



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

К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

рецензируемый научно-практический
медицинский журнал

Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

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

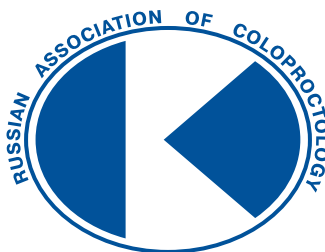
Подписано в печать 13.02.2024

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)

Карпучин 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 **Author ID:** 480259
ORCID: 0000-0002-8480-9362 **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 **Author ID:** 265142
ORCID: 0000-0001-9294-5447 **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 **Author ID:** 676063
SCOPUS: ID 6602247157

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)

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 **Author ID:** 480259
ORCID: 0000-0002-8480-9362 **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 **Author ID:** 265142
ORCID: 0000-0001-9294-5447 **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 **Author ID:** 676063
SCOPUS: ID 6602247157

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., Ликуты 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. Orehov, 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>



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 THL 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>

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

Received — 01.12.2023

Revised — 19.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

INTRODUCTION

Combined treatment is the standard for patients with middle and low rectal cancer stage II–III with a compromised lateral resection margin [1]. The use of this approach reduced the incidence of local recurrences down to 3–5%; however, it did not lead to an increase in overall survival. The leading cause of death in this category of patients is not locoregional recurrence, but distant metastases [2,3]. The systemic chemotherapy in an

adjuvant mode in this cohort increases survival. However, its effectiveness is less than in patients with colon cancer. The need for chemoradiotherapy in neoadjuvant mode in patients with rectal cancer affects the tolerability and compliance of adjuvant chemotherapy; and therefore, no more than 70% of patients receive the planned systemic treatment [4,5]. The consolidating or induction chemotherapy in addition to standard CRT in the mode of total neoadjuvant therapy (TNT) is promising. According to the literature, this approach is not only accompanied by better tolerability, but

also increases the chance of obtaining a complete pathomorphological response, which is a favorable prognostic sign in relation to the overall survival [6,7]. Another advantage of TNT is an increase of complete clinical regression rate and possibility of the 'watch-and-wait' approach.

This article is devoted to the results of a randomized trial aimed at analyzing the effectiveness of total neoadjuvant therapy in the treatment of patients with rectal cancer.

PATIENTS AND METHODS

In the period from October 2020 to June 2023, a prospective, single-center, randomized study. The hypothesis of the study is the combination of prolonged chemoradiotherapy with a course of consolidating chemotherapy in the mode of total neoadjuvant therapy increases the rate of complete rectal tumor responses, compared with standard prolonged CRT.

Inclusion criteria:

- signed voluntary informed consent to participate in the study;
- histologically confirmed adenocarcinoma of the middle (cT2-T4N1-2M0) and low rectal cancer (cT2-4N0-2M0);
- ECOG0 scale is 2 points.

Exclusion criteria:

- age under 18 and over 75 years old;
- recurrence of rectal cancer;
- the presence of a synchronous primary multiple tumor of a different sites;
- previous radiation therapy for pelvic organs;
- pregnancy;
- lactation;
- the presence of distant metastases;
- the presence of concomitant diseases in the decompensation stage.

The primary point of the study is the incidence of complete tumor responses (clinical and pathomorphological).

Secondary points of the study are the incidence and structure of intra- and postoperative complications according to the Clavien-Dindo

classification, the morbidity rate of radiation therapy as per the RTOG scale and chemotherapy as per the NCI-CTC toxicity scale, the rate of R0 resections. The estimated sample size with a study power of 80% and 0.5% CI was 146 patients in each group.

Complaints and history of the disease were collected at the outpatient stage. The diagnosis was established on the basis of clinical, laboratory and instrumental data, which included proctoscopy and colonoscopy with biopsy. Magnetic resonance imaging (MRI) was used to stage rectal cancer, as well as to study the effect of neoadjuvant therapy using the mrTRG scale [8]. To diagnose distant metastases, multi-spiral computed tomography (CT) of the chest and abdomen with intravenous contrast and/or MRI of the abdominal cavity with intravenous contrast were used.

After receiving voluntary informed consent, each patient who met the inclusion criteria was assigned an individual randomization number using the random number sequence generator of the Internet resource 'www.случайное-число.рф'. According to the assigned individual number, the patients were divided into 2 groups:

- 1) the CRT group is a standard prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy of total focal dose (TFD) 50–54 Gy with capecitabine 825 mg/m² twice a day *per os* on the days of radiation therapy;
- 2)– TNT group — a prolonged course of radiation therapy TFD 50–54Gy with capecitabine 825 mg/m² twice a day *per os* on the days of radiation therapy and 3 consolidating courses of chemotherapy according to the XELOX scheme in the waiting period after the end of radiation.

Radiation therapy (RT) was performed in the mode of standard fractionation, using the technology of intensive modulated radiation therapy (IMRT), a single dose (SD) of 2 Gy, a total dose (TD) of 50–54Gy.

The RTOG scale [9] was used to evaluate radiation reactions. The NCI-CTC v5.0 scale was used to assess toxic reactions [10].

At the end of neoadjuvant treatment, 7–12 weeks after completion of radiation therapy, a control checkup was performed (MRI of the pelvis, CT of the chest and abdominal organs with intravenous contrast).

In the presence of signs of a complete response (complete regression — mrTRG1 according to pelvic MRI), the checkup was supplemented with endorectal ultrasound, proctoscopy and/or video colonoscopy.

Patients with a complete clinical tumor response were informed about the possibility of an alternative approach within the framework of the ‘watch-and-wait’ strategy, which includes mandatory checkup every 3 months during the first two years of follow-up. In patients without a confirmed complete clinical response, surgery was performed in the volume of partial or total mesorectumectomy or abdominal-perineal excision of the rectum [11]. The quality of TME was evaluated in accordance with the Quirke P. scale [12]. Cancer staging was carried out according to the classification of TNM of the 8th edition [13]. Therapeutic pathomorphosis was assessed by the Ryan scale [14].

The severity of postoperative complications was assessed by Clavien-Dindo scale [15]. When detecting the colorectal anastomotic leakage, the latter was evaluated in accordance with the classifications of the International Research Group on Rectal Cancer (A, B or C degree) [16]. Follow-up was recommended to all patients after surgery [1].

STATISTICAL ANALYSIS

The patient data was entered into the Microsoft ACCESS 2019 for Windows spreadsheet. Continuous variables with an abnormal distribution of variation series were described using medians and quartiles (Q1, Q3). To analyze the dichotomous variables, the Fisher exact test or the variance analysis based on the χ^2 test were used. Continuous data was evaluated using the Wilcoxon test when comparing the two groups. The results were considered statistically significant at

$p < 0.05$. Statistical analysis was performed using the R studio software (version 3.6.1; R studio, Boston, Massachusetts).

RESULTS

In the period from October 2020 to October 2022, 183 patients were included in the study: 91 in the TNT group and 92 in the CRT group. Thirty-one patients were excluded from the TNT group: 10 due to a violation of the protocol (refusal of consolidating chemotherapy, a short course of RT TFD 25 Gy instead of a prolonged course of CRT TFD 50–54 Gy). One patient was excluded due to death from coronavirus infection at the prehospital stage. One patient was diagnosed with synchronous adenocarcinoma of the sigmoid colon. Another 19 patients did not show up for a follow-up control after neoadjuvant therapy. In the CRT group, 21 patients were excluded: 9 due to protocol violations, one patient was diagnosed with a synchronous neuroendocrine rectal tumor, and one patient was diagnosed with cancer on the background of ulcerative colitis. Ten patients did not show up for a follow-up control after neoadjuvant treatment. In total, 52 (28%) patients were excluded from the study. Such a large number of patients who dropped out of the study are largely due to the COVID-19 pandemic in 2020–2022. A significant number of patients suffered from coronavirus pneumonia, which influenced the refusal of consolidating chemotherapy. Logistics was significantly hampered. Another circumstance was the implementation of a short course of RT, which does not require long-term hospital stay, instead of a prolonged course of CRT.

Thus, the analysis included 60 patients who underwent TNT and 71 patients who received a standard course of prolonged CRT (Fig. 1).

Comparison of Groups According to the Main Characteristics of Patients

The groups are completely comparable in terms of the main clinical parameters and characteristics of the tumor (Table 1).

Compliance and Tolerability of Neoadjuvant Therapy

The complete course of neoadjuvant therapy in the TNT group was done by 51/60 (85%) patients versus 70/71 (99%) patients in the CRT group, the differences being statistically significant ($p = 0.006$). In one patient of the control group, CRT was interrupted due to the severe radiation reaction (RTOG 4) — radiation enterocolitis. The overall rate of radiation complications in the groups did not differ significantly and was observed in 35/60 (58%) patients in the TNT group versus 50/71 (70%) patients in the CRT group ($p = 0.2$). The vast majority of 51/60 (85%) patients in the TNT group completed all 3 courses of consolidating chemotherapy, 7 (12%) patients completed 2 courses of chemotherapy and 2 (3%) patients completed only one course. In only one case, chemotherapy was discontinued due to toxic reactions. In the other cases, the reason was non-compliance with the study protocol. The overall rate of chemotherapy complications was 26/60 (43%) cases in the TNT group versus 12/71 (17%) cases in the CRT group, the differences were significant ($p = 0.003$) due to mild toxic reactions by the NCI-CTC v5.0 scale.

Severe toxic reactions of 3–4 degrees occurred only in the TNT group in two patients (3%) due to hematological toxicity. There were no significant differences in the incidence of diarrhea, nausea, and peripheral polyneuropathy (Table 2).

The Effectiveness of Neoadjuvant Therapy

In total, there were five cases of progression during neoadjuvant treatment. In the TNT group, in 1/60 (2%) patient with low rectal cancer at the end of TNT, there was a complete regression of the primary tumor; however, CT revealed multiple bilobar metastatic lung lesion. In the CRT group, progression was detected in 4/71 (6%) cases. In one patient with locally advanced low rectal cancer after CRT, MRI scan detected metastasis in the S7 liver up to 1.5 cm in diameter. After completion of CRT, a control CT scan of the chest detected metastasis in S6 of the left lung up to 0.6 cm in diameter; therefore, the patient underwent multistage treatment. Solitary metastases were detected intraoperatively in two patients. In both cases, simultaneous surgery with atypical resection of liver segments was performed. Thus,

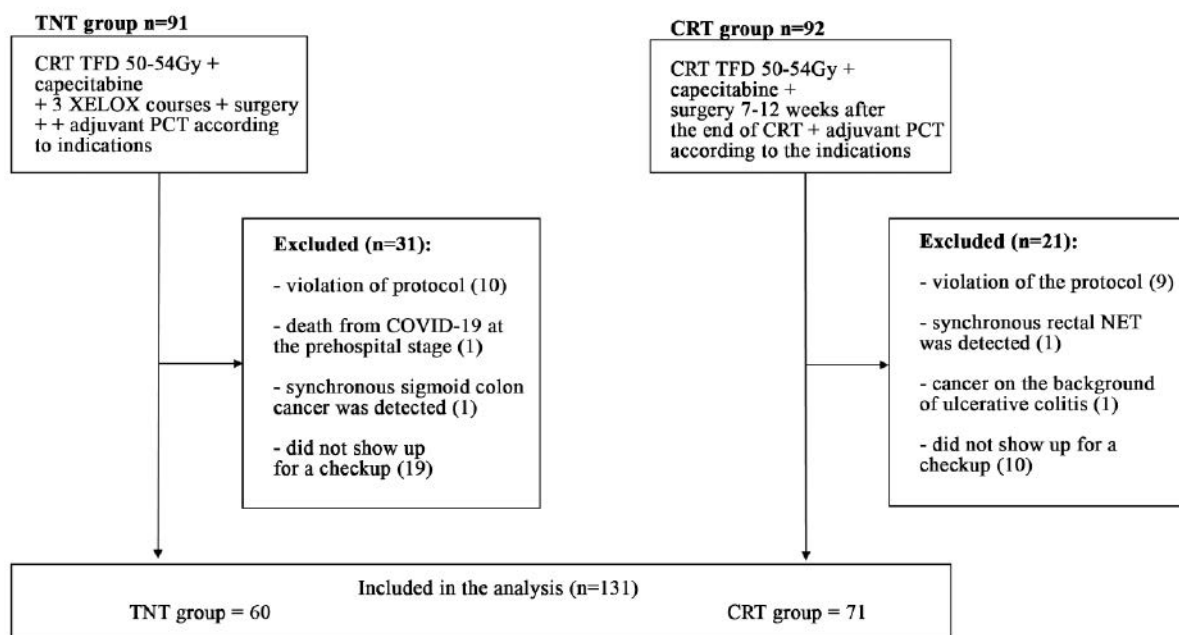


Figure 1. Block diagram of the study

Table 1. Characteristics of patients

Parameter	TNT Group N = 60 (46%)	CRT Group N = 71 (54%)	P
Age, Me (Q1, Q3)	64 (52, 68)	64 (57, 71)	0.3
Gender <i>n</i> (%)			0.5
Female	25 (42%)	25 (35%)	
Male	35 (58%)	46 (65%)	
BMI, Me(Q1, Q3)	26 (23, 27)	26 (23, 28)	0.8
ASA, <i>n</i> (%)			0.6
ASAI	7 (16%)	6 (10%)	
ASAI	32 (73%)	39 (66%)	
ASAI	5 (11%)	13 (22%)	
ASA IV	0 (0%)	1 (2%)	
Unknown	16	12	
Abdominal surgery in the anamnesis, <i>n</i> (%)	4 (7%)	10 (14%)	0.3
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	6 (10%)	6 (9%)	0.76
Level of cancer markers, Me (Q1, Q3)			0.9
CEA, ng/ml	4.4 (2.4, 4.9)	3.2 (2.5, 5.4)	0.8
Unknown	33	44	
CEA 19-9, Units/ml	4 (0, 16)	6 (1, 7)	
Unknown	33	44	
cT stage, <i>n</i> (%)			0.3
cT2	18 (30%)	15 (21%)	
cT3	27 (45%)	35 (49%)	
cT4	15 (25%)	21 (30%)	
cN stage, <i>n</i> (%)			0.2
cN0	24 (40%)	19 (27%)	
cN1	17 (28%)	25 (35%)	
cN2	19 (32%)	27 (38%)	
cTNM, <i>n</i> (%)			0.3
I	12 (20%)	9 (12%)	
II	12 (20%)	10 (15%)	
III	32 (60%)	52 (73%)	
Tumor differentiation, <i>n</i> (%)			0.8
G1	14 (23%)	16 (22%)	
G2	39 (65%)	48 (68%)	
G3	5 (8%)	5 (7%)	
G4	2 (4%)	2 (3%)	
CRM + as per MRI data, <i>n</i> (%)	25 (42%)	38 (54%)	0.2
Tumor height from the anal edge (mm), Me(Q1, Q3)	51 (28, 62)	54 (37, 65)	0.3
Tumor length (mm), Me (Q1, Q3)	46 (39, 61)	48 (40, 56)	0.9

progression in the TNT group was noted in 1/60 (1%) case compared to 4/71 (6%) cases in the CRT group ($p = 0.4$).

