ильич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий эндоскопическим отделением № 2, ГБУЗ НИИ — ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, профессор кафедры хирургии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России; ORCID 0000-0002-2000-3407

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Anatoliy N. Kurzanov — 0000-0002-0566-256X

Vladimir M. Durlleshter — 0000-0002-7420-0553

Mikhail I. Bykov — 0000-0002-2000-3407

- mal features in colon cancer cells. *Cancer Sci.* 2019;110(11):3520–3532. doi: 10.1111/cas.14193
9. Ning X, Wang C, Zhang M, et al. Ectopic Expression of miR-147 Inhibits Stem Cell Marker and Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)-Related Protein Expression in Colon Cancer Cells. *Oncol Res.* 2019;27(4):399–406. doi: 10.3727/096504018X15179675206495
10. Hatano Y, Fukuda S, Hisamatsu K, et al. Multifaceted Interpretation of Colon Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1446. doi: 10.3390/ijms18071446
11. Cheruku HR, Mohamedali A, Cantor DI, et al. Transforming growth factor- β , MAPK and Wnt signaling interactions in colorectal cancer. *EuPA Open Proteomics.* 2015;8:104–115. doi: 10.1016/j.euprot.2015.06.004
12. Pandurangan AK. Potential targets for prevention of colorectal cancer: a focus on PI3K/Akt/mTOR and Wnt pathways. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(4):2201–5. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2201
13. Khaleghpour K, Li Y, Banville D, et al. Involvement of the PI 3-kinase signaling pathway in progression of colon adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 2004;25(2):241–8. doi: 10.1093/carcin/bgg195
14. Chen J, Elfiky A, Han M, et al. The role of Src in colon cancer and its therapeutic implications. *Clin Colorectal Cancer.* 2014;13(1):5–13. doi: 10.1016/j.clcc.2013.10.003
15. Iresjö BM, Kir S, Lundholm K. Parathyroid hormone related protein (PTHrP) in patients with pancreatic carcinoma and overt signs of disease progression and host tissue wasting. *Transl Oncol.* 2023;36:101752. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101752
16. Iino C, Shimoyama T, Akemoto Y, et al. Humoral hypercalcemia due to gastric carcinoma secreting parathyroid hormone-related

- protein during chemotherapy: a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2016;9(2):68–72. doi: 10.1007/s12328-016-0636-9
17. Deans C, Wigmore S, Paterson-Brown S, et al. Serum parathyroid hormone-related peptide is associated with systemic inflammation and adverse prognosis in gastroesophageal carcinoma. *Cancer*. 2005;103(9):1810–8. doi: 10.1002/cncr.20972
 18. Parri M, Chiarugi P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Commun Signal*. 2010;8:23. doi: 10.1186/1478-811X-8-23
 19. Xu C, Wang Z, Cui R, et al. Co-expression of parathyroid hormone related protein and TGF-beta in breast cancer predicts poor survival outcome. *BMC Cancer*. 2015;15:925. doi: 10.1186/s12885-015-1873-x
 20. Wu CE, Wang CW, Huang WK, et al. Cytoplasmic and nuclear parathyroid hormone-related proteins are opposing prognostic factors in patients with non-small-cell lung cancer who have undergone curative resection. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(3):267–73. doi: 10.1093/jjco/hyu202
 21. Zhao Y, Su S, Li X. Parathyroid Hormone-Related Protein/Parathyroid Hormone Receptor 1 Signaling in Cancer and Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):1982. doi: 10.3390/cancers15071982
 22. Burtis WJ, Wu T, Bunch C, et al. Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylatecyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Biol Chem*. 1987;262(15):7151–6.
 23. Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(14):5048–52. doi: 10.1073/pnas.84.14.5048
 24. Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, et al. Parathyroid hormonelike protein from human renal carcinoma cells. Structural and functional homology with parathyroid hormone. *J Clin Invest*. 1987;80(6):1803–7. doi: 10.1172/JCI113275
 25. Soki FN, Park SI, McCauley LK. The multifaceted actions of PTHrP in skeletal metastasis. *Future Oncol*. 2012;8(7):803–17. doi: 10.2217/fon.12.76
 26. McCauley LK, Martin TJ. Twenty-five years of PTHrP progress: from cancer hormone to multifunctional cytokine. *J Bone Miner Res*. 2012;27(6):1231–9. doi: 10.1002/jbmr.1617
 27. Luparello C. Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP): A Key Regulator of Life/Death Decisions by Tumor Cells with Potential Clinical Applications. *Cancers (Basel)*. 2011;3(1):396–407. doi: 10.3390/cancers3010396
 28. Naafs MAB. Parathyroid hormone related peptide (PTHrP): a mini-review. *Endocrinol Metab Int J*. 2017;5(6):321–328. doi: 10.15406/emij.2017.05.00139
 29. Zhao LH, Ma S, Sutkeviciute I, et al. Structure and dynamics of the active human parathyroid hormone receptor-1. *Science*. 2019;364(6436):148–153. doi: 10.1126/science.aav7942
 30. Malakouti S, Asadi FK, Kukreja SC, et al. Parathyroid hormone-related protein expression in the human colon: immunohistochemical evaluation. *Am Surg*. 1996;62(7):540–4; discussion 544–5.
 31. Nishihara M, Ito M, Tomioka T, et al. Clinicopathological implications of parathyroid hormone-related protein in human colorectal tumours. *J Pathol*. 1999;187(2):217–22. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199901)187:2<217::AID-PATH210>3.0.CO;2-O
 32. Watson PH, Fraher LJ, Hendy GN, et al. Nuclear localization of the type 1 PTH/PTHrP receptor in rat tissues. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):1033–44. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1033
 33. Gagiannis S, Müller M, Uhlemann S, et al. Parathyroid hormone-related protein confers chemoresistance by blocking apoptosis signaling via death receptors and mitochondria. *Int J Cancer*. 2009;125(7):1551–7. doi: 10.1002/ijc.24471
 34. Bhatia V, Saini MK, Falzon M. Nuclear PTHrP targeting regulates PTHrP secretion and enhances LoVo cell growth and survival. *Regul Pept*. 2009; 158(1-3):149–55. doi: 10.1016/j.regpep.2009.07.008
 35. Ahmed D, Eide PW, Eilertsen IA, et al. Epigenetic and genetic features of 24 colon cancer cell lines. *Oncogenesis*. 2013;2(9):e71. doi: 10.1038/oncsis.2013.35
 36. Shen X, Mula RV, Evers BM, et al. Increased cell survival, migration, invasion, and Akt expression in PTHrP-overexpressing LoVo colon cancer cell lines. *Regul Pept*. 2007; 141(1-3):61–72. doi: 10.1016/j.regpep.2006.12.017
 37. Mula RV, Bhatia V, Falzon M. PTHrP promotes colon cancer cell migration and invasion in an integrin $\alpha 6 \beta 4$ -dependent manner through activation of Rac1. *Cancer Lett*. 2010;298(1):119–27. doi: 10.1016/j.canlet.2010.06.009
 38. Botchkina IL, Rowehl RA, Rivadeneira DE, et al. Phenotypic subpopulations of metastatic colon cancer stem cells: genomic analysis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2009;6(1):19–29.
 39. Calvo N, Martín MJ, de Boland AR, et al. Involvement of ERK1/2, p38 MAPK, and PI3K/Akt signaling pathways in the regulation of cell cycle progression by PTHrP in colon adenocarcinoma cells. *Biochem Cell Biol*. 2014;92(4):305–15. doi: 10.1139/bcb-2013-0106
 40. Lezcano V, Gentili C, de Boland AR. Role of PTHrP in human intestinal Caco-2 cell response to oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1833(12):2834–2843. doi: 10.1016/j.bbamer.2013.06.029
 41. Martín MJ, Calvo N, de Boland AR, et al. Molecular mechanisms associated with PTHrP-induced proliferation of colon cancer cells. *J Cell Biochem*. 2014;115(12):2133–45. doi: 10.1002/jcb.24890
 42. Calvo N, Carriere P, Martín MJ, et al. RSK activation via ERK modulates human colon cancer cells response to PTHrP. *J Mol Endocrinol*. 2017;59(1):13–27. doi: 10.1530/JME-16-0216
 43. Martín MJ, Gigola G, Zwenger A, et al. Potential therapeutic targets for growth arrest of colorectal cancer cells exposed to PTHrP. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;478:32–44. doi: 10.1016/j.mce.2018.07.005
 44. Novoa Díaz MB, Carriere PM, Martín MJ, et al. Involvement of parathyroid hormone-related peptide in the aggressive phenotype of colorectal cancer cells. *World J Gastroenterol*. 2021;27(41):7025–7040. doi: 10.3748/wjg.v27.i41.7025
 45. Kong DH, Kim MR, Jang JH, et al. A Review of Anti-Angiogenic Targets for Monoclonal Antibody Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1786. doi: 10.3390/ijms18081786
 46. Battaglin F, Puccini A, Intini R, et al. The role of tumor angiogenesis as a therapeutic target in colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(3):251–266. doi: 10.1080/14737140.2018.1428092
 47. Calvo N, Carriere P, Martín MJ, et al. PTHrP treatment of colon cancer cells promotes tumor associated-angiogenesis by the effect of VEGF. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;483:50–63. doi: 10.1016/j.mce.2019.01.005
 48. Tsoumas D, Nikou S, Giannopoulou E, et al. ILK Expression in Colorectal Cancer Is Associated with EMT, Cancer Stem Cell Markers and Chemoresistance. *Cancer Genomics Proteomics*. 2018;15(2):127–141. doi: 10.21873/cgp.20071
 49. Parsons S, Maldonado EB, Prasad V. Comparison of Drugs Used for Adjuvant and Metastatic Therapy of Colon, Breast, and Non-Small Cell Lung Cancers. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202488. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2488
 50. Guglielmi AP, Sobrero AF. Second-line therapy for advanced colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2007;1(2):57–63.
 51. Mocellin S, Baretta Z, Roqué I, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD006875. doi: 10.1002/14651858.CD006875.pub3
 52. Cui Y, Sun Y, Hu S, et al. Neuroendocrine prostate cancer (NEPCa) increased the neighboring PCa chemoresistance via altering the PTHrP/p38/Hsp27/androgen receptor (AR)/p21 signals. *Oncogene*. 2016;35(47):6065–6076. doi: 10.1038/onc.2016.135
 53. Paillass S, Boissière F, Bibeau F, et al. Targeting the p38 MAPK pathway inhibits irinotecan resistance in colon adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2011;71(3):1041–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2726