After neoadjuvant treatment and follow-up control, 18 out of 60 (30%) patients from the TNT group and 8 (11%) out of 71 from the CRT group showed complete clinical regression of the tumor. Therefore, these patients refused surgical treatment in favor of 'watch-and-wait' approach ($p = 0.006$). The remaining 41 (68%) out of 60 patients from the TNT group and 63 (89%) out of 71 from the CRT group underwent surgery (Fig. 2, 3).

The Results of Treatment by 'Watch&Wait' Approach

According to the control checkup, complete regression of the tumor developed in 18/60 (30%) patients who received TNT and in 8/71 (11%) patients who received standard CRT. After signing the informed consent, those patients refused surgical treatment in favor of follow-up as part of the 'watch&wait' strategy. The median (Q1, Q3) follow-up time was 24 (14; 28) months. Continued growth was suspected in 4/18 (22%) patients in the TNT group in 6 ($n = 1$), 12 ($n = 2$) and 18 ($n = 1$) months and in 3/8 (37%) patients from the CRT

Table 2. Compliance and tolerability of neoadjuvant therapy

Features of neoadjuvant treatment	TNT Group N = 60	CRT Group N = 71	P
Complete course of neoadjuvant treatment	51/60 (85%)	70/71 (99%)	0.006
Interruption of radiation therapy	–	1/71 (1%)	1
Total rate of radiation toxicity by RTOG scale, n (%)			0.2
Grade 1–2	35/60 (58%)	49/71 (69%)	
Grade 3–4	–	1/71 (1%)	
Total rate of toxic reactions by NCI-CTC scale, n (%)			0.002
Grade 1–2	24/60 (40%)	12/71 (17%)	
Grade 3–4	2/60 (3%)	–	
Hematological toxicity, n (%)			0.01
Grade 1–2	6/60 (10%)	1/71 (1%)	
Grade 3–4	2/60 (3%)	–	
Diarrhea, n (%)			0.2
Grade 1–2	14/60 (23%)	10/71 (14%)	
Peripheral poly neuropathy, n (%)			0.4
Grade 1–2	5/60 (8%)	10/71 (14%)	
Nausea, n (%)			0.1
Grade 1–2	5/60 (8%)	1/71 (1%)	

group in 6 ($n = 1$) and 12 ($n = 2$) months after the end of neoadjuvant treatment, in connection with which surgery was performed. Pathomorphology of removed specimens, three patients after TNT and three after CRT showed signs of a residual tumor: ypT2N0cM0 ($n = 2$) and ypT3N0cM0 (after TNT), ypT2N0cM0 ($n = 2$) and ypT3N0cM0 (after CRT). In one case after TNT, according to pathomorphology, a complete tumor response was revealed — ypT0N0cM0. All remaining patients with a complete clinical response remain under control.

The median (Q1,Q3) follow-up time is 24 (14; 28) months.

Surgical Results

Surgery was performed in 41 patients in the TNT group and in 63 patients in the CRT group. Within the framework of the 'watch&wait' approach, surgery was performed in 4 more patients in the TNT group and in 3 patients in the CRT group. Thus, in the TNT group, surgery was done in 45 (75%) of 60 patients and in 66 (93%) of 71 patients in the CRT

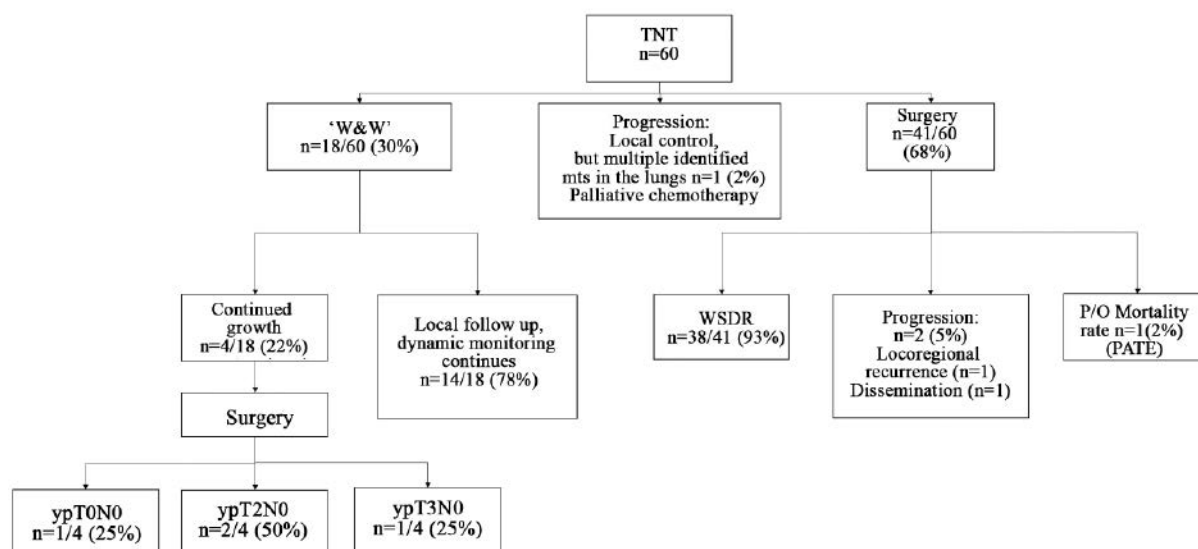
**Figure 2.** Flowchart of the results of neoadjuvant treatment of patients in the TNT group: BPVZ — without signs of a return of the disease

Table 3. Comparison of data on the immediate results of surgeries

Parameter	TNT Group N = 45	CRT Group N = 66	P
Operation time (min), Me (Q1, Q3)	180 (148, 195)	180 (156, 208)	0.56
Blood Loss (ml), Me (Q1, Q3)	65 (30, 100)	60 (30, 100)	0.8
Access, n (%)			0.3
laparoscopic	33 (73%)	39 (59%)	
open	12 (27%)	27 (41%)	
Surgery Types, n (%)			0.3
*APE	11 (24%)	22 (35%)	
**AAR	10 (22%)	12 (19%)	
LAR	20 (45%)	31 (44%)	
AR	4 (9%)	0 (0%)	
Exenteration	0 (0%)	1 (2%)	
Sphincter-preserving resections, n (%)	34 (75%)	43 (65%)	0.4

Note: * — APE-abdominal-intermediate extirpation; ** — AAR-abdominal-anal resection

group. The groups were comparable in operation time, intraoperative blood loss, and type of surgical access (Table 3).

In one patient in the TNT group, the postoperative period was complicated by the pulmonary embolism, which led to the death of the patient. The mortality rate was 2% in the TNT group. Postoperative complications were noted in 33% of patients in the TNT group and in 27% in the CRT group ($p = 0.6$).

The third degree as per the Clavien-Dindo scale occurred in three patients from the TNT group, in two cases the cause of re-operation was

perforation of the small bowel, in the other — bleeding. The B degree (anastomotic leakage) developed in two patients (9%) in the TNT group and in one (3%) patient in the CRT group. The median (Q1, Q3) postoperative day in the TNT group was 9 (6, 11) hospital-stay days and 9 (7, 12) days in the CRT group ($p = 0.6$) (Table 4).

The Results of Pathomorphology

The rate of a complete pathomorphological response according to the Ryan scale in the TNT group was 20% (9/45) compared with 8% (5/62) in the CRT group ($p = 0.06$). The rate of R0 resections

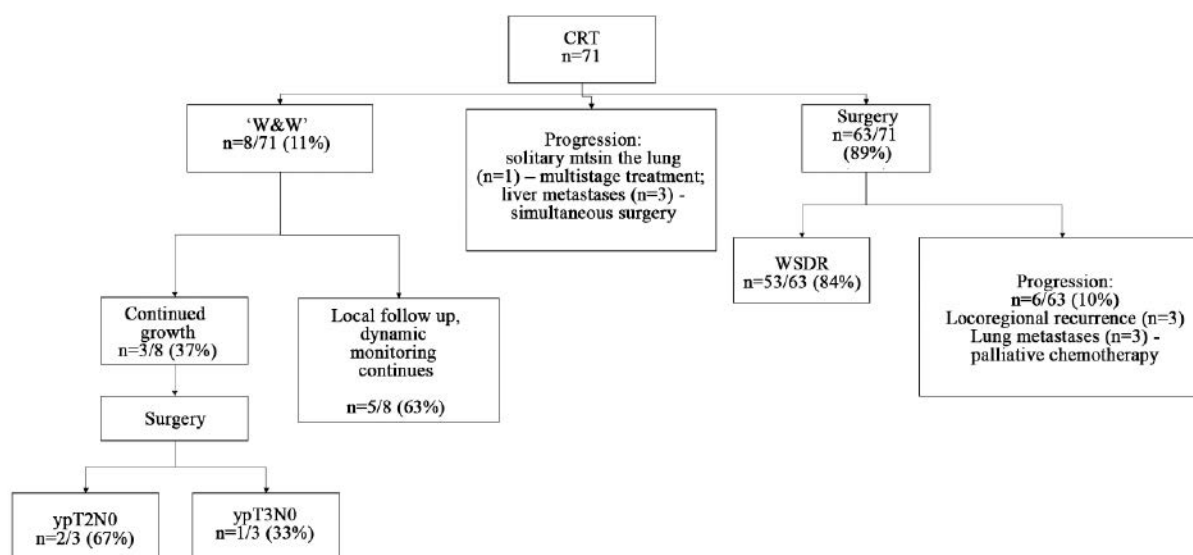
**Figure 3.** Flowchart of the results of neo-adjuvant treatment of patients in the CRT group: BPVZ — without signs of a return of the disease

Table 4. Rate and structure of postoperative complications

Parameter	Degree of severity (Clavien-Dindo)	TNT Group N = 45	CRT Group N = 66	P
Wound infection, <i>n</i> (%)	I	1 (2%)	1 (2%)	0.9
Bladder atony, <i>n</i> (%)	I	3 (7%)	6 (9%)	0.5
paresis of the gastrointestinal tract, <i>n</i> (%)	II	5 (11%)	9 (14%)	0.8
Anastomotic leakage, <i>n</i> (%)	II	2/23 (9%)	1/30 (3%)	0.7
B degree				
Perforation of the small intestine, <i>n</i> (%)	IIIB	2 (4%)	0	> 0.99
Bleeding, <i>n</i> (%)	IIIB	1 (2%)	0	> 0.99
PE, <i>n</i> (%)	V	1 (2%)	0	> 0.99
Total, <i>n</i> (%)		15 (33%)	17 (26%)	0.6

Table 5. The results of a pathomorphological study of removed specimens

Parameter	TNT Group N = 45	CRT Group N = 66	P
stage, <i>n</i> (%)			0.2
ypT0	11 (24%)	5 (8%)	
ypT1	3 (7%)	3 (5%)	
ypT2	8 (18%)	18 (27%)	
ypT3	22 (49%)	37 (55%)	
ypT4	1 (2%)	3 (5%)	
stage, <i>n</i> (%)			0.5
ypN0	33 (73%)	42 (64%)	
ypN1	7 (16%)	14 (21%)	
ypN2	5 (11%)	10 (15%)	
Perineural invasion (PN), <i>n</i> (%)	6 (14%)	16 (24%)	0.2
Lymphovascular invasion (LV), <i>n</i> (%)	18 (40%)	39 (59%)	0.02
as per Rayn, <i>n</i> (%)			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)	
Complete pathomorphological response (pCR), <i>n</i> (%)	9 (20%)	5 (8%)	0.05
R0 resections rate, <i>n</i> (%)			0.9
R0	41 (91%)	59 (89%)	
R1	4 (9%)	7 (11%)	

Table 6. Complete responses rate

Sign	TNT(<i>n</i> = 60)	CRT(<i>n</i> = 71)	P
Complete clinical response rate, <i>n</i> (%)	14 (23%)	5 (7%)	0.008
Complete pathomorphological response rate, <i>n</i> (%)	9/45 (20%)	5/66 (8%)	0.05
Overall rate of complete responses, <i>n</i> (%)	23 (38%)	10 (14%)	0.001

in the TNT group was 91% (41/45) versus 89% (57/62) in the CRT group ($p = 0.9$). The groups did not differ in such parameters as ypT and ypN stage, perineural and lymphovascular invasion (Table 5). Thus, the rate of complete clinical response in the TNT group was 17/53 (32%) versus 6/68 (9%) in the CRT group, the differences were significant ($p = 0.001$). The rate of complete pathomorphological response in operated patients was 8/36 (22%) in the TNT group, compared with 4/62 (7%)

in the CRT group ($p = 0.02$). Thus, the overall rate of complete responses (pathomorphological and clinical) was 25/53 (47%) in the TNT group, versus 10/68 (15%) in the CRT group ($p = 0.001$) (Table 6).