54. Chen Y, Deng G, Fu Y, et al. FOXC2 Promotes Oxaliplatin Resistance by Inducing Epithelial-Mesenchymal Transition via MAPK/ERK Signaling in Colorectal Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020;13:1625–1635. doi: 10.2147/OTT.S241367
55. Naba NM, Tolay N, Erman B, et al. Doxorubicin inhibits miR-140 expression and upregulates PD-L1 expression in HCT116 cells, opposite to its effects on MDA-MB-231 cells. *Turk J Biol.* 2020;44(1):15–23. doi: 10.3906/biy-1909-12
56. Zhou X, Xiao D. Long non-coding RNA GAS5 is critical for maintaining stemness and induces chemoresistance in cancer stem-like cells derived from HCT116. *Oncol Lett.* 2020;19(5):3431–3438. doi: 10.3892/ol.2020.11471
57. NovoaDíaz MB, Carriere P, Gigola G, et al. Involvement of Met receptor pathway in aggressive behavior of colorectal cancer cells induced by parathyroid hormone-related peptide. *World J Gastroenterol.* 2022b;28(26):3177–3200. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3177
58. Choi YJ, Kim JH, Rho JK, et al. AXL and MET receptor tyrosine kinases are essential for lung cancer metastasis. *Oncol Rep.* 2017;37(4):2201–2208. doi: 10.3892/or.2017.5482
59. Mezquita B, Pineda E, Mezquita J, et al. LoVo colon cancer cells resistant to oxaliplatin overexpress c-MET and VEGFR-1 and respond to VEGF with dephosphorylation of c-MET. *Mol Carcinog.* 2016;55(5):411–9. doi: 10.1002/mc.22289
60. Wang S, Qiu J, Liu L, et al. CREB5 promotes invasiveness and metastasis in colorectal cancer by directly activating MET. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):168. doi: 10.1186/s13046-020-01673-0
61. Ma DJ, Cao Z, Wang BS, et al. Effect of silencing hepatocyte growth factor receptor c-Met expression on biological characteristics of colon cancer cells. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2020;42(5):362–368. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-112152-20191106-00714
62. Cai P, Xie Y, Dong M, et al. Inhibition of MEIS3 Generates Cetuximab Resistance through c-Met and Akt. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2046248. doi: 10.1155/2020/2046248
63. Shali H, Ahmadi M, Kafil HS, et al. IGF1R and c-met as therapeutic targets for colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2016;82:528–36. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.034
64. Lee SJ, Lee J, Park SH, et al. c-MET Over expression in Colorectal Cancer: A Poor Prognostic Factor for Survival. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Sep;17(3):165–169. doi: 10.1016/j.clcc.2018.02.013
65. Gao W, Bing X, Li M, et al. Study of critical role of c-Met and its inhibitor SU11274 in colorectal carcinoma. *Med Oncol.* 2013;30(2):546. doi: 10.1007/s12032-013-0546-3
66. Brabletz T, Jung A, Dag S, et al. beta-catenin regulates the expression of the matrix metalloproteinase-7 in human colorectal cancer. *Am J Pathol.* 1999;155(4):1033–8. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65204-2
67. Chou YS, Yang MH. Epithelial-mesenchymal transition-related factors in solid tumor and hematological malignancy. *J Chin Med Assoc.* 2015;78(8):438–45. doi: 10.1016/j.jcma.2015.05.002
68. Carriere P, Calvo N, Novoa Díaz MB, et al. Role of SPARC in the epithelial-mesenchymal transition induced by PTHrP in human colon cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;530:111253. doi: 10.1016/j.mce.2021.111253

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180>



Предикторы неблагоприятного исхода терапии кортикостероидами у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита (систематический обзор и метаанализ)

Мингазов А.Ф.¹, Сушков О.И.¹, Каланов Б.Р.¹, Баранова Т.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 ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: выявить предикторы гормональной резистентности у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита (ЯК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведен систематический обзор и метаанализ, включено 18 обсервационных исследований по типу «случай-контроль» и 2545 пациентов с тяжелой атакой ЯК.

РЕЗУЛЬТАТЫ: доля пациентов, у которых терапия кортикостероидами оказалась эффективной, составила 69,5%, а гормональная резистентность развилась в 30,5% случаев. Тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки (ОШ = 1,5 95% ДИ: 1,1–2) и эндоскопическая картина по шкале UCEIS ≥ 7 баллов (ОШ = 4,5; 95% ДИ: 3,2–6,5) явились предикторами гормональной резистентности. Уровень альбумина и С-реактивного белка перед началом и на 3 сутки проводимого лечения кортикостероидами также статистически значимо коррелировали с развитием неблагоприятного исхода лечения — гормональной резистентности ($p < 0,00001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: по результатам проведенного метаанализа, предикторами неблагоприятного исхода — гормональной резистентности являлись тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки, а также эндоскопическая картина по шкале UCEIS ≥ 7 баллов. Также гипоальбуминемия и высокий уровень С-реактивного белка ассоциированы с развитием гормональной резистентности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, тяжелая атака, гормональная резистентность, предикторы неэффективности терапии, колэктомия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мингазов А.Ф., Сушков О.И., Каланов Б.Р., Баранова Т.А., Ачкасов С.И. Предикторы неблагоприятного исхода терапии кортикостероидами у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита (систематический обзор и метаанализ). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 172–180. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180>

Predictors of adverse outcomes of steroids in patients with severe ulcerative colitis (systematic review and meta-analyses)

Airat F. Mingazov¹, Oleg I. Sushkov¹, Bulat R. Kalanov¹, Tatiana A. Baranova¹,
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 identify predictors of steroid resistance among patients with severe ulcerative colitis (UC).

PATIENTS AND METHODS: the systematic review and meta-analysis were done, 18 observational case-control studies and 2545 patients with severe UC were included.

RESULTS: the rate of patients with effective steroid therapy was 69.5%, and steroid resistance occurred in 30.5%. Pancolitis (OR = 1.5; 95% CI: 1.1–2) and endoscopic picture on the UCEIS ≥ 7 points (OR = 4.5; 95% CI: 3.2–6.5) were predictors of steroid resistance. The levels of albumin and C-reactive protein before the start and on the 3rd day of steroid treatment were also significantly corresponded with adverse outcome of the treatment ($p < 0.00001$).

CONCLUSION: predictors of an adverse outcome are steroid resistance with pancolitis and endoscopic picture on the UCEIS scale ≥ 7 points. Hypoalbuminemia and high level of C-reactive protein were associated with the steroid resistance as well.

KEYWORDS: ulcerative colitis, acute severe ulcerative colitis, corticosteroid resistance, predictors of treatment failure, colectomy

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Mingazov A.F., Sushkov O.I., Kalanov B.R., Baranova T.A., Achkasov S.I. Predictors of adverse outcomes of steroids in patients with severe ulcerative colitis (systematic review and meta-analyses). *Koloproktologia*. 2024;23(1):172–180. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Мингазов Айрат Фанилевич, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, тел.: +7 (927) 695-17-52; e-mail: ajr.mingazof@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Mingazov Airat Fanilevich, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, phone number: +7 (927) 695-17-52; e-mail: ajr.mingazof@gmail.com

Дата поступления — 09.11.2023

Received — 09.11.2023

После доработки — 19.12.2023

Revised — 19.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. При этом в развитых странах зафиксирован стабильный рост показателей заболеваемости и распространенности [2]. Стоит обратить внимание, что не менее, чем в 30% случаев дебюта заболевания возникает тяжелая атака ЯК [2,3]. При этом в течение первого года после манифестации болезни до 40% пациентов могут быть подвергнуты системной терапии кортикостероидами с целью индукции ремиссии [3]. Первичная эффективность лечения кортикостероидами у пациентов с тяжелым ЯК не превышает 70%, а около 40% пациентов сталкиваются с неблагоприятным исходом — неэффективностью гормональной терапии и необходимостью проведения «терапии или хирургии спасения» [4,5]. При этом среди пациентов с тяжелой атакой ЯК, резистентных к гормональной терапии, до 40% могут быть подвергнуты радикальному хирургическому лечению [6]. Оперативное вмешательство в этой ситуации, в свою очередь, сопряжено с более чем 60% риском послеоперационных осложнений, что, вероятно, обусловлено затягиванием гормональной терапии и прогрессированием имеющихся метаболических нарушений [7].

В течение длительного времени в литературе изучаются различные предикторы, потенциально позволяющие прогнозировать неэффективность гормональной терапии. К таким факторам относят как анамнестические данные, лабораторные показатели, отражающие выраженность воспалительного процесса, так и эндоскопические признаки, оцениваемые при колоноскопии перед инициацией терапии кортикостероидами. Таким образом, целью проведенного систематического обзора и метаанализа явилось обобщение результатов лечения и выявление предикторов гормональной резистентности у пациентов с тяжелым ЯК по данным литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [8]). Поиск литературы производился в системах PubMed и Google Scholar с использованием ключевых слов: (((ulcerative colitis [MeSH Terms]) OR (“ulcerative colitis”) AND (severe) OR (“acute severe”) AND ((outcomes) OR (colectomy) OR (surgery) OR (“adverse effect”) OR (“treatment failure”) OR (“steroid resistance”) OR (refractory)) AND (“predictive value”) OR (predictors) OR (“risk factors”) OR (biomarkers) OR (albumin) OR (“C — reactive protein”) OR (endoscopy) OR (hemoglobin) OR (laboratory) OR (index))). Ключевые слова были отобраны на основании предварительного анализа литературы. Период поиска составил 10 лет (2012–2022).

Первым этапом производился скрининг названий и резюме найденных статей на соответствие заданной тематике и критериям включения в систематический обзор:

1. Взрослые пациенты с тяжелым ЯК;
2. Статьи с наличием полного текста в доступе;
3. Обсервационные исследования, направленные на поиск предикторов неэффективности гормональной терапии пациентов с тяжелым ЯК.

В случае удовлетворения критериям производился анализ полного текста отобранных статей на отсутствие возможных ограничений. Статьи отбирались по наличию описанных в полной мере результатов сравнительного и факторного анализа предикторов неблагоприятного исхода терапии с представленными значениями количественных переменных и указанием меры центральной тенденции и изменчивости, а также абсолютных цифр для категориальных данных.

Статистическую обработку данных при сравнении вышеуказанных методов лечения выполняли в программе Review Manager 5.3. Суммарное значение

дихотомических данных описывали с 95% доверительным интервалом (ДИ) в виде отношения шансов (ОШ). Количественные данные сравнивались путем вычисления разницы средних с 95% доверительным интервалом. Статистическую гетерогенность среди включенных в метаанализ исследований оценивали с помощью χ^2 теста и индекса гетерогенности (I^2). При $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$ результаты считали статистически значимо гетерогенными. При отсутствии в статьях средних значений, вычисление последних было осуществлено с помощью калькулятора (Wan's метод).

Результат поиска

В результате запроса найдено 3040 источников литературы. Произведен скрининг найденных работ на соответствие критериям включения по названиям и резюме. После выполненного скрининга, 2955 статей были исключены из систематического обзора (Рис. 1).

Следующим этапом произведено детальное изучение 85 оригинальных исследований с доступным полным текстом статей. В результате — 67 исследований были исключены из дальнейшего систематического обзора по причине несоответствия критериям включения и отсутствия необходимых для анализа данных. Также причиной исключения стало отсутствие необходимых результатов статистического анализа: абсолютных значений изучаемого исхода, а также значений категориальных и количественных переменных. В конечном итоге в систематический обзор и метаанализ было включено 18 исследований (Табл. 1).

Получение переменных

В метаанализе изучались такие переменные как пол, возраст пациента, длительность анамнеза язвенного колита, протяженность поражения толстой кишки, а также уровни альбумина, С-реактивного белка

и гемоглобина на момент начала гормональной терапии и на 3 сутки, как наиболее важный срок принятия решений об эффективности гормональной терапии. В том числе были изучены переменные эндоскопической картины на основании шкал UCEIS (7 баллов) и MES (3 балла), оцененные перед началом лечения кортикостероидами.