DISCUSSION

The previously published preliminary results demonstrated the safety of total neoadjuvant therapy for rectal cancer [17]. Upon completion of the

study, it was confirmed that the use of TNT does not lead to a significant increase in the incidence of toxic reactions of III-IV degree, which was noted only in 2/60 (3%) cases in the TNT group, compared with 0/71 (0%) in the CRT group ($p = 0.9$). Similarly, the use of total neoadjuvant therapy is not followed by significant increase in postoperative morbidity. In this study, an acceptable level of TNT compliance was achieved in 51 out of 60 (85%) patients (3 planned courses of consolidating chemotherapy). Seven (12%) patients completed 2 courses of chemotherapy and 2 (3%) patients completed only one course. However, in only one case, chemotherapy was discontinued due to toxic reactions.

The effectiveness of the neoadjuvant treatment was evaluated by analyzing the incidence of complete clinical and pathomorphological responses. A complete pathomorphological response after neoadjuvant therapy is a favorable prognostic sign. Thus, according to a meta-analysis by Martin, S.T. et al., published in 2012 and combining the results of treatment of more than 3,000 patients, the overall survival rate in patients with a complete pathomorphological response is three times higher (OR = 3.3; 95% CI 1.6–6.5; $p = 0.001$), and the probability of distant metastases is less by 20% (OR = 0.2; 95% CI 0.1–0.5; $p = 0.001$) [6].

The use of standard neoadjuvant CRT allows us to expect a complete response in only one in ten patients [18], while the use of total neoadjuvant therapy allows us to increase the incidence of complete responses, which was also demonstrated in the study. There was a trend to a higher incidence of complete pathomorphological responses, which was 20% (9/45) in the TNT group, compared with 8% (5/66) in the CRT ($p = 0.05$).

The use of TNT can increase the number of patients with a complete clinical response to rectal cancer for follow-up as part of the 'watch&wait' strategy. The fundamental research in this direction is the publication by Habr-Gama, A. et al., who combined the results of the treatment of 265 patients with rectal cancer. This study convincingly demonstrated the possibility of 'watch-and-wait'

approach in patients with a complete clinical tumor response. Upon reaching 10 years of follow-up, a complete clinical response was confirmed in 27% of patients with 97% overall and 84% disease-free survival [19]. When analyzing the rate of complete clinical responses, we faced the problem of the lack of uniform criteria and assessment methods. The generally accepted rule is a minimal two-year follow-up threshold, after which we can talk about a stable clinical response. This conclusion is based on the results of the international database – 'International Watch & Wait Database', according to which rectal cancer recurrences occur more often in the first two years [20]. In the study, at the moment, the vast majority of patients have not yet reached the two-year follow-up threshold. However, the preliminary results look optimistic. In 17 (32%) of 53 patients in the TNT group and in 6 (9%) of 68 patients in the CRT group, with a median follow-up of 15 (11, 17) months, signs of a complete clinical response persist, which is significant ($p = 0.001$). The median (Q1, Q3) follow-up of 15.3 (11.1; 17.4) months limits the reliability of the results obtained. The disadvantage of this study is the large number of patients who dropped out of observation, which was associated with the COVID-19 pandemic. On the other hand, consolidating chemotherapy in a number of patients at their place of residence was associated with a violation of the study protocol, which was inevitable in conditions of excessive burden on healthcare in an unfavorable epidemiological situation.

CONCLUSION

Preliminary results indicate that the use of total neoadjuvant therapy is a safe and effective alternative to standard preoperative CRT due to the higher rate of complete clinical and pathomorphological responses.

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*

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

REFERENCES

1. 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.)
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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae)
16. 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](https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.012)
17. 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](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84)

18. RödelC, MartusP, PapadoupolosT, 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1329)
19. 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](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32)
20. 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](https://doi.org/10.1093/bjs/znad051)

OverStitch Sx™

Endoscopic Suturing System

Теперь и для
одноканальных
эндоскопов

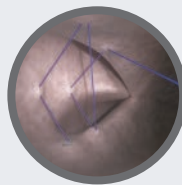
OverStitch™
Endoscopic Suturing System



Ушивание дефектов



Плотное соединение
тканей



Аппроксимация тканей
большой площади

OverStitch™
Endoscopic Suturing System

Для двухканальных эндоскопов

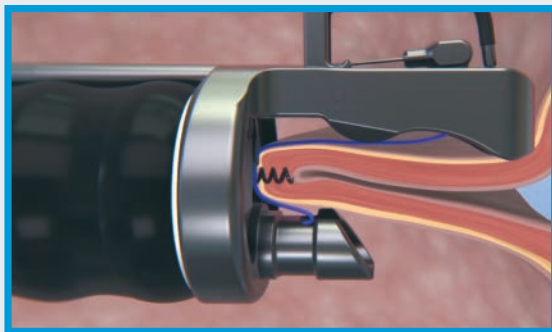
OverStitch Sx™
Endoscopic Suturing System

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 полностенные 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.

Полностенное ушивание



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>



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

Elmira U. Abdulzhalieva¹, 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>

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

Received — 18.09.2023

Revised — 25.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

INTRODUCTION

Classical endoscopic mucosal resection (EMR) is a simple and effective method widely used worldwide in the treatment of patients with epithelial tumors of the large intestine [1]. However, when tumors larger than 20 mm are removed by the EMR method, the rate of resection in *en bloc* progressively decreases, often due to tumor fragmentation, which ultimately negatively affects the local

recurrence rate [2,3]. According to the basic principle of radical endoscopic intervention, which implies the removal of the tumor in *en bloc* with the achievement of negative resection margins (R0), endoscopic dissection in the submucosal layer is now wide used to overcome the disadvantages of mucosectomy. In addition, an important aspect is an accurate histological assessment of the resection margins of the removed tumor, which is difficult to achieve in the case of fragmentary removal of the lesion [4–6].

At the same time, despite the undeniable advantages of the technique of dissection in the submucosal layer (endoscopic submucosal dissection, ESD) over EMR in terms of resection margins control, this method has a higher risk of bowel perforation, requires more operation time and a high level of qualification of an endoscopist [7,8].

It seems that the hybrid approach, combining the advantages of one and the other methods of removing tumors, will overcome the disadvantages and achieve a high incidence of resection in *en bloc*. Thus, when performing endoscopic mucosal resection with circumferential incision (C-EMR) when removing epithelial neoplasms, a circular incision plays a leading role in achieving tumor-negative resection margins and the use of a loop when separating the tumor from the intestinal wall significantly reduces the operation time [9]. This is confirmed by the data of non-randomized studies that have demonstrated that the removal of epithelial tumors of the large intestine by the C-EMR method takes less time and is followed by a lower morbidity rate with a comparable with the ESD recurrence rate [10,11]. At the same time, according to some foreign authors, there is a negative correlation, manifested by a lower incidence of tumor removal in *en bloc* using the C-EMR method in the case of epithelial neoplasms of the large intestine larger than 20 mm in maximum dimension compared with ESD [8,12].

In this regard, to determine the effectiveness and safety of using the C-EMR technique for the removal of large epithelial benign neoplasms of the large intestine, we conducted a prospective randomized study.

PATIENTS AND METHODS

From November 2020 to July 2022, a prospective single center randomized clinical trial included 103 patients with benign epithelial neoplasms of the colon ranging in size from 20 to 30 mm without endoscopic signs of malignancy, with a pit pattern corresponding to types IIIs, IIIL, IV according to the Kudo, S. classification, and type II-0 according

to the classification of Kimura, T., and vascular pattern — type I and II according to Sano, Y. The study did not include patients with neoplasms in which the pit pattern corresponded to type Vi-Vn according to Kudo, S., and vascular pattern — type IIIa-IIIb according to Sano, Y., as well as patients with familial adenomatous polyposis, recurrent large intestine tumors. Patients with neoplasms who had incomplete or no tumor lifting were excluded from the study [5]. The study was approved by the local Ethics Committee, Protocol No. 10 and was registered on the website 'clinicaltrials.gov' (registration number NCT05690490).

The distribution of patients into groups was carried out intraoperatively using a random number generator on the website randomizer.org. Endoscopic submucosal dissection was performed for 51 patients, and endoscopic mucosal resection with circumferential incision (C-EMR) — for 52 patients.

There was no significant difference between the groups in age, gender, tumor site and size. The median size of colon neoplasms in the C-EMR group was 24 (20–27) mm, and in the ESD group — 25 (21.5–30) mm. Tumors were located mainly in the hepatic flexure of the colon — in 38 (73.1%) cases in the main group and in 40 (78.4%) in the control group (Table 1).

The Parisian and pragmatic classifications were used to describe the macroscopic structure of the tumor [13,14]. The assessment of the surface pattern of the tumor was carried out according to the classifications of Kudo, S. and Sano, Y., and with regard to the characteristics of dentate neoplasms, the classification of Kimura, T. was used [15–17]. It was noted that in the ESD group, a flat-raised laterally spreading non-granular type of neoplasms was observed somewhat more often according to the pragmatic classification (LST-NG-FE), and in the control group, a laterally spreading granular homogeneous type (LST-GH). The vascular pattern of the type II tumor surface according to the Sano, Y. classification was predominant in the C-EMR and ESD groups in 43 (82.7%) and 34 (66.7%) cases, respectively (Table 2).

Table 1. General characteristics of patients and removed neoplasms

Parameter	C-EMR (n = 52)	ESD (n = 51)	p
Age (median), years	63 (52-70)	61 (56-68)	0.5***
Gender			
Male	22 (42.3%)	28 (54.9%)	0.2**
Female	30 (57.7%)	23 (45.1%)	
Tumor site in the colon			
Hepatic flexure	38 (73.1%)	40 (78.4%)	0.5**
Splenic flexure	14 (26.9%)	11 (21.6%)	0.5**
		11 (21.6%)	0.5**
Median tumor size (quartile), mm	24 (20-27.5)	25 (21.5-30)	0.2***

Note: p* — Fisher exact criterion; p** — criterion χ^2 ; p*** — Mann-Whitney criterion

Table 2. Characteristics of colon neoplasms

Parameter	C-EMR (n = 52)	ESD (n = 51)	p
Parisian Classification			
O-Is	9 (17.3%)	4 (7.8%)	0.2*
O-IIa	40 (76.9%)	45 (88.3%)	0.2*
O-Is + O-IIa	3 (5.8%)	2 (3.9%)	1.0*
Pragmatic Classification			
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*
Classifications of S. Kudo and 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**
Classification of Y. Sano			
I	9 (17.3%)	17 (33.3%)	0.06**
II	43 (82.7%)	34 (66.7%)	

Note: p* — Fisher exact test; p** — χ^2 test

All procedures were performed under intravenous sedation. When removing a large intestine tumor by endoscopic mucosal resection with circumferential incision (C-EMR), as well as ESD, the first stage was to create a submucosal 'cushion' by injecting gelofuzine solution stained with indigocarmine into the intestinal wall. Lifting was evaluated based on the Kato, H. classification [18]. In the case of complete lifting (type 1,2 according to Kato, H.), in the main group, a circular incision of the mucous layer around the neoplasm with an indentation of 2–3 mm from it was performed using an endoscopic knife to achieve a negative lateral resection margin. Further, to

reduce the risk of thermal effects on the deep layers of the intestinal wall, repeated injection of a plasma-substituting solution into the submucosal layer in the projection of the neoplasm was mandatory. Then, after selecting the appropriate endoscopic loop, it was installed directly into the incision area, tightened, and electro excision of the tumor was performed. Upon completion of tumor removal, the postoperative surface was evaluated in accordance with the Sydney Classification to determine the depth of thermal lesion to the intestinal wall [19]. Visually detectable vessels in the resulting lesion were treated with hemostatic forceps, and, if necessary, the edges of the formed

lesion of the intestinal wall were connected to each other using endoscopic clips. The removed neoplasm was extracted and fixed on a foam plate in order to correctly assess the resection edges. If it was impossible to remove the neoplasm with one fragment, a decision was made to convert to another method of endoscopic intervention. ESD in the control group was performed according to the standard procedure. After creating a submucosal lift, an incision of the mucous layer around the tumor was performed with an indentation of 2–3 mm from its edges. Then, submucosal dissection was performed directly, in which the tumor was separated from the intestinal wall, upon successful completion of which, visual control of the resulting intestinal wall lesion was carried out and, in some cases, its closure with clips. The removed specimen was extracted for pathomorphology. After discharge from hospital, patients whose tumor was removed in *en bloc*, a control colonoscopy was recommended after 12 months, and in case of specimen fragmentation — after 3–6 months [20,21].