Оценка качества исследований

Произведена двухэтапная проверка качества включенных в анализ исследований. Первым этапом на момент анализа полного текста статей производилась оценка качества на соответствие критериям чек-листа для наблюдательных исследований Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE Statement) [27]. Далее качество включенных исследований было оценено в соответствии с критериями Risk of bias in non-randomized studies — of Exposures (ROBINS-E) [28]. В результате проведенного анализа суммарного риска систематической ошибки было выявлено, что только 1 (5%) из 18 включенных исследований имело высокий риск. 10 (55%) работ имели средний риск систематической ошибки. Низкий риск смещения результатов зафиксирован в 7 (40%) исследованиях (Рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности из 18 исследований в систематический обзор и метаанализ было включено 2545 пациентов с тяжелой атакой ЯК. В результате лечения положительный «ответ» на системную терапию кортикостероидами отмечен у 1769 (69,5%) пациентов — группа эффективной консервативной терапии. Гормональная резистентность с необходимостью проведения «терапии спасения» или колэктомии была установлена у 776 (30,5%) пациентов — группа гормональной резистентности.

Была произведена проверка групп на однородность. Так, по полу, возрасту и длительности анамнеза ЯК группы статистически значимо не различались (Табл. 2).

Стоит отдельно обратить внимание, что факторная переменная «тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки», статистически значимо увеличивает вероятность гормональной резистентности (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,1–2; $p = 0,006$) и является предиктором.

Произведен метаанализ группы переменных — потенциальных предикторов неблагоприятного исхода гормональной терапии — резистентности.

1) Уровень альбумина на момент начала гормональной терапии был статистически значимо ниже в группе гормональной резистентности, в среднем,

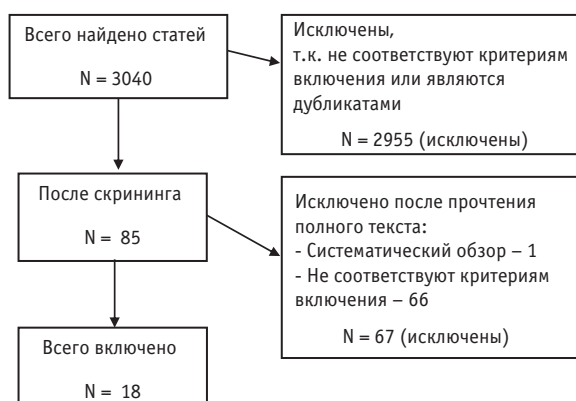


Рисунок 1. Блок-схема поиска литературы
Figure 1. Scheme of literature searching

Таблица 1. Включенные исследования
Table 1. Included studies

Автор	Год	Выборка	Исследуемые предикторы
Han et al. [9]	2014	62	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Corte et al. [10]	2015	89	Эндоскопическая картина
Gibson et al. [11]	2017	124	Альбумин, С-реактивный белок
Xie et al. [12]	2017	117	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Jain et al. [13]	2017	49	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Choy et al. [14]	2018	54	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Xie (2) et al. [15]	2018	92	Альбумин, эндоскопическая картина
Dalal et al. [16]	2019	440	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Ghoshal et al. [17]	2020	263	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин,
Grant et al. [18]	2020	235	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин
Atia et al. [19]	2021	153	Альбумин, С-реактивный белок
Sahu et al. [20]	2021	40	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Tanaka et al. [21]	2021	95	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин
Syal et al. [22]	2021	63	Альбумин, С-реактивный белок
Jain S. et al. [23]	2021	76	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Baut et al. [24]	2021	270	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Adams et al. [25]	2022	131	Альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Con et al. [26]	2022	94	Альбумин, С-реактивный белок

Таблица 2. Характеристика пациентов
Table 2. Characteristics of patients

Переменная	Кол-во исследований	Величина эффекта	p	I ²
Пол (мужской)	17	ОШ = 1,02; 95% ДИ: 0,84–1,24	0,8	0%
Возраст (лет)	17	Разница средних = 0,58; 95% ДИ: –8–1,9	0,4	58%
Длительность анамнеза (лет)	12	Разница средних = 0,13; 95% ДИ: –0,3–0,5	0,5	46%
Тотальное поражение	11	ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,1–2	0,006	36%

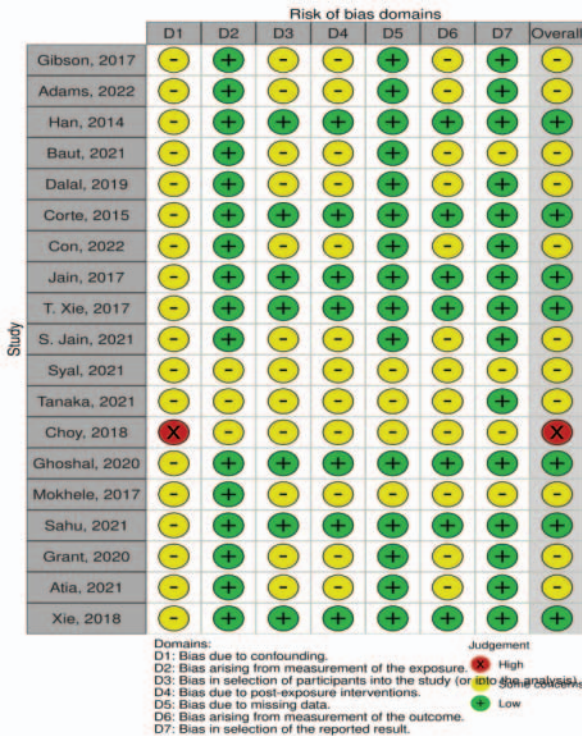


Рисунок 2. Риск систематической ошибки в исследованиях
Figure 2. Risk of bias in studies

на 4,1 г/л (95% ДИ: –4,5 — –3,7), по сравнению с группой эффективной терапии кортикостероидами, и составил 29 и 33 г/л, соответственно, $p = 0,00001$. Гетерогенность при этом статистически значима: ($I^2 = 66\%$, $p < 0,0001$ (Рис. 3).

На 3 сутки лечения выявленная тенденция по уровню альбумина сохранялась. Так, в группе гормональной резистентности уровень альбумина был статистически значимо ниже, в среднем, на 4,3 г/л (95% ДИ: –5,5 — –3,2), чем у пациентов с эффективной терапией кортикостероидами: 25,5 и 30 г/л, $p = 0,00001$. Гетерогенность не выявлена: ($I^2 = 0\%$, $p = 0,8$ (Рис. 4).

2) Уровень С-реактивного белка перед началом лечения в группе гормональной резистентности был выше, чем в группе эффективной терапии кортикостероидами, в среднем, на 33,3 мг/л (95% ДИ: 29,9–36,7) и составил 74 и 43 мг/л, соответственно, $p = 0,001$. Гетерогенность при этом статистически значима: ($I^2 = 90\%$, $p < 0,00001$ (Рис. 5).

На 3 сутки проводимого лечения уровень С-реактивного белка отличался, в среднем, на 24,8 (95% ДИ: 18,2–31,4) мг/л, по сравнению с группой эффективной терапии кортикостероидами: 49 и 25 мг/л, соответственно, $p = 0,00001$. Гетерогенность при этом не выявлена: ($I^2 = 0\%$, $p = 0,7$ (Рис. 6).

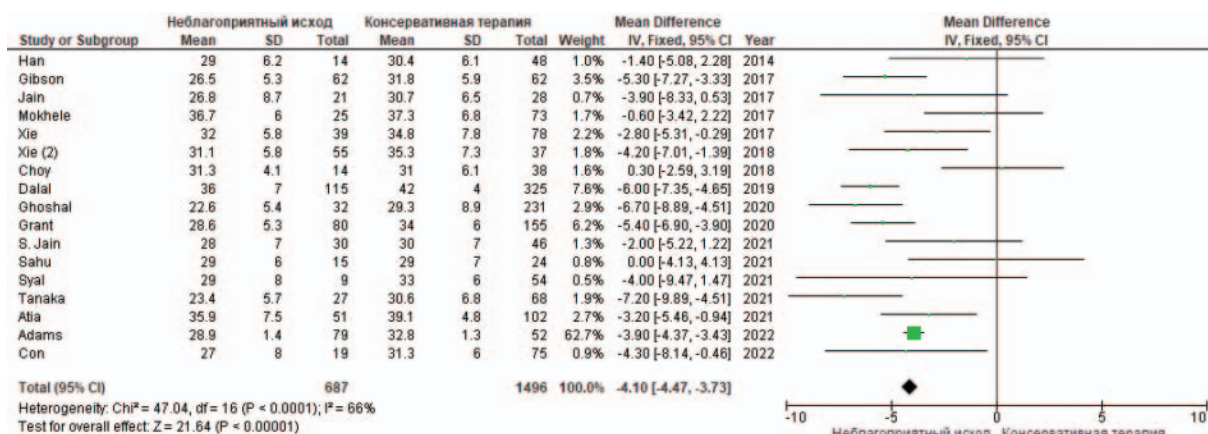


Рисунок 3. Уровень альбумина в группах перед началом терапии.

Figure 3. Level of albumin before treatment in groups.

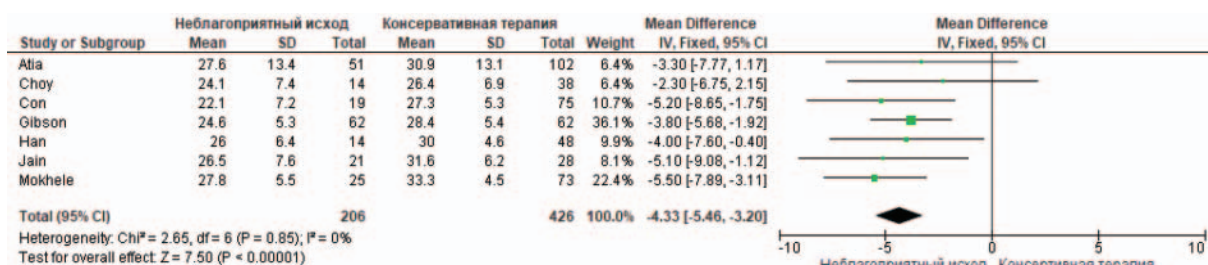


Рисунок 4. Уровень альбумина в группах на 3 сутки терапии

Figure 4. Level of albumin on day 3 of the treatment in groups

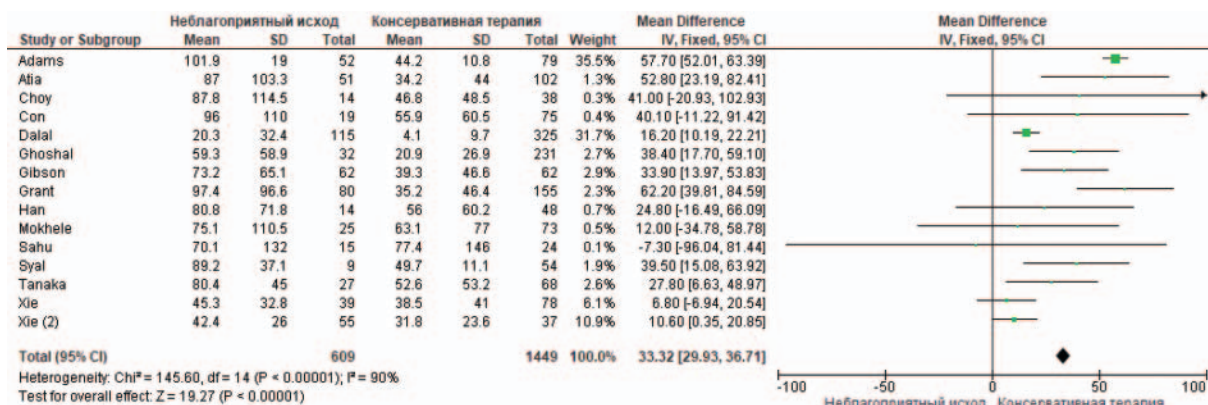


Рисунок 5. Уровень С-реактивного белка в группах перед началом терапии

Figure 5. Level of C-reactive protein before treatment in groups

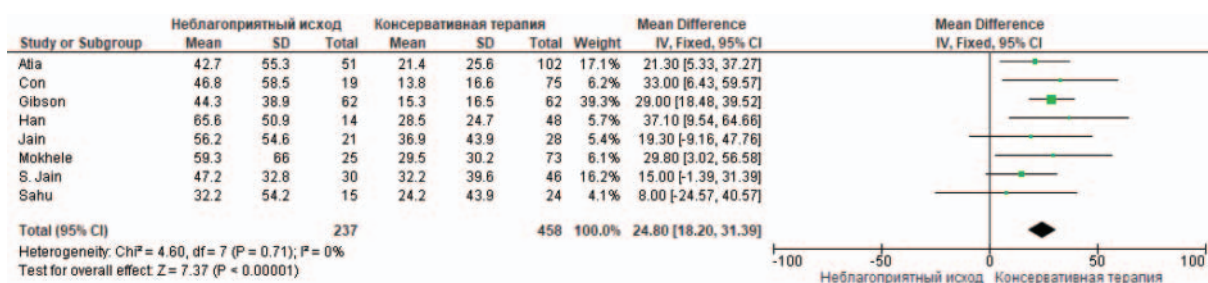


Рисунок 6. Уровень С-реактивного белка в группах на 3 сутки проводимой терапии

Figure 6. Level of C-reactive protein on day 3 of the treatment in groups

- 3) Уровень гемоглобина при поступлении в клинику оказался ниже, в среднем, на 8 г/л (95% ДИ: -10,1 — -5,8) в группе неблагоприятного исхода и составил 102,7 и 109 г/л, по сравнению с группой эффективной гормональной терапии, $p = 0,00001$. Гетерогенность статистически значима: ($I^2 = 74\%$, $p < 0,00001$ (Рис. 7)).
- 4) Проведен метаанализ влияния эндоскопической картины на развитие гормональной резистентности. Для этого извлечены категориальные данные — значения эндоскопических шкал UCEIS ≥ 7 баллов (да/нет) и MES = 3 балла (да/нет). При этом выявлено, что указанное значение UCEIS ≥ 7 баллов встречалось гораздо чаще в группе неэффективной гормональной терапии — в 135 (37%), против 99 (15%) наблюдений в группе эффективной гормональной терапии, $p = 0,00001$

(ОШ = 4,5; 95% ДИ: 3,2–6,5). Гетерогенность не выявлена: ($I^2 = 0\%$, $p = 0,6$ (Рис. 8)).

Необходимо отметить, что эндоскопическая картина по шкале MES = 3 балла встречалась также статистически значимо чаще в группе неблагоприятного исхода, чем в группе эффективной терапии кортикостероидом — в 116 (65%) и 204 (43%) случаев, соответственно, $p = 0,00001$ (ОШ = 2,9; 95% ДИ: 1,9–4,3). При этом гетерогенность оказалась статистически значима: ($I^2 = 76\%$, $p = 0,005$ (Рис. 9)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Относительно малое число опубликованных систематических обзоров, посвященных изучению предикторов неэффективности консервативной терапии

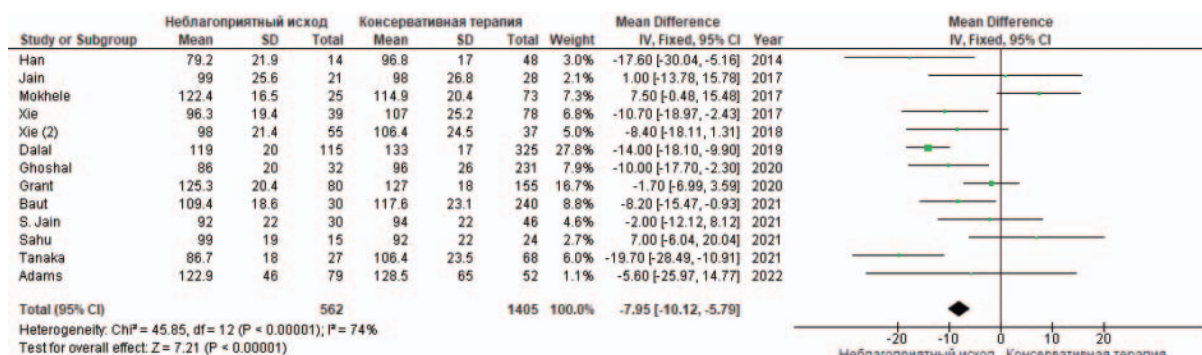


Рисунок 7. Уровень гемоглобина в группах перед началом терапии

Figure 7. Level of hemoglobin before treatment in groups

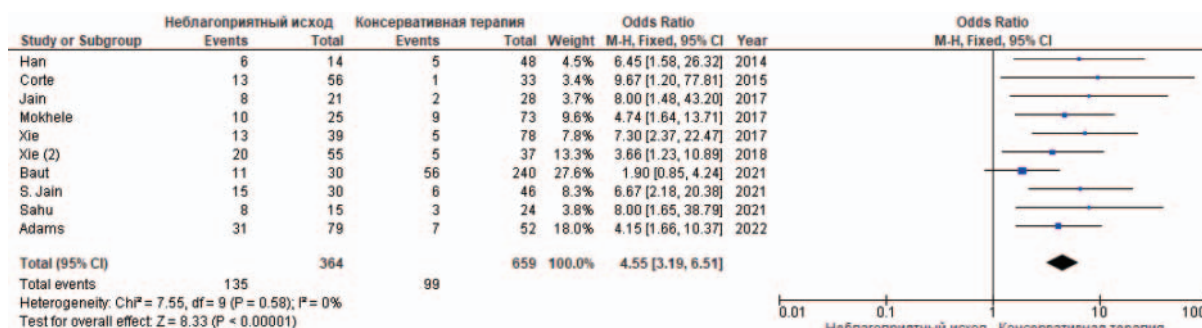


Рисунок 8. Эндоскопическая картина по шкале UCEIS ≥ 7 балла в группах

Figure 8. Endoscopy based on UCEIS scale ≥ 7 points in groups

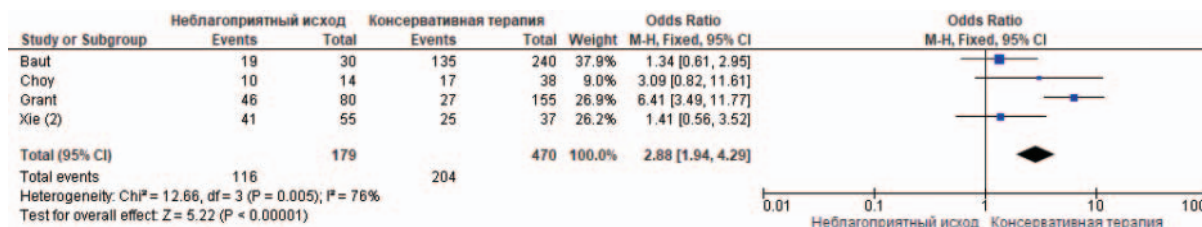


Рисунок 9. Эндоскопическая картина по шкале MES = 3 балла в группах

Figure 9. Endoscopy based on MES scale = 3 points in groups

у пациентов с тяжелым ЯК, по всей видимости, связано с гетерогенностью данных. Одной из немногих подобных работ является метаанализ Dias et al, в который было включено 20 ретроспективных исследований, опубликованных в период с 1988 по 2012 гг. Он был посвящен лишь сравнению характеристик пациентов в качестве предикторов неэффективности консервативной терапии. Авторы отметили, что оценить лабораторные показатели не представлялось возможным в виду резкой гетерогенности. Одним из предикторов неэффективности терапии в этом обзоре было определено тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки [29]. Протяженность поражения, наряду с выраженностью воспалительных изменений, является наиболее значимым фактором развития гормональной резистентности. Проведенный нами метаанализ также подтверждает прогностическую ценность факта тотального поражения на исходы лечения (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,1–2). Однако главным ограничением этого параметра является то, что оценить протяженность поражения не всегда представляется возможным, особенно у пациентов с острым тяжелым ЯК, что не облегчает процесс принятия решения.

В связи с этим, в систематическом обзоре значительное внимание уделено анализу влияния различных лабораторных параметров. Одним из таких предикторов является уровень альбумина перед началом и во время проведения гормональной терапии. Так, по результатам метаанализа, уровень альбумина продемонстрировал статистически значимую разницу между группами на момент начала консервативной терапии (разница средних = –4,1; 95% ДИ: –4,5 — –3,7). Спустя 3 суток (разница средних = –4,3; 95% ДИ: –5,5 — –3,2) он был также статистически значимо ниже в группе неблагоприятного исхода. При этом показатель гетерогенности результатов исследований, включенных в метаанализ, составил 66%. Но стоит отметить, что на 3 сутки терапии гетерогенность значений альбумина полностью нивелируется до 0%. Диагностическая ценность альбумина, как предиктора гормональной резистентности, подтверждалась и в других исследованиях, не включенных в метаанализ из-за несоответствия критериям включения. Например, в обсервационном исследовании Lee et al. была продемонстрирована причинно-следственная связь гипоальбуминемии в ходе стандартного лечения кортикостероидами с неэффективностью гормональной терапии [30].

Аналогично уровню альбумина, тяжесть воспалительных изменений коррелирует с уровнем С-реактивного белка, который является удобным показателем для мониторинга эффективности проводимой терапии. В последнее время некоторыми авторами предложено

рассчитывать соотношение С-реактивного белка/альбумина (CAR). Так, работа Gibson et al, включенная в наш метаанализ, продемонстрировала высокую прогностическую ценность соотношения СРБ/альбумин на 3 сутки проводимой терапии. При значении CAR более 0,85 (площадь под кривой = 0,75, $p < 0,0001$), относительный риск колэктомии был выше почти в 4 раза (ОР = 3,9; 95% ДИ: 2,1–7,2) [11]. Более того, обсервационное исследование Header et al. показало применимость соотношения СРБ/альбумин в отношении стратификации пациентов в группу высокого риска неблагоприятных исходов терапии (площадь под кривой — 0,98, $p = 0,001$) [31].