In the process of removing tumors using C-EMR and ESD endoscopic methods, endoscopists recorded technical difficulties that could potentially complicate the surgery, increasing the operation time, the likelihood of complications and conversion. These difficulties included: a difficult location of the tumor (along the mesenteric edge of the hepatic and splenic flexures of the colon, along the posterior surface of the intestinal fold, in the area of the lower lip of the ileocecal valve), making it hard to implement an adequate angle of attack, due to limited mobility of the distal end of the endoscope with maximum tension of its handle rods; the presence of excess fat, fibrosis,

large vessels in the submucosal layer; increased peristalsis (when intestinal peristaltic waves took more than half the time of the entire surgery). The results obtained were used in the analysis of risk factors for conversion of endoscopic intervention.

The primary patient data was entered into a specially designed Microsoft Office Excel 2018 spreadsheet. Statistical processing of the research results was carried out using IBM SPSS Statistics v.26 software. The analysis of the results of the study was carried out according to the 'intention to treat' protocol. The research materials were subjected to statistical analysis using parametric and non-parametric methods. When describing quantitative indicators with a normal distribution, the data obtained were combined into a series of variations in which the mean (M) and standard deviations ($\pm$ SD), the margins of the 95% coincidence interval (95% CI) were calculated. Quantitative indicators, the distribution of which differed from the normal one, were described using median (Me) and interquartile range (Q1-Q3) values. When comparing values in normally distributed sets of quantitative data, the Student's t-test was used. The Mann-Whitney U-test was used to compare the medians. In the analysis of qualitative variables, the χ^2 test and the exact Fisher test were used. To assess risk factors, odds ratios (OR) were calculated using four-field tables with a 95% coincidence interval (CI). The identification of possible risk factors for the treatment was carried out using binary logistic regression.

RESULTS

The results of treatment were analyzed in 52 patients with colon neoplasms who underwent endoscopic resection of the mucous layer and in 51 patients who underwent dissection in the submucosal layer.

The median time to perform C-EMR upon removal of epithelial neoplasms of the colon was 30 (25–39), versus 60 (60–75) minutes in the ESD group.



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

Table 3. Characteristics of endoscopic removal of neoplasms

Parameter	C-EMR (n = 52)	ESD (n = 51)	p
Median operation time (quartiles), min.	30 (25–39)	60 (60–75)	0.001**
Rate of intraoperative complications, n (%)	3 (5.8%)	0	0.3*
Bleeding, n (%)	2 (3.8%)	0	0.5*
Perforation, n (%)	1 (1.9%)	0	1.0*
Rate of postoperative complications	10 (19.2%)	12 (23.5%)	0.6***
Postcoagulation syndrome, n (%)	9 (17.3%)	11 (21.6%)	0.6*
Bleeding, n (%)	0	2 (3.9%)	0.3*
Perforation, n (%)	1 (1.9%)	0	1.0*

Note: p* — Fisher exact criterion; p** — Mann–Whitney criterion; p*** — criterion χ^2

Table 4. Difficulties during endoscopic operation

Parameter	C-EMR (n = 52)	ESD (n = 51)	p
Difficult tumor site for endoscopic intervention, n (%)	20 (38.5%)	15 (29.4%)	0.3***
Large vessels of the submucosal layer, n (%)	5 (9.6%)	10 (19.6%)	0.2*
Excess fat in the submucosal layer, n (%)	6 (11.5%)	15 (29.4%)	0.03***
Fibrosis of the submucosal layer, n (%)	3 (5.8%)	21 (41.2%)	0.001***
Increased intestinal peristalsis, n (%)	15 (28.8%)	9 (17.6%)	0.2*

Note: p* — Fisher exact criterion; p** — Mann–Whitney criterion; p*** — criterion χ^2

The differences in the operation duration were significant ($p = 0.001$) (Table 3).

Intraoperative bleeding developed in two patients 2/52 (3.8%) in the C-EMR group. In one patient, during the removal of a 30-mm sigmoid colon tumor, against the background of increased intestinal peristalsis and abdominal respiration, it was not possible to endoscopically stop bleeding from large vessels of the submucosal layer. The conversion to abdominal surgery was performed in the volume of sigmoid colon resection. In the second case, intraoperative bleeding was stopped endoscopically using hemostatic forceps. Intraoperative perforation of the intestinal wall occurred in one 1/52 (1.9%) patient in the C-EMR group during the removal of an ascending colon tumor measuring 30 mm in diameter. It was treated by reducing the edges of the lesion with endoscopic clips. The postoperative period proceeded without complications. On the 5th day after the surgery, the patient was discharged from hospital in a satisfactory condition. Here were no significant differences in the incidence of intraoperative complications between the main and control groups ($p = 0.3$).

In the postoperative period, complications developed in 10 (19.2%) patients in the C-EMR group and in 12 (23.5%) patients in the ESD group ($p = 0.6$).

The most common postoperative complication was post-coagulation syndrome (PS), which occurred in 9 (17.3%) and 11 (21.6%) patients of the main and control groups, respectively ($p = 0.6$).

After performing C-EMR, in 1/52 (1.9%) patient in the postoperative period, perforation of the intestinal wall in the area of surgery developed on day 3. This complication required emergency surgery. Taking into account the localization of the perforation of the colon, the patient underwent a right-sided hemicolectomy with the formation of an ileotransversal anastomosis. In the ESD group, in 2 (3.9%) patients developed bleeding from the area of surgery in the postoperative period, the cessation of which required colonoscopy and clipping of the bleeding vessel, which was successfully performed (Table 3).

Based on the analysis of the results of the study, it was found that in the control group, excessive fat deposition in the submucosal layer in the neoplasm zone was significantly more often in patients — in 15 (29.4%) cases, while in the main group, this was noted only in 6 (11.5%) patients ($p = 0.03$). It was

Table 5. Characteristics of quantitative features reduced to binary values

Characteristics	Cut-off point	Sensitivity	Specificity	Area under curve	The Iodene index
Tumor size, mm	≥ 2.7	55.6	75.5	0.64 ± 0.1	0.31
Operation time, min.	≥ 47.5	77.8	51.1	0.72 ± 0.08	0.29

also noted that in the ESD group, patients with fibrosis of the submucosal layer of the intestinal wall in the tumor zone were more common — 21 (41.2%) cases, and in the C-EMR group this was recorded in 3 (5.8%) cases ($p = 0.001$). This difference is explained by the fact that when performing endoscopic submucosal dissection, namely during the separation of the tumor from the muscular membrane of the intestinal wall, the submucosal layer is visually monitored throughout, which allows the endoscopist to assess the presence of certain changes with high probability. Whereas, in the case of using the C-EMR technique, after performing a circular incision, only a small part of the submucosal layer can be visualized (Table 4).

It was noted that in the group of endoscopic submucosal dissection, in 6/51 (11.7%) cases, the intervention was converted: in 4 (7.8%) patients — to the C-EMR method and in 2 (3.9%) cases — to the fragmentary loop resection method. The reason for the conversions in three observations was the neoplasm location difficult for ESD (in the area of the lower lip of the ileocecal valve, along the posterior surface of the fold) in combination with fibrosis and excessive fat deposition in the submucosal layer of the intestinal wall, in three other observations increased intestinal peristalsis against the background of abdominal breathing. And in the group of endoscopic mucosal resection with circumferential incision (C-EMR), conversion was noted in 3/52 (5.8%) cases. In 2 (3.8%) patients, a fragmentary loop resection method was used due to the difficult tumor site (along the mesenteric edge in the hepatic and splenic flexures of the colon), and in 1 (2.0%) patient, a cavity surgery due to intraoperative bleeding that could not be controlled endoscopically.

Taking into account the conversion of endoscopic intervention in the groups, we analyzed the factors that could potentially affect this outcome.

As risk factors, we analyzed such indicators as the size of the tumor to be removed, the presence of large vessels in the submucosal layer, a difficult tumor site, excessive fat in the submucosal layer of the intestinal wall, the presence of fibrosis of the submucosal layer, increased intestinal peristalsis, intraoperative complications, and the endoscopic operation time. Quantitative signs (the size of the tumor to be removed and the operation time) were reduced to binary values using ROC analysis (Table 5).

Univariate regression analysis showed that the factors statistically significantly increasing the probability of intervention conversion in the entire cohort of patients were: difficult tumor location (OR = 20.9; 95% CI:2.5–175.6; $p = 0.02$), intraoperative complications (OR = 26.6; 95% CI:2.2–33.1; $p = 0.02$), fibrosis of the submucosal layer (OR = 4.9 95% CI:1.2–20.2; $p = 0.03$), as well as increased intestinal peristalsis (OR = 15.8; 95% CI:3.1–83.1; $p = 0.001$) (Table 6).

Next, we developed a predictive model of the dependence of the conversion probability on factors that significantly increase the probability of developing an intervention conversion using the binary logistic regression method with the selection of factors by the exclusion method.

As a result of the multivariate analysis, independent factors that statistically significantly increase the likelihood of endoscopic intervention conversion turned out to be a difficult tumor site (OR = 18.3; 95% CI:1.9–176.8; $p = 0.01$) and an intraoperative complication (OR = 37.5; 95% CI:1.1–1317.9; $p = 0.04$). Analysis of the results of pathomorphological studies of surgical specimens showed that in the ESD group there was a slightly higher number of tumor resections in *en bloc* compared to the C-EMR group — 49 (96.1%) and 47 (90.4%) observations, respectively, but the differences were not significant ($p = 0.4$). The

Table 6. Cox-regression analysis of factors influencing the conversion of endoscopic intervention

Factor	Conversion			
	Univariate		Multivariate	
	OR CI 95%	<i>p</i>	OR CI 95%	<i>p</i>
Tumor size ≥ 2.7 mm, present/no	2.08 (90.3–14.2)	0.4		
Operation time ≥ 47.5 min., present/no	2.7 (0.36–20.6)	0.3		
Difficult tumor site, present/no	20.9 (2.5–175.6)	0.002	18.3 (1.9–176.8)	0.01
Large vessels of the submucosal layer, present/no	3.4 (0.7–15.5)	0.1		
Excessive fat in the submucosal layer, present/no	3.6 (0.8–14.9)	0.08		
Fibrosis of the submucosal layer, present/no	4.9 (1.2–20.2)	0.03	4.4 (0.8–23.2)	0.08
Increased intestinal peristalsis, present/no	15.8 (3.1–83.1)	0.001		
Intraoperative complications, present/no	26.6 (2.2–33.1)	0.02	37.5 (1.1–1317.9)	0.04

Table 7. Results of the pathomorphology of specimens

Parameter	C-EMR (<i>n</i> = 52)	ESD (<i>n</i> = 51)	<i>p</i>
Resection in <i>en bloc</i> , <i>n</i> (%)	47 (90.4%)	49 (96.1%)	0.4*
Resection margins, <i>n</i> (%)			
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*
Histological structure of neoplasms, <i>n</i> (%)			
Tubular adenoma	21 (40.4%)	16 (31.4%)	0.4**
Tubular villous adenoma	22 (42.3%)	17 (33.3)	0.4**
Dentate formation	9 (17.3%)	18 (35.3%)	0.04**

Note: *p** — the exact Fisher criterion; *p*** — the criterion χ

tumor-positive lateral resection margins were noted in 4 (7.7%) cases — in the main and in 3 (5.9%) specimens — in the control group (*p* = 1.0) (Table 7).

In 4 (7.7%) cases of the main and in 1 (2.0%) case in the control group, due to deformation of the lateral edge of the specimen due to thermal exposure, it was difficult to clearly assess the resection margins, which corresponded to the Rx criterion (*p* = 0.2). According to the results of histological examination of the removed specimens, most of the neoplasms in the main and control groups were represented by adenomatous neoplasms with tubular and tubular-villous types of structure.

Also, taking into account the intervention conversion in the main and control groups in 3 (5.7%) and 6 (11.7%) cases, respectively, we analyzed the results of a pathomorphological study of surgical specimens in the groups with their exclusion according to the 'per protocol' analysis. There were no statistically significant differences in the groups in terms of R0, R1 and Rx resection margins (Table 8).

When analyzing late results after endoscopic removal of tumors using C-EMR and ESD methods, we revealed the incidence of local recurrences in the groups. The analysis was performed in 45 (86.5%) of 52 patients in the main group and in 46 (90.2%) of 51 patients in the control group. The median follow-up of patients in the C-EMR and ESD groups was 12 (12–15) and 12 (12–14) months, respectively (*p* = 0.5). Local recurrence was detected in 2 (3.8%) and 1 (2.0%) patients in the main and control groups, respectively (*p* = 1.0). The detected recurrences were removed during a control colonoscopy by mucosectomy. Patients were advised to undergo a control colonoscopy after 3–6 months. Repeated endoscopic examination revealed no recurrence of neoplasms.

DISCUSSION

Today, in the arsenal of an endoscopist, there are many techniques for endoscopic removal of tumors of the gastrointestinal tract. Each technique has both advantages and disadvantages. In this

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

Parameter	C-EMR (n = 49)	ESD (n = 45)	p
Resection margins, 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*

p* — the exact Fisher criterion

regard, it is a personalized approach when choosing a particular method of endoscopic tumor removal that plays a significant role in achieving the best treatment results for a particular patient.

The technique of endoscopic mucosal resection with circumferential incision (C-EMR) is a hybrid method combining the stages of mucosectomy and ESD.

A comparative analysis of the results of this study has demonstrated the safety of the C-EMR technique, comparable to the method of endoscopic submucosal dissection. The incidence of complications in the groups did not differ statistically significantly. It is important that the incidence of clinically significant complications is not high. They occurred in 3 (5.7%) cases when performing C-EMR and in 2 (3.9%) patients using the ESD method, which correlates with the results of previous studies [22,23]. However, some authors report a higher incidence of complications in the removal of large tumors of the large intestine by C-EMR, reaching 35.1%, of which 21.6% are perforations of the intestinal wall, and 13.5% are bleeding [24]. The most serious complications in our study, namely, intraoperative bleeding followed by intervention conversion and ‘delayed’ perforation requiring repeated surgery, occurred in the C-EMR group. In the first case, we attribute this to the presence of large vessels in the submucosal layer of the intestinal wall and increased peristalsis, which significantly hampered the endoscopic removal of the tumor of the distal third of the sigmoid colon. Perforation in the postoperative period in the second case is most likely associated with the location of the tumor in the cecum, where the intestinal wall is the thinnest. Since there were conversions in both groups during the study, we performed a regression analysis

that helped to determine the factors that increase the likelihood of such an outcome: a difficult tumor site (OR = 18.3) and an intraoperative complication (OR = 37.5). Our experience has shown that careful selection of patients, taking into account the above factors, is extremely important and will help the endoscopist to identify the category of patients who should abandon ESD in favor of C-EMR and vice versa, since these endoscopic removal techniques provide a comparably high incidence of *en bloc* resection and, in this regard, are equivalent. Based on the results obtained, if the tumor is inconveniently positioned to perform ESD, as well as in the presence of submucosal fibrosis, it is necessary to give preference to the C-EMR method. And in cases where the tumor is localized in the hepatic flexure of the colon, where the intestinal wall is thinner or large vessels of the submucosal layer are detected at the base of the neoplasm, endoscopic submucosal dissection should be used.

Removal of the tumor in *en bloc* makes it possible to correctly histologically evaluate the specimen and reduces the risk of recurrence. Thus, according to a large meta-analysis by Belderbos, T.D. et al., which combined the results of 33 studies where all patients with epithelial neoplasms of the large intestine underwent mucosectomy, the recurrence rate was significantly lower after endoscopic resection in *en bloc* than after fragmentary removal — 3% and 20% of cases, respectively ($p < 0.0001$) [25]. The C-EMR and ESD methods have demonstrated good results regarding the radical removal of colon tumors.

The analysis of the results of the pathomorphology of the removed specimens in our study allows us to conclude that the ESD method is somewhat superior for negative resection margins to the C-EMR

method for removing benign epithelial neoplasms ranging in size from 20 mm to 30 mm. However, the differences did not reach statistical significance. Based on the results of a randomized study, it was found that the removal of large benign neoplasms of the colon by the C-EMR method required 2 times less time than using the endoscopic submucosal dissection method — 30 and 60 minutes, respectively ($p = 0.001$). This conclusion corresponds with the results of previously performed non-randomized studies [9,22]. Despite the fact that such a method of endoscopic removal of large intestine tumors as ESD, is characterized by a higher incidence of resection in *en bloc* compared to mucosectomy, nevertheless, this technique is still not routine when removing large tumors of the gastrointestinal tract. Despite the advantages of endoscopic dissection in the submucosal layer, due primarily to the possibility of constant control of the resection margins during the procedure, it loses to the method of endoscopic mucosal resection with circumferential incision (C-EMR) in simplicity, requiring a high level of qualification of the operating endoscopist, especially when removing large tumors of the large intestine.

CONCLUSION

Endoscopic mucosal resection with circumferential incision can be an alternative to dissection

in the submucosal layer when removing benign epithelial neoplasms of the colon ranging in size from 20 mm to 30 mm, due to its safety and effectiveness. In addition, an important advantage of the C-EMR technique is a 2-fold reduction in the operation time compared to endoscopic submucosal dissection with comparable quality of the removed specimen.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design: *Oleg I. Sushkov, Stanislav V. Chernyshov*

Collection and processing of material: *Elmira U. Abdulzhalieva, Evgeny A. Khomyakov, Dmitry A. Mtvralashvili, Oleg M. Yugai*

Text writing: *Elmira U. Abdulzhalieva, Oleg I. Sushkov*

Text editing: *Oleg I. Sushkov, Alexei A. Likutov, Victor V. Veselov*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916

Victor V. Veselov — 0000-0001-9992-119X

Elmira U. Abdulzhalieva — 0000-0002-7750-603X

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

Evgeny A. Khomyakov — 0000-0002-3399-0608

Alexei A. Likutov — 0000-0001-5848-4050

Dmitry A. Mtvralashvili — 0000-0003-3258-7881

Oleg M. Yugai — 0000-0003-4679-5497

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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-10-16)
3. Williams AM, Hourigan SJ, Brown LF, 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-50-56)
5. Abdulzhalieva 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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. doi: [10.1016/j.gie.2017.02.024](https://doi.org/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](https://doi.org/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 non-pedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2014 May;46(5):388–402. doi: [10.1055/s-0034-1364970](https://doi.org/10.1055/s-0034-1364970) Epub 2014 Mar 26. PMID: 24671869.

<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>

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

Received — 21.11.2023

Revised — 25.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

INTRODUCTION

A large intestine volvulus is a rotation of the intestine around the axis of the mesentery root of the intestine (mesenteric axial volvulus), or around the axis of the intestine itself (organo-axial volvulus) or, less often, across the axis of the intestine (inflection, transverse volvulus). Intestinal volvulus leads to acute intestinal obstruction, and depending on the degree of volvulus, the obstruction can take the form of both obturation

and strangulation. With a volvulus of 180°–270°, the violation of intestinal blood supply is usually less pronounced, develops later and the clinical picture is close to obstruction. With a volvulus of over 270°, ischemia develops more rapidly, quickly leading to necrosis of the intestinal wall, perforation and peritonitis, accompanied by severe manifestation and a high risk of an adverse outcome. Most often, the sigmoid colon volvulus occurs in up to 90% of cases. The second most common, although much rarer, is the volvulus of the cecum,

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

Part of the intestine	Lumen width (cm)
Caecum	4.0–9.0
Ascending colon	2.5–9.0
Transverse colon	2.5–8.5
Descending colon	1.5–6.0
Sigmoid colon	1.5–6.0
Rectum	4.5–8.5

more precisely, the ileocecal part of the intestine (5–15%). The transverse colon and the area of the splenic flexure account for no more than 5% of cases [1]. The prevalence of volvulus varies significantly in geography. In ‘endemic’ areas, such as Russia, they account for up to 42% in the structure of acute intestinal obstruction [2–5]. At the same time, in the USA and Western countries, the incidence of volvulus is noticeably lower — about 10–15% of all cases of large intestine obstruction. At the same time, the age of patients is usually higher, with a peak incidence in the 6th — 8th decades of life [6–9]. It is natural that a significant proportion of patients at this age have various concomitant diseases, which is largely due to the continuing high mortality rate.

The problem of volvulus is determined by the severity of complications and the tendency to relapse after conservative treatment. Thus, up to 25% of patients already show a picture of large intestine ischemia, perforation, peritonitis or septic shock upon admission [10]. At the same time, even in a favorable situation of successful endoscopic detorsion of the volvulus, the recurrence rate is 45–71% [11–15]. And the mortality rate in the case of conservative treatment remains at the level of 9–36% [11–15]. In this regard, according to both the international consensus on sigmoid colon volvulus in 2023 [10] and the previous guidelines of 2016 [1], already 1 volvulus in the history is a strong indication for elective surgery which means colon resection. Various kinds of fixing procedures have proven to be ineffective. Megacolon is considered as one of the risk factors for sigmoid colon volvulus [2,16]. Indeed, it is the volvulus that is the main manifestation of the complicated idiopathic megacolon. And the complicated disease or its high risk, in turn, serve

as the main indication for elective surgery in such patients, since megacolon itself does not pose a threat to health. But we could not find any other prognostic signs that would allow us to assess the risk of volvulus, except for the fact of a history of volvulus in the available literature. Therefore, the aim of the study was to identify risk factors for volvulus in patients with idiopathic megacolon and, based on this, to clarify the indications for elective surgical treatment.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective single-center study included 151 patients with idiopathic megacolon/megarectum between 2002 and 2023. The study did not include patients who had undergone colon resection with colostomy before going to the Center, including for volvulus.

The diagnosis of megacolon/megarectum was proved on the basis barium enema if the width of one or another part of the large intestine exceeded the normal parameters determined by X-ray morphometric study (Table 1) [17].

Hirschsprung’s disease as a cause of megacolon/megarectum was excluded by barium enema ($n = 151$), anorectal manometry ($n = 151$) and, if necessary, Swenson’s biopsy of the rectal wall ($n = 24$).

The analysis took into account gender, age and the following symptoms: the presence or the absence of constipation, the safety of an independent stool and the urge to defecate, the incidence of defecation, symptoms of abdominal discomfort and difficulty in defecation, anal incontinence, soiling. In 97 patients, clinical manifestation was assessed using a special questionnaire with a gradation of incidence and severity of symptoms.

Table 2. Estimation of gut transit time in points

Transit time (hours)	Before 24	24–48	49–72	73–96	Over 96
Points	1	2	3	4	5

This made it possible to make a quantitative analysis of symptoms on a point scale. The calculation method was described in more detail by us earlier [18]. Thus, the severity of the indicators ‘abdominal discomfort’ and ‘defecation disorder’, as well as the history of the disease and the preservation of the urge to defecate, the incidence of independent stools and the incidence of defecation without the use of enemas and laxatives, the severity of constipation according to the modified Wexner scale were evaluated on a point scale. Among the objective diagnostic methods, the analysis included the results of barium enema, transit of barium through the gastrointestinal tract (GI tract), X-ray defecography and reservoir function of the rectum. The following indicators of these diagnostic tests were used:

- Barium enema ($n = 151$)
 - Rectal width;
 - Length of the sigmoid colon;
 - Width of the sigmoid colon;
 - Width of the transverse colon;
 - Width of the ascending colon.

The analysis took into account the maximal transverse size of the each part of the large intestine. It should be noted that due to the retrospective nature of the analysis, as well as the technical difficulties of contrasting the hepatic flexure of the colon in patients with megacolon, and the imposition of intestinal loops, it was not possible in all cases to measure the length of the sigmoid colon and the width of the transverse and ascending colon.

- X-ray defecography with barium ($n = 76$)
 - Residual volume ($V_{res.}$);
 - Emptying time ($T_{def.}$).

For technical reasons, the emptying time during defecography was recorded in 68 of 76 patients who underwent this study.

Transit of barium through the gastrointestinal tract for 5 days ($n = 87$). In the statistical analysis, the severity of transit disorders was estimated

in points (Table 2). In addition, the presence or absence of distal delay, that is, predominant contrast delay in the sigmoid and rectum, was taken into account.

- Reservoir function of the rectum ($n = 125$)
 - First sensitivity threshold (1 ST, ml);
 - Maximal tolerable volume (MTV, ml);
 - Index of the maximal tolerable volume (I_{MTV} , ml/mmHg) — the ratio of the maximal tolerable volume to the amount of residual rectal pressure created by it;
 - Coefficient of adaptation ($\Delta V/\Delta P$, ml/mmHg) — the ratio of volume increase to the increase in residual pressure from the threshold of sensitivity to the maximal tolerable volume.

In 62 patients, when examining the reservoir function of the rectum, only the volumes of air injected into the rectal balloon corresponding to the sensitivity thresholds were recorded, without taking into account the residual rectal pressure created by them. Therefore, it was impossible to calculate the index of the maximal tolerable volume and the coefficient of adaptation. In 9 more cases, it was not possible to calculate the adaptation coefficient due to the fact that patients were unable to differentiate the first threshold of sensitivity of the rectum to filling.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using the Statistica software version 13.3 (TIBCO, USA). Considering the distribution different from the normal one for most features, the data were represented by medians with the 1st and 3rd quartiles. The univariate analysis was performed by comparing groups of patients with and without volvulus according to binary characteristics using the two-sided Fisher exact test, and according to rank (score) using the Mann–Whitney U-test. The multivariate analysis was performed using multiple logistic regression, where the dependent variable

Table 3. Treatment of sigmoid volvulus in the anamnesis

Method of treatment of volvulus	Number of observations, <i>n</i> = 47
Laparotomy, volvulus detorsion	14
Laparotomy, volvulus detorsion, mesosigmoidoplication	6
Endoscopic detorsion	10
Laparotomy, detorsion and endoscopic detorsion (in case of recurrent volvulus)	5
Conservative treatment	12

Table 4. Clinical picture — comparison by binary signs (two-sided Fisher exact test)

Feature \ Volvulus	Yes	No	<i>p</i>
Gender (males)	23 (48.9%)	61 (58.7%)	0.29
Constipation	36 (81.8%)	89 (90.8%)	0.16
Independent stool	39 (90.7%)	72 (80.0%)	0.14
Soiling	11 (23.4%)	49 (49.5%)	0.004

was the binary variable ‘volvulus development’. The differences were recognized as statistically significant at $p < 0.05$. The nomogram was built using the RMSR-Studio library version 4.3.1.