Отдельного внимания требует оценка эндоскопической картины слизистой оболочки толстой кишки, как основного критерия, который необходимо учитывать, в первую очередь, при формировании тактики лечения пациентов с тяжелой атакой ЯК. В литературе на сегодняшний день описаны 2 основные шкалы для оценки тяжести поражения ЯК при колоноскопии: UCEIS (8 баллов) и MES (3 балла) [15]. На практике, тяжесть воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки прямо коррелирует с выраженностью клинической картины и метаболических нарушений. Этот факт косвенно подтверждает исследование Zhang et al, в котором была выявлена линейная взаимосвязь между этими показателями и значением шкалы UCEIS выше 7 баллов ($r = 0,742$, $p < 0,001$) [32].

В отечественной литературе также активно освещен вопрос прогнозирования неэффективности консервативной терапии у больных тяжелым ЯК. Так, Головенко А.О. и соавт. была разработана прогностическая модель для определения необходимости колэктомии у больных с тяжелым ЯК, включающая в себя такие предикторы, как гипоальбуминемия (< 30 г/л) и наличие «обширных язвенных дефектов с образованием островков слизистой оболочки». Риск колэктомии при сочетании этих факторов составлял 100% [33]. Ранее нами была представлена прогностическая модель — номограмма на основании ретроспективных данных, в которой сочетание эндоскопической картины обширных язвенных дефектов, снижения уровней альбумина < 31 г/л и гемоглобина < 107 г/л прогнозировали 100% риск колэктомии [34].

Влияние эндоскопической картины на «прогнозирование» исходов лечения также подтверждено в проведенном нами метаанализе. Так, максимальное значение эндоскопической шкалы UCEIS, соответствующее «наличию обширных язвенных дефектов с образованием островков слизистой оболочки», статистически значимо повышало вероятность гормональной резистентности у пациентов с тяжелым ЯК (ОШ = 4,5; 95% ДИ: 3,2–6,5) при $I^2 = 0\%$. В том числе,

при метаанализе шкалы MES получено статистически значимое повышение вероятности (ОШ = 2,9; 95% ДИ: 1,9–4,3), однако в анализ удалось включить лишь 4 исследования, и получено значение высокой гетерогенности ($I^2 = 76\%$).

Отдельно стоит упомянуть, что уровень гемоглобина тоже продемонстрировал статистическую значимую разницу средних значений перед началом гормональной терапии между группами. Однако разница между группами составила около 8 г/л (95% ДИ: –10,1 — –5,8), что является клинически незначимым.

Проведенный метаанализ может иметь ряд систематических смещений и ограничений. Прежде всего, стоит еще раз отметить, что включенные в систематический обзор работы представляют собой обсервационные исследования (когортные или по типу «случай-контроль»). С этим связано превалирование публикаций со средним риском систематической ошибки при оценке по чек-листу ROBINS-E. Это обусловлено разнородностью изучаемой группы пациентов с наличием большого числа анамнестических данных, проследить и учесть которые крайне затруднительно. При этом одно исследование имело высокий риск систематической ошибки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, принимая во внимание описанные ограничения, в результате проведенного систематического обзора и метаанализа были выявлены предикторы, ассоциированные с развитием гормональной резистентности. Ими стали «протяженность поражения слизистой оболочки толстой кишки», а также выраженность изменений при колоноскопии (UCEIS ≥ 7 баллов). Также была выявлена прямая взаимосвязь между гипоальбуминемией,

высоким уровнем С-реактивного белка перед началом и на 3 сутки лечения кортикостероидами и развитием неблагоприятного исхода — гормональной резистентности, требующей проведения «терапии или хирургии спасения» у пациентов с тяжелой аткой ЯК.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Мингазов А.Ф., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Баранова Т.А., Каланов Б.Р.

Сбор и обработка материала: Мингазов А.Ф.

Статистическая обработка: Мингазов А.Ф.

Написание текста: Мингазов А.Ф.

Редактирование: Ачкасов С.И., Сушков О.И.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Airat F. Mingazov, Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Tatiana A. Baranova, Bulat R. Kalanov

Collection and processing of materials: Airat F. Mingazov

Statistical processing: Airat F. Mingazov

Text writing: Airat F. Mingazov

Editing: Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Ачкасов С.И. — 0000-0001-9294-5447

Мингазов А.Ф. — 0000-0002-4558-560X

Сушков О.И. — 0000-0001-9780-7916

Баранова Т.А. — 0000-0003-2013-8798

Каланов Б.Р. — 0009-0001-4679-5756

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

Airat F. Mingazov — 0000-0002-4558-560X

Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916

Tatiana A. Baranova — 0000-0003-2013-8798

Bulat R. Kalanov — 0009-0001-4679-5756

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и соавт. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 / Shelygin Y.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.
2. Zhao M, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2021;9(15):1573–1587
3. Burisch J, et al. Health-care costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(5):454–464.
4. Eronen H, et al. Long-term outcome of patients with acute ulcerative colitis after first course of intravenous corticosteroids. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2021;3(56):234–238.
5. Festa S, et al. Long-term outcomes of acute severe ulcerative

colitis in the rescue therapy era: A multicentre cohort study. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;4(9):507–516.

6. Williams JG, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(1):15–24.

7. Leeds IL, et al. Outcomes for Ulcerative Colitis With Delayed Emergency Colectomy Are Worse When Controlling for Preoperative Risk Factors. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2019;5(62):600–607.

8. Liberati A, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine*. 2009;7(6):e1000100.

9. Han W, et al. Early predictors of responses and clinical outcomes of corticosteroid treatment for severe ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014;4(49):424–433.

10. Corte C, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2015;5(9):376–381.
11. Gibson DJ, et al. CRP/Albumin Ratio: An Early Predictor of Steroid Responsiveness in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2018;6(52):e48–e52.
12. Xie T, et al. Fecal calprotectin as an alternative to ulcerative colitis endoscopic index of severity to predict the response to corticosteroids of acute severe ulcerative colitis: A prospective observational study. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2017;9(49):984–990.
13. Jain S, et al. Faecal Calprotectin and UCEIS Predict Short-term Outcomes in Acute Severe Colitis: Prospective Cohort Study. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2017;11(11):1309–1316.
14. Choy MC, et al. Predicting response after infliximab salvage in acute severe ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;7(33):1347–1352.
15. Xie T, et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterology Report*. 2018;1(6):38–44.
16. Dalal RS, et al. A User-Friendly Prediction Tool to Identify Colectomy Risk in Patients With Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019;9(25):1550–1558.
17. Ghoshal UC, et al. Prediction of outcome of treatment of acute severe ulcerative colitis using principal component analysis and artificial intelligence. *JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology*. 2020;5(4):889–897.
18. Grant RK, et al. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients With Acute Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2021;4(27):451–457.
19. Atia O, et al. The pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) predicts steroid-failure in adults with acute severe colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2021;9(56):1049–1055.
20. Sahu P, et al. Prospective validation of AIIMS index as a predictor of steroid failure in patients with acute severe ulcerative colitis. *Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2022;3(41):273–283.
21. Tanaka M, et al. Low serum albumin at admission is a predictor of early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology*. 2021;3(5):377–381.
22. Syal G, et al. Hypoalbuminemia and Bandedemia Predict Failure of Infliximab Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;1(66):199–205.
23. Jain S, et al. High mucosal cytomegalovirus DNA helps predict adverse short-term outcome in acute severe ulcerative colitis. *Intestinal Research*. 2021;4(19):438–447.
24. Le Baut G, et al. A Scoring System to Determine Patients' Risk of Colectomy Within 1 Year After Hospital Admission for Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2021;8(19):1602–1610.e1.
25. Adams A, et al. Early management of acute severe UC in the biologics era: development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response. *Gut*. 2022. C. gutjnl-2022-327533.
26. Con D, et al. Biomarker dynamics during infliximab salvage for acute severe ulcerative colitis: C-reactive protein (CRP)-lymphocyte ratio and CRP-albumin ratio are useful in predicting colectomy. *Intestinal Research*. 2021;1(20):101–113.
27. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2019;5(13):31.
28. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods*. 2021;1(12):55–61.
29. Dias CC, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2015;2(9):156–163.
30. Lee S-H, et al. Early Changes in Serum Albumin Predict Clinical and Endoscopic Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis Starting Anti-TNF Treatment. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2021;9(27):1452–1461.
31. Header DA, et al. C-reactive protein/albumin ratio (CAR) as a marker for detecting acute severe ulcerative colitis in Egyptian patients. *Revista De Gastroenterologia De Mexico (English)*. 2022;4(87):447–454.
32. Zhang X-F, et al. Comparing the clinical application values of the Degree of Ulcerative Colitis Burden of Luminal Inflammation (DUBLIN) score and Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2021 Jul 15;9(6):533–542.
33. Головенко А.О., и соавт. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2013;5(23). / Golovenko A.O., et al. Predictors of the effectiveness of infliximab in patients with severe attack of ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;5(23). (in Russ.).
34. Ачкасов С.И., Шапина М.В., Веселов В.В., и соавт. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом. *Колопроктология*. 2020;19(3):37–48. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48 / Achkasov S.I., Shapina M.V., Veselov V.V., et al. Predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2020;19(3):37–48. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48

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
- ✓ еюноколоноанастомоз
- ✓ илеоколоноанастомоз
- ✓ толсто-тонкокишечный анастомоз
- ✓ гемиколэктомия с наложением еюотрансверзоанастомоза
- ✓ дуоденоилеоанастомоз
- ✓ энтероэнтероанастомоз



*«Непрерывность терапии в условиях ограниченного доступа к ЛПУ»

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

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187>



Безопасно ли оставлять рану прямой кишки после трансанальной эндомикрохирургии открытой? (систематический обзор и метаанализ)

Синицын Р.К.¹, Алексеев М.В.^{1,2}, Чернышов С.В.¹, Рыбаков Е.Г.¹

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: не существует единого мнения о необходимости ушивания раны прямой кишки после трансанальной эндомикрохирургии (ТЭМ). Результаты исследований по лечению пациентов при ведении ран открытым и закрытым способом представлены в данном метаанализе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнить 2 метода ведения раны прямой кишки у пациентов после ТЭМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: систематический обзор и метаанализ выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA.

РЕЗУЛЬТАТЫ: отобрано 6 исследований за период с 2002 по 2021 гг. В метаанализ включено 808 пациентов: у 383 (47%) пациентов рана прямой кишки велась открытым способом, у 425 (53%) пациентов — ушивалась. Частота послеоперационных кровотечений составила 6% (23/383) в группе с открытым ведением раны против 3,3% (14/425) (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,18–1,26). Частота инфекционных осложнений составила 3,3% (14/425) в группе с ушиванием против 1,8% (7/383) в группе с открытым ведением раны (ОШ 1,66; 95% ДИ 0,69–4,00). Средняя продолжительность операции в группе с ушиванием раны прямой кишки выше на 7–8 минут; 95% ДИ –2,21–17,6. Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов в группе с ушиванием раны прямой кишки увеличивалась на 12 часов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ушивание раны после ТЭМ существенно не увеличивает продолжительность операции, не приводит к статистически достоверному снижению как частоты кровотечений, послеоперационных и инфекционных осложнений по сравнению с открытым ведением раны прямой кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рана прямой кишки, трансанальная эндомикрохирургия, ТЭМ, открытое ведение раны прямой кишки, ушивание раны прямой кишки

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ ОТСУТСТВУЮТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Синицын Р.К., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Рыбаков Е.Г. Безопасно ли оставлять рану прямой кишки после трансанальной эндомикрохирургии открытой? (систематический обзор и метаанализ). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 181–187. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187>

Is it safe to leave rectal wound opened after transanal microsurgery? A systematic review and meta-analysis.

Roman K. Sinitsyn¹, Michael V. Alekseev^{1,2}, Stanislav V. Chernyshov¹, Eugeny G. Rybakov¹

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

INTRODUCTION: there is no consensus on the need for closure of rectal wounds after transanal endomicrosurgery (TEM). The results of studies on the treatment of patients using open and closed wound management are presented in this meta-analysis.

AIM: to compare 2 methods of rectal wound management in patients after TEM.

MATERIALS AND METHODS: a systematic review and meta-analysis was performed in accordance with PRISMA guidelines.

RESULTS: six studies were selected for the period from 2002 to 2021. The meta-analysis included 808 patients: in 383 (47%) patients the rectal wound was managed openly, in 425 (53%) patients it was sutured. The incidence

of postoperative bleeding was 6% (23/383) in the open wound management group vs. 3.3% (14/425) (OR 0.47; 95%CI 0.18–1.26). The infection rate was 3.3% (14/425) in the suturing group vs. 1.8% (7/383) in the open wound management group (OR 1.66; 95%CI 0.69 — 4.00). Mean operating time in the group with suturing of the rectal wound is 7–8 minutes longer; 95%CI -2.21-17.6. Mean postoperative hospital stay for patients in the rectal wound suturing group was increased by 12 hours.

CONCLUSION: wound suturing after TEM does not lead to significant reduction of postoperative bleeding and infection.

KEYWORDS: rectal wound, transanal microsurgery, TEM, openly management rectal wound, suture rectal wound

CONFLICT OF INTERESTS: The authors declare no conflicts of interest

FOR CITATION: Sinitsyn R.K., Alekseev M.V., Chernyshov S.V., Rybakov E.G. Is it safe to leave rectal wound opened after transanal microsurgery? A systematic review and meta-analysis. *Koloproktologia*. 2024;23(1):181–187. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Синицын Р.К., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: eksdeemode@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Sinitsyn R.K., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: eksdeemode@gmail.com

Дата поступления — 24.10.2023

Received — 24.10.2023

После доработки — 22.12.2023

Revised — 22.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Разработанная в 1984 г. Buess G. методика трансанальной эндомиохирургии (ТЭМ) позволила выполнять прецизионное удаление новообразований во всех отделах прямой кишки [1,2].

По данным литературы, методика полностенного удаления новообразований прямой кишки ниже перитонеальной складки — безопасное хирургическое вмешательство, связанное с низким уровнем осложнений [20]. Так, по данным Чернышова С.В. [19], суммирующего опыт выполнения 600 трансанальных эндоскопических операций с ушиванием послеоперационной раны, частота клинически значимых осложнений после ТЭМ составляет 3,6%. Из них наиболее частым было кровотечение — 1,2%, а частота инфекционных осложнений составила 1%.

Несмотря на низкую частоту осложнений при ТЭМ, остается открытым вопрос внедрения в широкую практику данной методики [18]. Не в последнюю очередь это связано с формированием эндоскопического шва в ограниченном пространстве, что является технически сложной манипуляцией. В то же время, единого мнения о необходимости ушивания послеоперационной раны после ТЭМ нет. Одним из преимуществ ведения раны открытым способом является сокращение времени операции [5]. С другой стороны, считается, что ушивание дефекта прямой кишки обеспечивает более надежный гемостаз и заживление первичным натяжением, а также снижает риск развития стеноза прямой кишки [6].

Данный систематический обзор литературы посвящен сравнению результатов лечения пациентов после трансанальной эндомиохирургии с ушиванием

послеоперационной раны прямой кишки или ведением ее открытым способом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор выполнен в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) при помощи поисковых систем Elibrary, Cochrane, PUBMED в электронной базе Medline без ограничения даты публикации. Поиск и отбор статей проводился на основе PICO-модели (Табл. 1) по ключевым словам: «transanal endoscopic microsurgery», «TEMs», «TAMIS», «rectal defect (sutured or open)». В исследование вошли полнотекстовые статьи. Были исключены из поиска следующие публикации: абстракты, обзоры литературы, операции на животных, пилотные исследования без групп сравнения, описание клинических случаев.

После проведения поиска было обнаружено 134 публикации. При первичном анализе были удалены 33 статьи и дубликаты. После отбора и удаления дубликатов общее количество статей соответствовало 101. Далее проведен подробный анализ, при котором было удалено 95 исследований, не соответствующих цели метаанализа. Таким образом, для данного метаанализа было отобрано 6 сравнительных исследований — 3 ретроспективных [6,7,16], одно проспективное [8] и два рандомизированных исследования [5,9] (Рис. 1).

Все авторы в исследованиях, включенных в метаанализ, использовали стандартную методику выполнения трансанальной эндомиохирургической

Таблица 1. PICO-модель отбора статей на анализ
Table 1. PICO model for selecting articles for analysis

Выборка (Population)	Пациенты, которым выполнена трансанальная эндоскопическая микрохирургия
Вмешательство (Intervention)	Ушивание раны
Сравнение (Comparison)	Ведение раны открытым способом
Исходы (Outcomes)	Частота послеоперационных осложнений (кровотечение, присоединение инфекции), длительность операции и послеоперационного койко-дня

Таблица 2. Характеристика включенных в метаанализ исследований
Table 2. Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Автор	Год	Дизайн исследования	Размер раны (ушивание/открытая рана)	Н ушивание/открытая рана	Н кровотечений (ушитая рана/открытая рана)	Н инфекционных осложнений (ушитая рана/открытая рана)	Средняя продолжительность операции (мин) (ушитая рана/открытая рана)	Средний послеоперационный койко-день (ушитая рана/открытая рана)
Ramirez 2002 [5]	2002	РКИ ¹	4,0 (3–6) см/ 4,3 (2,5–10) см $p = \text{н/д}$	21/19	1/1	0/0	93,8 (40–180)/ 77,8 (20–180)	3,8 (2–6)/3,9 (2–7)
Hahnloser 2009–2012 [8]	2015	РКИ ¹	Площадь раны 1218 ± 914 мм ² / 1404 ± 1078 мм ² $p = 0,4$	40/35	1/4	1/0	90 (± 51)/ 62 (± 16)	3,4 (± 1,9)/ 3,4 (± 3,5)
Noura 2004–2015 [6]	2016	Ретроспективное	2,2 ± 0,8 (1,0–3,0) см/ 2,6 ± 1,2 (1,5–3,0) см $p = 0,37$	21/22	5/0	4/2	72,5 (± 51,9)/ 72,6 (± 34,0)	12,6 (± 11,5)/ 9,9 (± 4,9)
Lee 1997–2016 [16]	2018	Ретроспективное	3,4 (1,6) см/ 2,8 (2,0) см $p = 0,04$	215/215	3/10	5/3	88 (± 50)/ 87 (± 46)	1,4 (± 1,9)/2 (± 3,15)
Brown 2012–2013 [9]	2019	РКИ ¹	3,9 ± 0,78 см/ 3,3 ± 0,56 см $p = 0,19$	28/22	2/5	1/0	54 (± 11)/ 49 (± 12)	0,39 (± 0,21)/ 0,32 (0,24)
Altaf 2012–2019 [7]	2021	Ретроспективное	3,5 (1–10) см/ 3,0 (2–6,5) см $p > 0,05$	100/70	2/3	3/2	Нет данных	3 (± НД)/4 (± НД)

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование

операции на прямой кишке, заключающуюся в полной резекции стенки прямой кишки в пределах

здоровых тканей. В зависимости от сформированных групп рана прямой кишки ушивалась или оставалась открытой.

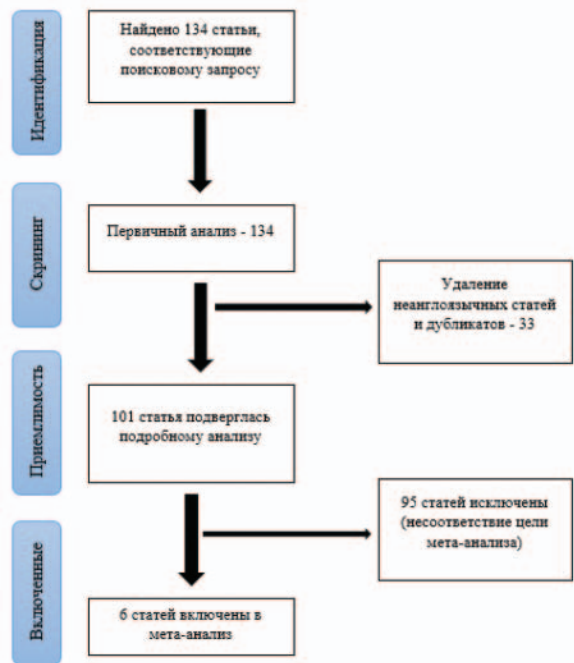


Рисунок 1. Блок-схема процесса отбора исследований для метаанализа
Figure 1. Flowchart of the research selection process for meta-analysis

СТАТИСТИКА

Проведение метаанализа осуществлялось с помощью программы The Review Manager Software (RevMan, version 5.4, Cochrane Collaboration). Суммарное значение дихотомических данных представлено в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и стандартизацией средних. Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенностью считали $I^2 > 50\%$ и $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика отобранных исследований приведена в таблице 2. Всего в систематический обзор литературы было включено 808 пациентов, у 383 (47%) рана прямой кишки велась открытым способом. В рамках анализа велась оценка первичных данных среднего размера дефекта и послеоперационных осложнений: частота кровотечений, инфекционных осложнений, средняя продолжительность операции и среднее время пребывания в стационаре после операции (Табл. 2).