RESULTS

The age of the general group of patients was 24.0 (18.0; 41.0) years. There were 84 men (55.6%) and 67 women (44.4%).

In 47 (31.1%) of 151 patients with idiopathic megacolon/megarectum, sigmoid colon volvulus occurred in the past or were detected upon admission or during checkup. In more than half of the patients — in 25 (53.2%) cases, the treatment of volvulus was previously carried out by detorsion by laparotomy, in some cases in combination with mesosigmoidoplication. Endoscopic detorsion was performed in 15 (31.9%) cases.

At the same time, in 5 patients with recurrent volvulus, it was performed both endoscopically and through laparotomy. Conservative methods were used to cure the volvulus in 12 (25.5%) patients (Table 3). Recurrence of the volvulus after its successful detorsion in one way or another occurred in 26 (55.3%) cases.

Among patients with volvulus, the proportion of men was slightly lower — 48.9% and 58.7%, respectively, but the difference was insignificant (Table 4). At the same time, patients with volvulus were significantly older — their mean age was

34.0 years, whereas in the group without volvulus this indicator was 21.0 years, $p < 0.0001$ (Table 5). There were no significant differences in the incidence of chronic constipation in 81.8% of patients with volvulus and 90.8% of patients without it, the preserved possibility of independent defecation, the intensity of abdominal distension, and the severity of the indicator ‘abdominal discomfort’ among patients with and without volvulus (Table 4, 5). In patients with volvulus, the incidence of defecation without the use of laxatives and enemas was significantly higher, and the severity of the ‘defecation disorder’ indicator and the intensity of constipation as per the Wexner scale were significantly lower (Table 5). The incidence of anal incontinence (soiling) in the group of patients with volvulus was also significantly lower (Table 4).

The median length of the sigmoid colon according to the barium enema data in patients with volvulus was significantly greater than without it and amounted to 80.0 cm and 62.0 cm, respectively ($p < 0.001$). The width of the sigmoid colon in the presence of a history of volvulus was also significantly larger (median values 11.5 cm vs. 9.0 cm, $p < 0.0001$), but the width of the rectum, on the contrary, was significantly smaller (median values 8.6 cm vs. 10.5 cm, $p < 0.0001$). There were no significant differences in the width of the transverse and ascending colon between the groups. Similarly, patients with and without volvulus did

Table 5. Clinical picture: quantitative characteristics (Mann-Whitney U-test)

Feature	Volvulus	Yes (Me (Q1;Q3))	No (Me (Q1;Q3))	<i>n</i>	<i>p</i>
Age, years		34.0 (23.5;49.0)	21.0 (18.0; 35.0)	151	< 0.0001
Independent stool, points		3.0 (2.0; 4.0)	2.0 (1.0; 4.0)	116	0.242
Bloating, points		3.0 (2.0; 3.0)	3.0 (2.0; 4.0)	98	0.357
Defecation rate, points		5.0 (3.0; 5.0)	3.0 (2.0; 4.0)	117	< 0.0001
Urge to defecate, points		2.0 (1.0; 3.0)	2.0 (1.0; 3.0)	107	0.384
'Abdominal discomfort', points		10.0 (7.0; 14.0)	12.0 (7.0; 16.0)	97	0.126
'Defecation disorder', points		5.0 (3.0; 8.0)	9.5 (6.0; 13.0)	96	< 0.0001
Duration of symptoms, points		3.0 (2.0; 5.0)	4.0 (3.0; 4.0)	133	0.426
Constipation intensity (Wexner scale), points		9.0 (7.0; 13.0)	14.0 (10.0; 18.0)	95	< 0.0001

Table 6. Results of diagnostic tests: rank characteristics (Mann-Whitney U-test)

Feature	Volvulus	Yes (Me (Q1;Q3))	No (Me (Q1;Q3))	<i>n</i>	<i>p</i>
Irrigoscopy	Length of the sigmoid colon, cm	80.0 (70.0; 85.0)	62.0 (60.0; 75.0)	78	0.001
	Width of the rectum, cm	8.6 (7.0; 10.0)	10.5 (10.0; 12.0)	111	0.000
	Width of the sigmoid colon, cm	11.5 (10.0; 13.7)	10.5 (10.0; 12.0)	99	0.000
	Width of the transverse colon, cm	7.1 (5.8; 11.0)	7.7 (6.0; 9.5)	40	0.925
	Width of the ascending colon, cm	7.5 (5.8; 9.2)	7.5 (6.5; 9.0)	29	0.647
GI transit time, points		5.0 (4.0; 5.0)	5.0 (4.0; 5.0)	87	0.557
Defecography	T_{def} sec.	39.0 (27.5; 70.0)	60.0 (30.0; 70.0)	68	0.570
	V_{res} ml	35.0 (20.0; 60.0)	50.0 (25.0; 85.0)	76	0.146
Reservoir function of the rectum	1 ST, ml	102.0 (40.0; 109.0)	102.0 (80.0; 105.0)	125	0.316
	MTV, ml	575.0 (210.0; 700.0)	750.0 (500.0; 940.0)	81	0.060
	I_{MTV} ml/mmHg	27.3 (17.6; 48.1)	32.5 (20.2; 55.0)	63	0.690
	$\Delta V/\Delta P$ ml/mmHg	44.7 (29.7; 84.1)	38.9 (20.9; 73.6)	54	0.470

Table 7. Results of diagnostic tests: binary features (two-sided Fisher exact test)

Feature	Volvulus	Yes	No	<i>p</i>
Distal contrast delay in the GI transit time test		1 (3.0%)	22 (53.7%)	0.001

not demonstrate significant differences in the total transit time through the gastrointestinal tract, defecography results and indicators of reservoir function of the rectum (Table 6). The only parameter of the study of GI transit time where the difference was noticeable was the incidence of distal contrast delay, which in patients with volvulus was significantly less. Thus, in the presence of volvulus, distal delay occurred in only 1 (3.0%) follow-up, while in patients without volvulus it was recorded in more than half of the cases (Table 7).

The features that demonstrated a significant association with the incidence of volvulus were included in the multivariate analysis performed by multiple logistic regression, where the binary variable 'volvulus development' was dependent.

The best characteristics in statistical significance and prognostic ability were found in the model, which included only the size of the intestines according to the barium enema — the length and width of the sigmoid colon, and the width of the rectum. For this model, the Somers delta was 0.867, and the Kolmogorov-Smirnov statistics was 0.718, at $p < 0.0001$, which indicates a good classification ability of the model. At the same time, only the width of the sigmoid colon and the width of the rectum were significant independent variables. The odds ratio for the width of the rectum was 0.39 (CI 0.22–0.72), for the width of the sigmoid colon — 2.29 (CI 1.38–3.82) (Table 8).

Figure 1 shows the ROC curve for this function. According to the ROC analysis, the area under the curve was 0.93 ± 0.03 (CI 0.87–1.0), $p < 0.001$. The

Table 8. Multiple logistic regression of predicting of sigmoid volvulus

Feature	OR	95% Coincidence Interval		<i>p</i>
		Lower margin	Upper margin	
Length of the sigmoid colon	1.01	0.94	1.09	0.7440
Width of the rectum	0.39	0.22	0.72	0.0023
Width of the sigmoid colon	2.29	1.38	3.82	0.0014
Somers' D — 0.867, KS statistics — 0.718, $p < 0.0001$				

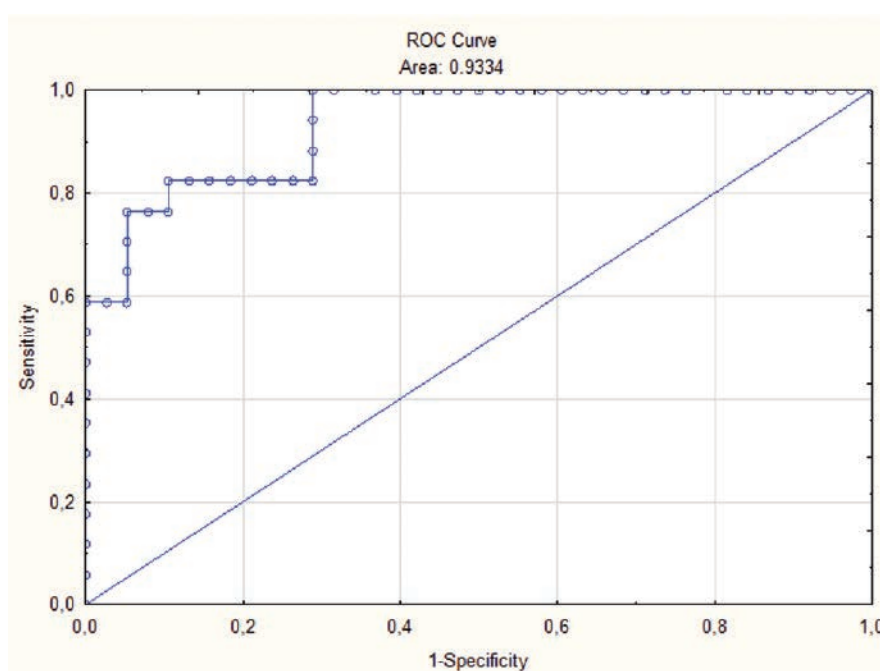
Yudin criterion determined a cut-off point 0.719, at which the sensitivity of the model was 82.4%, and the specificity was 89.5%.

Using this model, a nomogram was constructed to predict the risk of sigmoid colon volvulus in patients with idiopathic megacolon/megarectum by the size of the rectum and sigmoid colon (Fig. 2).

DISCUSSION

Among the factors predisposing to the volvulus, chronic constipation, frequent use of laxatives, a fiber diet are most often mentioned in the literature, which is typical for such 'endemic' areas of volvulus as Africa, Central Asia and India, elderly and senile age in Western countries, especially in combination with diabetes mellitus and neuropsychiatric diseases, potentially leading to impaired autonomic innervation and limited mobility of

patients, as well as anatomical features of the large intestine [10,19]. The latter usually include an elongation of the sigmoid colon in combination with a narrowed base of its mesentery, as well as a megacolon [2,20]. An indirect confirmation of the increased risk of volvulus in patients with idiopathic megacolon is our own experience, in particular, the fact that volvulus occurred in more than 30% of patients in this study. And this is despite the fact that we did not include in the analysis patients who had bowel resections with colostomy before going to the clinic, most often just about the volvulus. It is the volvulus that is the main manifestation of the complicated course of megacolons and, accordingly, an indication for elective surgical treatment. But megacolon is not always complicated by volvulus, and recently the main feature that we focus on in assessing the risk is the presence of a history of volvulus. Therefore,

**Figure 1.** ROC curve of the sigmoid colon inversion prediction model

it seemed appropriate to us to try to identify additional risk factors that could be used in choosing megacolon/megarectum treatment tactics even before the complication develops. With regard to the gender and age characteristics of patients with volvulus, a significant (2–4-fold) predominance of men over women has been described in the literature [1,8, 10]. In the presence of megacolons, we could not detect significant differences in gender in patients with and without volvulus. Patients with a history of volvulus were significantly older. But at the same time, their average age was only 34 years, which, in general, is typical for the ‘endemic’ countries of the world, unlike the USA and Western Europe, where volvulus is more common in elderly patients.

As for the clinical picture, the majority of patients with idiopathic megacolon, both with and without volvulus, complained of constipation, which corresponds to the literature data. Nevertheless, the possibility of independent defecation, at least periodically, persisted in most of them and we did not find significant differences

in this feature between the groups. There were also no statistically significant differences either in the intensity of bloating in particular, or in the severity of abdominal discomfort in general. Moreover, patients with a history of volvulus were characterized by a significantly higher incidence of defecation and a lower severity of the ‘defecation disorder’ indicator. The intensity of constipation as per the Wexner scale in patients with volvulus was also statistically significantly lower.