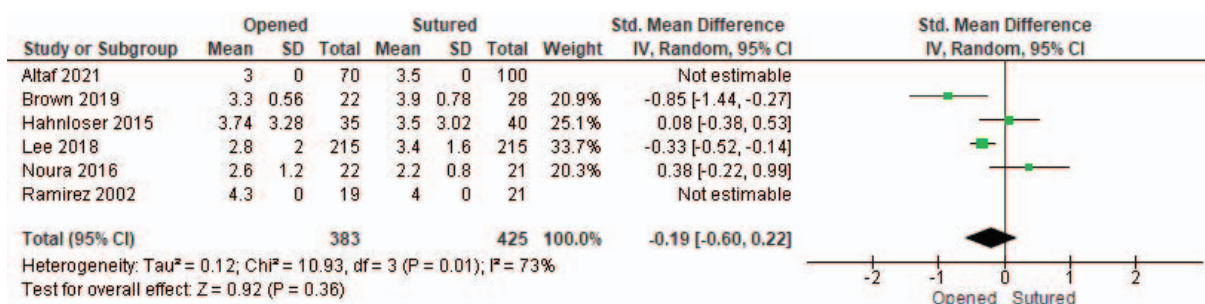


Рисунок 2. Forest plot, демонстрирующий средний размер дефекта в группе с ушиванием раны и ведением раны открытым способом

Figure 2. Forest plot showing the mean lesion size in the group with wound suturing and open wound management

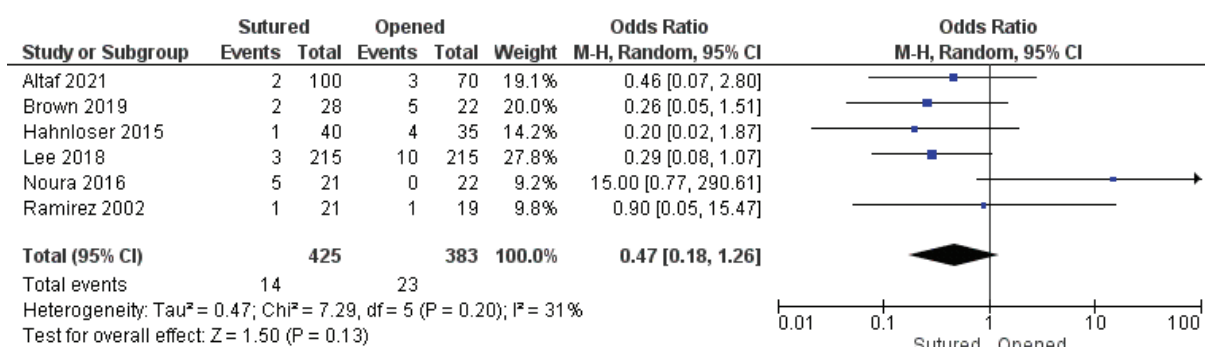


Рисунок 3. Forest plot, демонстрирующий частоту развития кровотоков в группе с ушиванием раны и ведением раны открытым способом

Figure 3. Forest plot showing the rate of bleeding in the group with wound suturing and open wound management

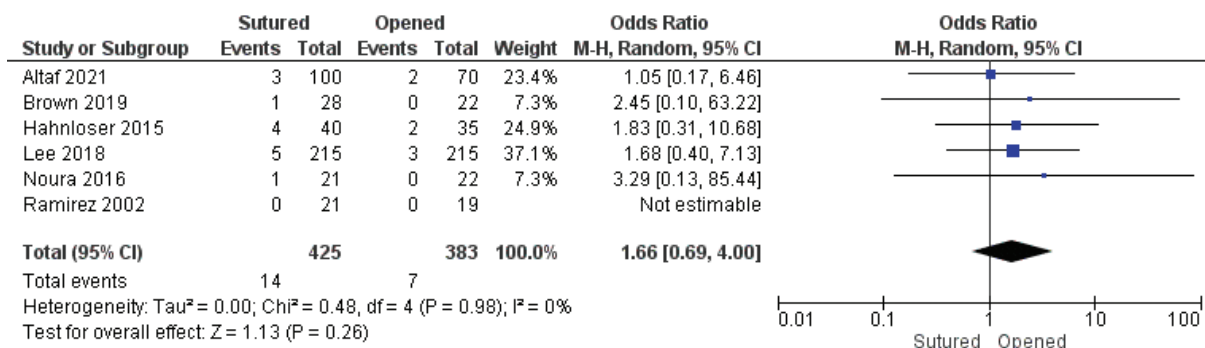


Рисунок 4. Forest plot, демонстрирующий частоту развития инфекционных осложнений в группе с ушиванием раны и ведением раны открытым способом

Figure 4. Forest plot showing the rate of infectious complications in the group with wound suturing and open wound management

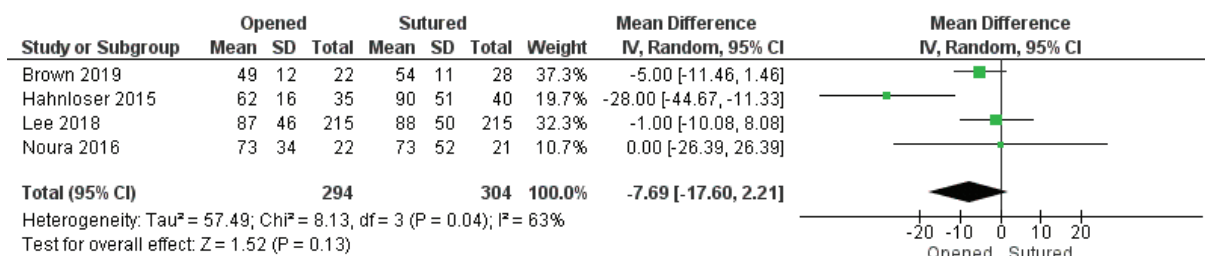


Рисунок 5. Forest plot и funnel plot, демонстрирующие среднюю продолжительность операции (мин) в группе с ушиванием раны и ведением раны открытым способом

Figure 5. Forest plot and funnel plot showing the mean duration of surgery (min) in a group with wound suturing and open wound management

На первом этапе был проведен анализ различий среднего размера дефекта в группах открытого и закрытого ведения раны прямой кишки. Не было выявлено статистически значимой разницы; 95% ДИ $-0,60-0,22$; ($p = 0,36$) при $I^2 = 73\%$ (Рис. 2).

Частота послеоперационных кровотечений в группе, где рана велась открытым способом, составила 6% (23/383) против 3,3% (14/425) в группе с ушиванием раны (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,18–1,26) (Рис. 3). При этом получена низкая гетерогенность исследований ($I^2 = 31\%$), что указывает на их однородность. Таким образом, метаанализ данных показал, что ушивание раны после ТЭМ приводит к снижению частоты послеоперационных кровотечений в два раза, однако, данные различия статистически не достоверны ($p = 0,13$).

Общая частота инфекционных осложнений после трансанальной эндомиохирургии составила 3,3% (14/425) в группе с ушитой раной против 1,8% (7/383) с открытым ведением раны (ОШ 1,66; 95% ДИ 0,69–4,00 (Рис. 4). Собранные данные также имели низкую гетерогенность ($I^2 = 0$). Ушивание послеоперационной раны не привело к статистически достоверному снижению частоты инфекционных осложнений ($p = 0,26$).

Анализ средней продолжительности операции в 2 группах показал, что при ушивании послеоперационной раны время операции увеличивается, в среднем, на 7–8 минут; 95% ДИ $-2,21-17,6$; ($p = 0,13$) при $I^2 = 63\%$ (Рис. 5).

При оценке средней продолжительности послеоперационного пребывания в стационаре пациенты в группе ушивания раны, в среднем, находились дольше на 12 часов, однако полученные различия статистически не достоверны ($-0,47$; 95% ДИ $-1,01-0,06$; $p = 0,08$) при $I^2 = 5\%$ (Рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансанальная эндомиохирургия является минимально инвазивным и безопасным методом лечения с летальностью, стремящейся к 0 [13]. Настоящий метаанализ объединяет результаты сравнительных исследований пациентов, перенесших полностенное удаление новообразований прямой кишки при помощи трансанальной эндомиохирургии, когда рана прямой кишки была либо ушита, либо оставлена открытой. Вопрос о необходимости ушивания послеоперационной раны прямой кишки в настоящее время остается открытым и, зачастую, зависит от предпочтений хирурга. Решение в пользу закрытого ведения раны требует наличия у хирурга навыка наложения эндоскопического шва в ограниченном пространстве внутри просвета прямой кишки, что приводит к увеличению длительности операции. Так, по данным проспективного рандомизированного исследования Hahnloser [8], ушивание послеоперационной раны после трансанальной эндомиохирургии увеличивает длительность операции на 30 мин. (62 ± 16 vs. 90 ± 51 мин.). В других исследованиях среднее время операции в обеих группах существенно не различалось. Полученная разница может быть объяснена тем, что данные Hahnloser получены из трех центров, где отсутствовала единая методика подготовки кишки к операции, использовались разные устройства для резекции кишки, а средний размер послеоперационной раны составлял 3,6 см в диаметре. А при анализе продолжительности получен высокий уровень гетерогенности ($I^2 = 63\%$). В целом, к результатам метаанализа следует относиться с осторожностью, поскольку размеры сформированных дефектов в исследованиях были относительно небольшими — в среднем, 3,0–4,0 см, что может быть объяснением отсутствия статистически значимых различий.

Считается, что закрытие дефекта кишечной стенки снижает риски послеоперационного кровотечения. В ранее опубликованном систематическом обзоре Khan et al. [11] частота кровотечения составляет

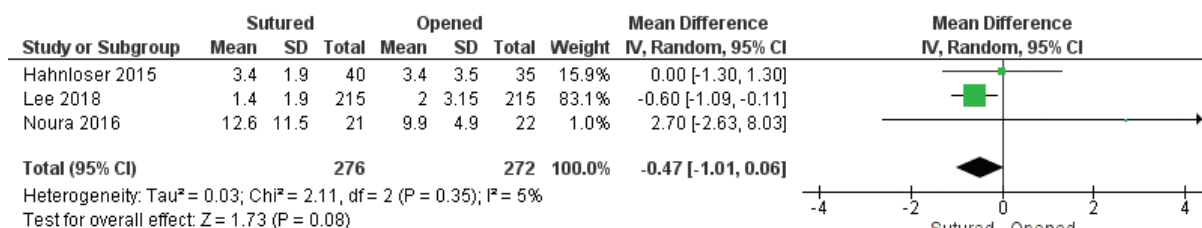


Рисунок 6. Forest plot, демонстрирующий среднее количество дней послеоперационного пребывания в стационаре в группе с ушиванием раны и ведением раны открытым способом

Figure 6. Forest plot showing the mean number of days of postoperative hospital stay in the groups with wound suturing and open wound management

2,12% в группе с ушитой раной кишки против 6,99% — в группе с открытой раной (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,10–0,68; $p = 0,006$). В систематическом обзоре Menahem et al. [12] ушивание раны не снижает частоту кровотечения — 5,6% против 7,7% (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,29–1,77; $p = 0,63$). В нашем метаанализе также не отмечено достоверных различий в частоте послеоперационных кровотечений в группах с ушиванием раны и без него — 3,3% против 6,0% (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,18–1,26; $p = 0,13$), однако, нужно отметить, что частота послеоперационных кровотечений в открытой группе все же почти в 2 раза выше.

С другой стороны, ушивание раны может привести к меньшей частоте возникновения местных инфекционных осложнений. Однако, по данным Khan et al. [11], частота инфекционных осложнений составляет 3,53% при ушивании раны и 1,84%, если рану не ушивать (ОШ 1,81; 95% ДИ 0,63–5,20; $p = 0,27$). Напротив, в метаанализе Menahem et al. [12] частота инфекционных осложнений при ушивании раны была 3,1%, при ведении раны прямой кишки открытым способом — 4,9% (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,23–1,62; $p = 0,33$). В нашем метаанализе частота возникновения инфекционных осложнений составила 3,29% в группе с ушитой раной против 1,8% в группе с открытым ведением раны (ОШ 1,66; 95% ДИ 0,69–4,00; $p = 0,26$). Таким образом, ушивание послеоперационной раны не приводит к значимому уменьшению частоты инфекционных осложнений. В ряде исследований отмечается более высокая частота инфекции в ране при ушивании. Данный аспект может свидетельствовать о том, что формирование внутрипросветного шва приводит к плохому дренированию послеоперационной раны, что способствует формированию локального инфекционного процесса. Также следует отметить, что в приведенных исследованиях не изучался вопрос состоятельности внутрипросветного шва, возможно, отсутствие различий между группами может быть связано с несостоятельностью шва, что приводило к диастазу краев раны и схожим непосредственным результатам лечения пациентов.

Сравнение среднего послеоперационного койко-дня также не выявило различий между группами: разница составила всего лишь 12 часов. Особняком стоит исследование Noura [6], в котором пациенты открытой группы находились, в среднем, в стационаре меньше на 2,5 дня, однако, следует отметить, что длительность госпитализации после миниинвазивной операции в данном исследовании составила более 10 дней, что, видимо, обусловлено политикой клиники. В двух других исследованиях средняя продолжительность нахождения в стационаре составила 2–3 дня и достоверные различия между группами отмечены лишь в исследовании Lee [16], где пациенты при отказе от

ушивания раны находились в стационаре на полдня меньше.

Систематический обзор в русскоязычной литературе — сравнение результатов ведения ран прямой кишки открытым или закрытым способом после трансанальной эндомиохирургии — первый в своем роде. Достоинством этой работы является то, что она является третьим метаанализом в мире по данной теме с наибольшим количеством включенных пациентов.

К ограничениям метаанализа можно отнести ретроспективный характер большинства включенных исследований, гетерогенность исследований по некоторым параметрам. Таким образом, проведение новых рандомизированных исследований позволило бы оценить преимущества и недостатки ведения ран прямой кишки открытым или закрытым способом после трансанальной хирургии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ушивание раны после ТЕМ увеличивает продолжительность операции и не приводит к статистически достоверному снижению как частоты послеоперационных кровотечений, так и инфекционных осложнений.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Чернышов С.В.

Сбор и обработка материала: Синицын Р.К.

Написание текста: Алексеев М.В., Синицын Р.К., Рыбаков Е.Г.

Редактирование: Рыбаков Е.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Michael V. Alekseev, Eugeny G. Rybakov, Stanislav V. Chernyshov

Collection and processing of the material: Roman K. Sinitsyn

Writing of the text: Michael V. Alekseev, Roman K. Sinitsyn, Eugeny G. Rybakov

Editing: Eugeny G. Rybakov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Рыбаков Евгений Геннадиевич — д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-3919-9067

Чернышов Станислав Викторович — д.м.н., заведующий отделением малоинвазивной онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-6212-9454

Алексеев Михаил Владимирович — д.м.н., заведующий отделом онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-3399-0608

Синицын Роман Константинович — аспирант ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Roman K. Sinitsyn

Michael V. Alekseev — 0000-0002-3399-0608

Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454

Eugeny G. Rybakov — 0000-0002-3919-9067

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Buess G, Hutterer F, Theiss J, et al. A system for a transanal endoscopic rectum operation. *Chirurg*. 1984;55:677–80. PMID: 6510078
2. Heidary B, Phang T, Raval M, et al. Transanal endoscopic microsurgery: a review. *Can J Surg*. 2014;57:127–38. PMID: 24666451 PMCID: PMC3968206 doi: 10.1503/cjs.022412
3. Helewa RM, Rajae AN, Raiche I, et al. The implementation of a transanal endoscopic microsurgery programme: initial experience with surgical performance. *Colorectal Dis*. 2016;18:1057–62. PMID: 26990716 doi: 10.1111/codi.13333
4. Brown CJ, Raval MJ. Advances in minimally invasive surgery in the treatment of colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Jan;8(1):111–23. doi: 10.1586/14737140.8.1.111 PMID: 18095888.
5. Ramirez JM, Aguilera V, Arribas D, et al. Transanal full-thickness excision of rectal tumours: should the defect be sutured? A randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2002 Jan;4(1):51–55. doi: 10.1046/j.1463-1318.2002.00293.x PMID: 12780656.
6. Noura S, Ohue M, Miyoshi N, et al. Significance of defect closure following transanal local full-thickness excision of rectal malignant tumors. *Mol Clin Oncol*. 2016 Oct;5(4):449–454. doi: 10.3892/mco.2016.979 Epub 2016 Aug 4. PMID: 27699041; PMCID: PMC5038448.
7. Altaf K, Slawik S, Sochorova D, et al. Merseyside Early Rectal Cancer Network. Long-term outcomes of open versus closed rectal defect after transanal endoscopic microscopic surgery. *Colorectal Dis*. 2021 Nov;23(11):2904–2910. doi: 10.1111/codi.15830 Epub 2021 Aug 14. PMID: 34288314.
8. Hahnloser D, Cantero R, Salgado G, et al. Transanal minimal invasive surgery for rectal lesions: should the defect be closed? *Colorectal Dis*. 2015 May;17(5):397–402. doi: 10.1111/codi.12866 PMID: 25512176.
9. Brown CJ, Hochman D, Raval MJ, et al. A multi-centre randomized controlled trial of open vs closed management of the rectal defect after transanal endoscopic microsurgery. *Colorectal Dis*. 2019 Sep;21(9):1025–1031. doi: 10.1111/codi.14689 Epub 2019 Jun 11. PMID: 31081281.
10. Ramkumar J, Letarte F, Karimuddin AA, et al. Assessing the safety and outcomes of repeat transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc*. 2019 Jun;33(6):1976–1980. doi: 10.1007/s00464-018-6501-9 Epub 2019 Feb 11. PMID: 30746573.
11. Khan K, Hunter IA, Manzoort T. Should the rectal defect be sutured following TEMS/TAMIS carried out for neoplastic rectal lesions? A meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Nov;102(9):647–653. doi: 10.1308/rcsann.2020.0135 Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538129; PMCID: PMC7591598.
12. Menahem B, Alves A, Morello R, et al. Should the rectal defect be closed following transanal local excision of rectal tumors? A systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2017 Dec;21(12):929–936. doi: 10.1007/s10151-017-1714-9 Epub 2017 Nov 13. PMID: 29134387.
13. Coco C, Rizzo G, Mattana C, et al. Transanal endoscopic microsurgery after neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced extraperitoneal rectal cancer: short-term morbidity and functional outcome. *Surg Endosc*. 2013 Aug;27(8):2860–7. doi: 10.1007/s00464-013-2842-6 Epub 2013 Feb 13. PMID: 23404153.
14. Kumar AS, Coralic J, Kelleher DC, et al. Complications of transanal endoscopic microsurgery are rare and minor: a single institution's analysis and comparison to existing data. *Dis Colon Rectum*. 2013 Mar;56(3):295–300. doi: 10.1097/DCR.0b013e31827163f7 PMID: 23392142.
15. Marques CF, Nahas CS, Ribeiro U Jr, et al. Postoperative complications in the treatment of rectal neoplasia by transanal endoscopic microsurgery: a prospective study of risk factors and time course. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Apr;31(4):833–41. doi: 10.1007/s00384-016-2527-4 Epub 2016 Feb 9. PMID: 26861635.
16. Lee L, Althoff A, Edwards K, et al. Outcomes of Closed Versus Open Defects After Local Excision of Rectal Neoplasms: A Multi-institutional Matched Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2018 Feb;61(2):172–178. doi: 10.1097/DCR.0000000000000962 PMID: 29337771.
17. Brown CJ, Gentles JQ, Phang TP, et al. Transanal endoscopic microsurgery as day surgery — a single-centre experience with 500 patients. *Colorectal Dis*. 2018 Oct;20(10):0310–0315. doi: 10.1111/codi.14337 Epub 2018 Aug 24. PMID: 29992737.
18. Araujo RO, Valadão M, Borges D, et al. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Nov;41(11):1456–63. doi: 10.1016/j.ejso.2015.08.156 Epub 2015 Aug 29. PMID: 26362228.
19. 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):20–40. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-3-20-40 / 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
20. Rushfeldt CF, Nordbø M, Steigen SE, et al. Endoscopic full-thickness dissection (EFTD) in the rectum: a case series. *Tech Coloproctol*. 2022 Mar;26(3):187–193. doi: 10.1007/s10151-021-02558-w Epub 2021 Dec 28. PMID: 34964075; PMCID: PMC8857165.

Уважаемые читатели!

Архив журнала «Колопроктология» за 2002–2024 гг.
находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах:

- ♦ www.ruproctology.com
- ♦ Общероссийской общественной организации
«Ассоциация колопроктологов России» — <https://akr-online.ru/>
- ♦ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России —
<https://www.gnck.ru/>
- ♦ Научной электронной библиотеки — <https://www.elibrary.ru/>

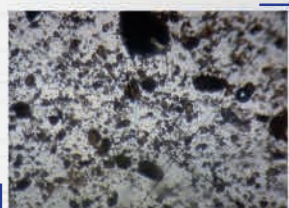
ДЕТРАЛЕКС®

— удобная форма лечения геморроя

ДЕТРАЛЕКС® — микронизированная очищенная флавоноидная фракция¹



Детралекс®³



Диосмин 600³



Дженерик МОФФ³



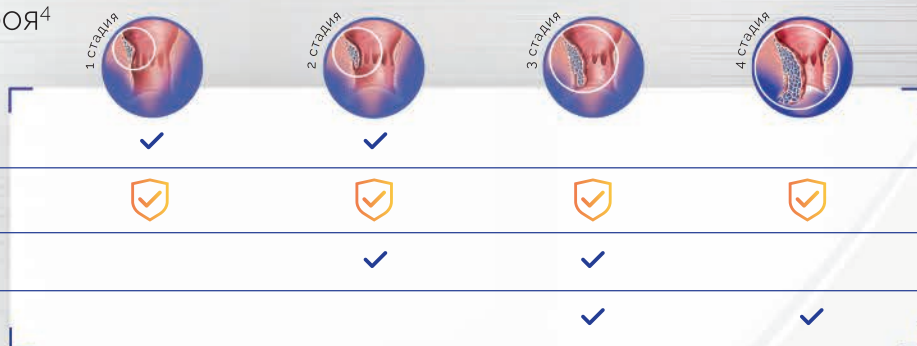
ДЕТРАЛЕКС® — рекомендован в схемах комплексной терапии на всех стадиях геморроя⁴

Диета и изменение образа жизни

ДЕТРАЛЕКС®

Нехирургические амбулаторные процедуры

Оперативное лечение



7 ДНЕЙ
купирование
острого приступа¹

3 таблетки 4 дня 2 таблетки 3 дня
1 2 3 4 дни 5 6 7

2 МЕСЯЦА
предотвращение
рецидивов²

1 таблетка/саше 1 раз/день



¹ Общая характеристика лекарственного препарата. Детралекс. РУ ЛП-№(000880)-(PF-RU), ЛП-№(000102)-(PF-RU).

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., Lohsirirwat 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.** Фармако-логические свойства. Детралекс® обладает веноотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный 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