In relation to diagnostic tests, according to the univariate analysis, the risk of volvulus was significantly associated with the size of the rectum and sigmoid colon according to barium enema. Moreover, the length and width of the sigmoid colon directly correlated with the volvulus incidence, and the width of the rectum was inversely proportional. As for the results of the other diagnostic tests — the total transit time through the gastrointestinal tract, the parameters of defecography and the study of the reservoir function of the rectum, we could not find significant

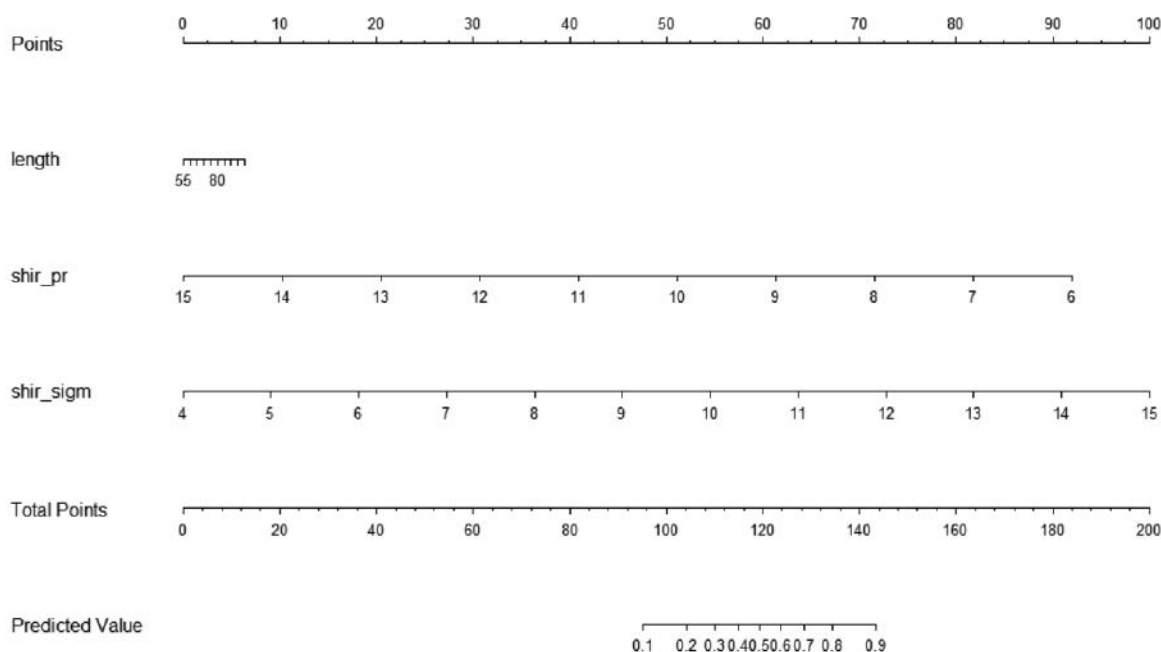


Figure 2. Nomogram predicting the risk of sigmoid volvulus in patients with idiopathic megacolon/megarectum by the size of the rectum and sigmoid colon.

differences between patients with and without volvulus. The only exception was the incidence of distal contrast delay according to the passage of barium suspension in the gastrointestinal tract, which was significantly lower in patients with volvulus. Along with a lower incidence of complaints of anal incontinence (leakage) and a lower severity of symptoms of defecation disorder, this reflects a lower risk of volvulus in patients with idiopathic megarectum and is consistent with the results of the barium enema.

We intentionally did not include such a feature as the width of the base of the mesentery of the sigmoid colon in the analysis, since it is very difficult to assess it using diagnostic tests, and our purpose was to try to determine the risk factors for volvulus at the preoperative stage. According to the multivariate logistic regression analysis, the independent predictors significantly associated with the risk of volvulus were the width of the sigmoid colon and rectum. At the same time, the best characteristics in terms of statistical significance and prognostic ability were found in the model, which included only the size of the intestines according to the barium enema — the length and width of the sigmoid colon and the width of the rectum. Removing the sigmoid colon length parameter or adding clinical and other diagnostic features only worsened the qualitative characteristics. And for this model, according to the ROC analysis, good parameters were obtained — with high statistical significance, the area under the curve was 0.93, and sensitivity and specificity were 82.4% and 89.5%, respectively. Therefore, using this model, a nomogram was constructed to predict the risk of sigmoid colon volvulus in patients with idiopathic megacolon/megarectum by the size of the rectum and sigmoid colon (Fig. 2).

The most general conclusions that can be drawn based on the nomogram are as follows: with a score of more than 144, the risk of volvulus is more than 90%. At the same time, the normal dimensions of the rectum and sigmoid colon, that is, the rectum is no more than 8.5 cm and the sigmoid is no wider than 6 cm, are associated with the risk of

volvulus in less than 10% of cases. If there is no megarectum, but the width of the sigmoid colon is more than 12 cm, then the probability of volvulus exceeds 90%. At the same time, with a significant megarectum, when the transverse size of the rectum is more than 11 cm, the risk of volvulus is less than 90% for any size of the sigmoid colon. Finally, when the width of the rectum is less than 11 cm, and the sigmoid is more than 9.7 cm, various combinations are possible with a probability of volvulus of more than 90%, which can be considered as an indication for surgery in the absence of a history of volvulus. The disadvantage of the proposed nomogram is, of course, its construction based on a retrospective analysis and the impossibility of strict validation in a large number of patients due to the rarity of the condition itself — megacolon. Therefore, we intentionally suggest using a strict criterion for choosing treatment — the probability of volvulus is more than 90%. On the other hand, the potential severity of complications of volvulus allows, in our opinion, to use this criterion in determining indications for elective surgical treatment of patients with idiopathic megacolon. The use of this nomogram is also convenient because it takes into account only the data of irrigoscopy, which in any case is advisable for persons with suspected megacolon, and the main importance in it is the size of the rectum and sigmoid colon, which are easy to measure in almost all patients.

CONCLUSION

Idiopathic megacolon is associated with an increased risk of developing sigmoid colon volvulus. At the same time, according to the multivariate logistic regression analysis, the width of the rectum and sigmoid colon are of the greatest importance from the point of view of assessing the risk of volvulus. The risk of volvulus of more than 90%, estimated according to the proposed nomogram, can be considered as an indication for elective surgery in patients with idiopathic megacolon in the absence of a history of volvulus.

AUTHORS CONTRIBUTION

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*

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

REFERENCES

- 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](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000602)
- Gingold D, Murrell Z. Management of colonic volvulus. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012;25:236–244. doi: [10.1055/s-0032-1329535](https://doi.org/10.1055/s-0032-1329535)
- 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](https://doi.org/10.1007/BF02051177)
- Raveenthiran V, Madiba TE, Atamanalp SS, et al. Volvulus of the sigmoid colon. *Colorectal Dis*. 2010;12(7 online): e1–e17.
- Schagen van Leeuwen JH. Sigmoid volvulus in a West Africa population. *Dis Colon Rectum*. 1985;28:712–716. doi: [10.1007/BF02560280](https://doi.org/10.1007/BF02560280)
- 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](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70617-4)
- 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](https://doi.org/10.1007/s11605-013-2343-x)
- 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](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31828c88ac)
- 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](https://doi.org/10.1002/ca.21131)
- 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](https://doi.org/10.1186/s13017-023-00502-x)
- 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](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182404b3d)
- 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](https://doi.org/10.1007/BF02258311)
- 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](https://doi.org/10.1007/s00268-010-0563-8)
- 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](https://doi.org/10.1308/003588409X391776)
- 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](https://doi.org/10.4321/S1130-01082010000400004)
- 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](https://doi.org/10.1002/ca.21131)
- 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.).
- 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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. Преимуществами 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 транзитной 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 контролируемому способу 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 дилатором (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 суток 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 суток 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 невправляющегося 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

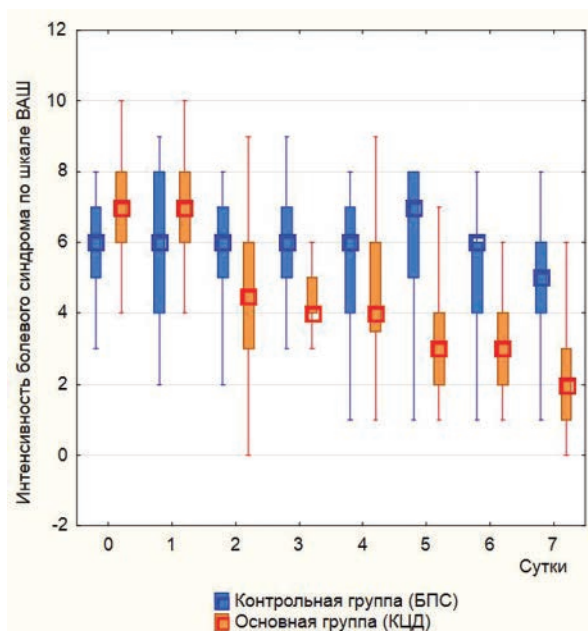


Рисунок 2. Интенсивность болевого синдрома в сравниваемых группах в течение 7 дней после операции

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.

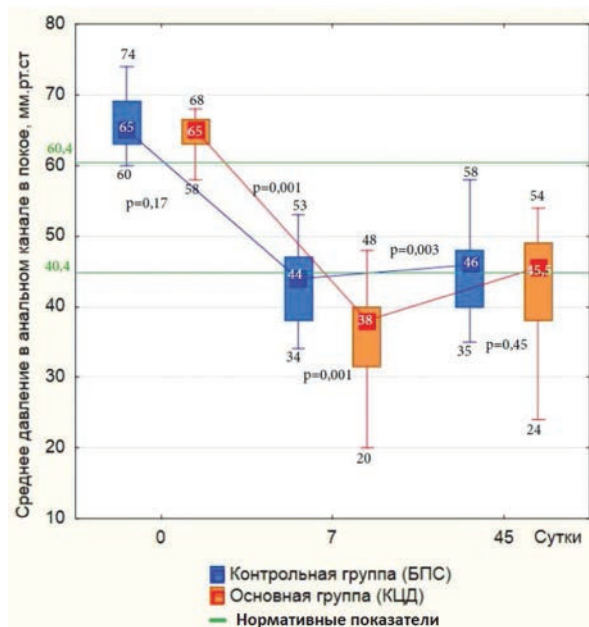
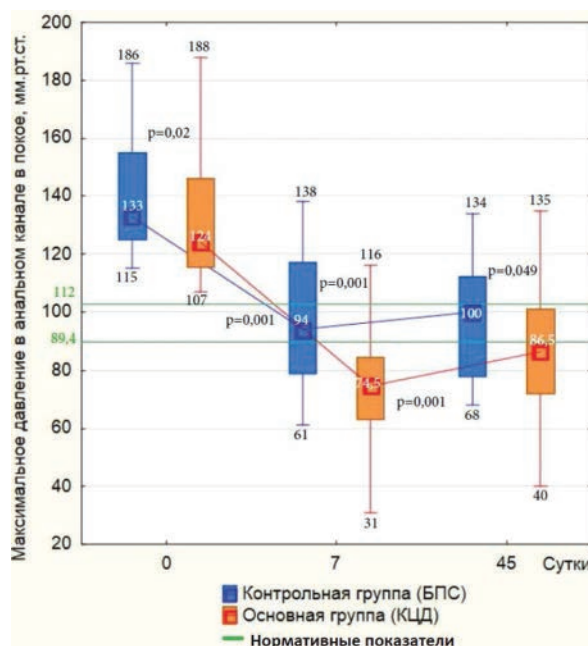
**Рисунок 3.** Среднее давление в анальном канале в покое до операции, на 7 и 45 сутки после операции у пациентов сравниваемых групп**Figure 3.** Pressure in the anal canal at rest before surgery, on days 7 and 45 after surgery**Рисунок 4.** Максимальное давление в анальном канале в покое до операции,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

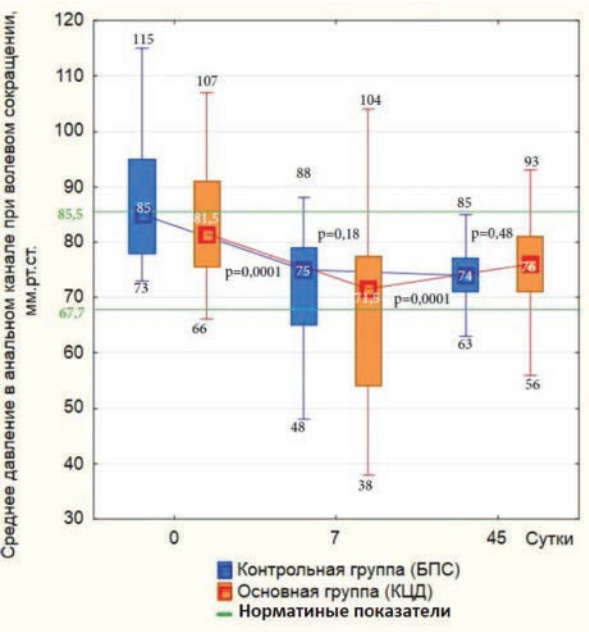


Рисунок 5. Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении до операции, на 7 и 45 сутки после операции у пациентов сравниваемых групп

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

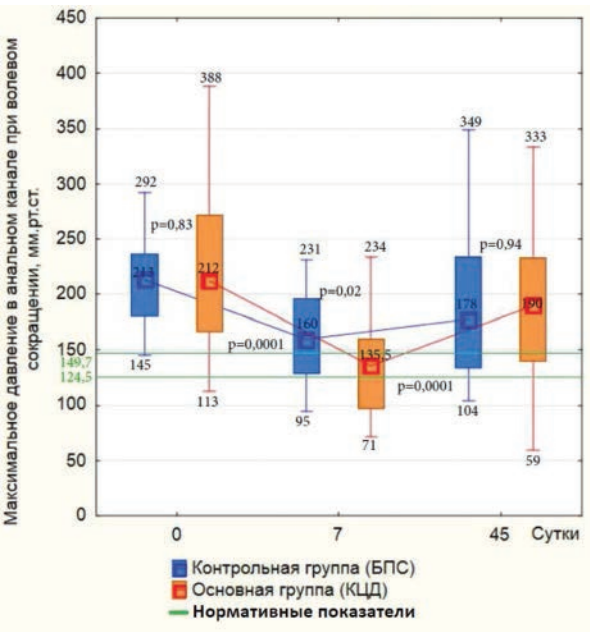


Рисунок 6. Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении до операции, на 7 и 45 сутки после операции у пациентов сравниваемых групп

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 пневмомодивульсии, 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

1. Агапов М.А., Алиев Ф.Ш., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Анальная трещина. *Колопроктология*. 2021;20(4):10–21. doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-2](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-2)
2. Эктов В.Н. Лечение анальных трещин боковой подкожной сфинктеротомией. Автореферат дис. канд. мед. наук. 1984; М., 157 с.
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](https://doi.org/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](https://doi.org/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 randomised controlled trials. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35:1807–1815. doi: [10.1007/s00384-020-03699-4](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03699-4)
6. 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](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70)
7. Ebinger SM, Hardt J, Warschlow 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](https://doi.org/10.1007/s00535-017-1335-0)
8. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002199.pub4)
10. 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](https://doi.org/10.33920/med-15-2204-03)
11. 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.

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.ijisu.2009.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ijisu.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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1007/s10350-007-9162-7)
18. 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](https://doi.org/10.3393/ac.2020.03.16)
19. Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Орлова Л.П., и соавт. Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины. *Колопроктология*. 2010;1(31):4–9.
20. 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.
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/10.1007/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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 (NCT0385046). *Koloproktologia*. 2022;21(1):60–70. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70)
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](https://doi.org/10.1007/s00535-017-1335-0)
8. Tkalic 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/10.1007/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

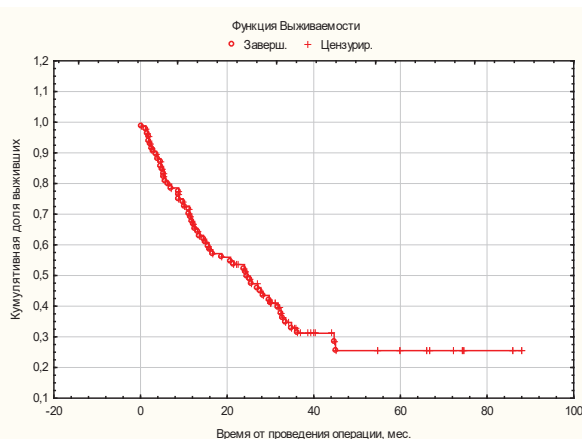


Рисунок 1. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки

Figure 1. Overall survival of patients with metastatic rectal cancer

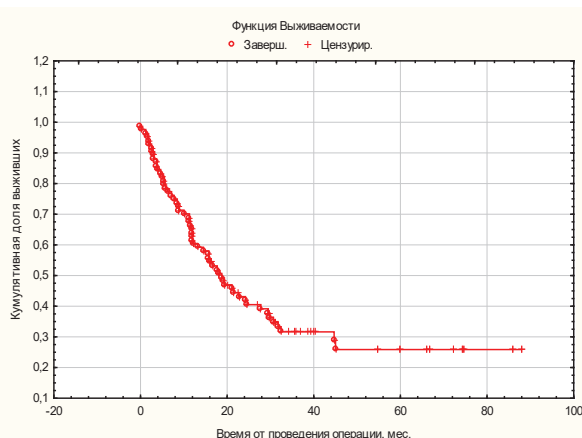


Рисунок 2. Бессобытийная выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки

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

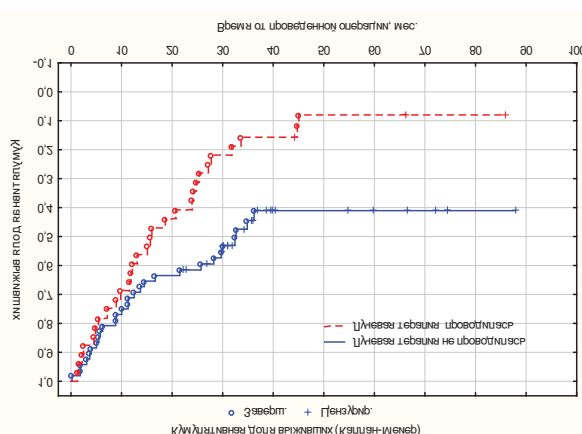


Рисунок 3. Выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки в зависимости от проведения лучевой терапии

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.

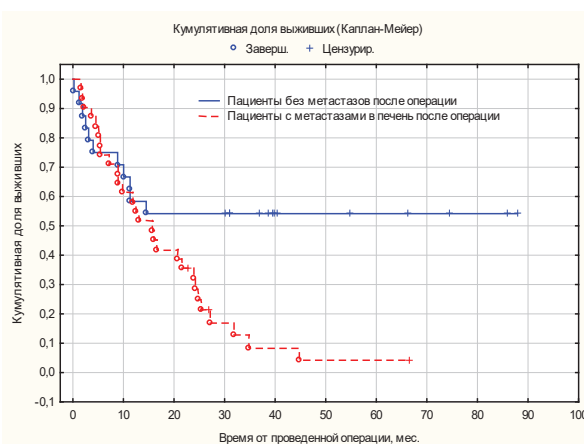


Рисунок 4. Выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки в зависимости от наличия метастатического поражения печени после операции

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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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., Двадненко 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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-полус» 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

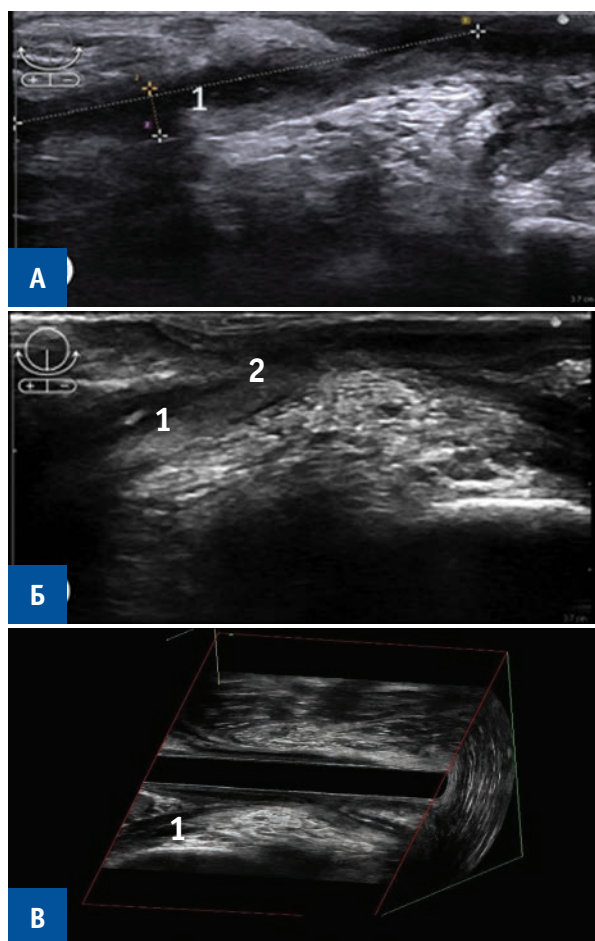


Рисунок 1. ЭРУЗИ пациента с рецидивом свища после выполнения ЛТ + ПСМП:

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).

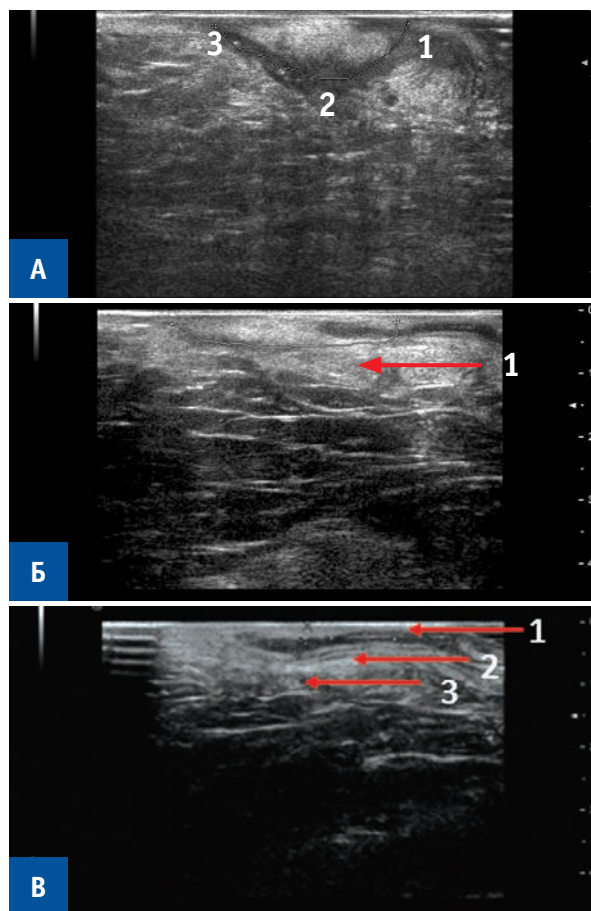


Рисунок 2. ЭРУЗИ — пациента после ликвидации свищевого хода методом ЛТ + ПСМП:

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 раневого 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*
Трансфасциальный 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 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 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 свищевого отверстия. 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 свищевого отверстия (Табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов лечения при сроках наблюдения за пациентами, превышающих 3 месяца, продемонстрировал, что лазерная коагуляция свища в комбинации с перевязкой свищевого хода в межсфинктерном пространстве показала наилучшие результаты среди способов закрытия внутреннего свищевого отверстия (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 свищевого отверстия 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 слизистой 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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.000000000000067](https://doi.org/10.1097/DCR.000000000000067)

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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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).

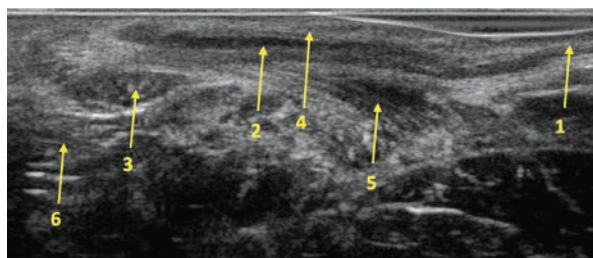


Рисунок 3. Эхограмма 2D ЭРУЗИ, продольное сечение. Строение анального канала. 1 — стенка нижеампулярного отдела прямой кишки, 2 — внутренний сфинктер, 3 — наружный сфинктер, 4 — эпителий и подэпителиальная выстилка, 5 — ножка/пучок *m. levator ani*, 6 — подкожная клетчатка

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

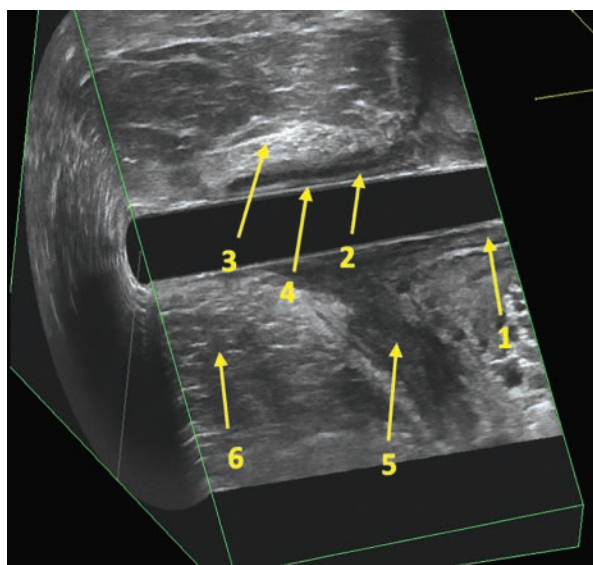


Рисунок 4. Эхограмма 3D ЭРУЗИ, комбинированные сечения (аксиальная и сагиттальная плоскость). Строение анального канала. 1 — стенка нижеампулярного отдела прямой кишки, 2 — внутренний сфинктер, 3 — наружный сфинктер, 4 — эпителий-подэпителиальная выстилка, 5 — ножка/пучок *m. levator ani*, 6 — подкожная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

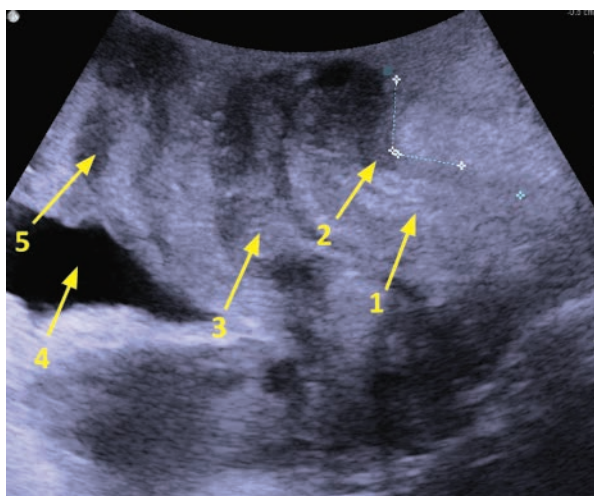


Рисунок 5. Эхограмма трансперинеального ультразвукового исследования. 1 — просвет нижнеампулярного отдела прямой кишки, 2 — аноректальный угол, 3 — просвет влагалища, 4 — просвет мочевого пузыря, 5 — уретра

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.

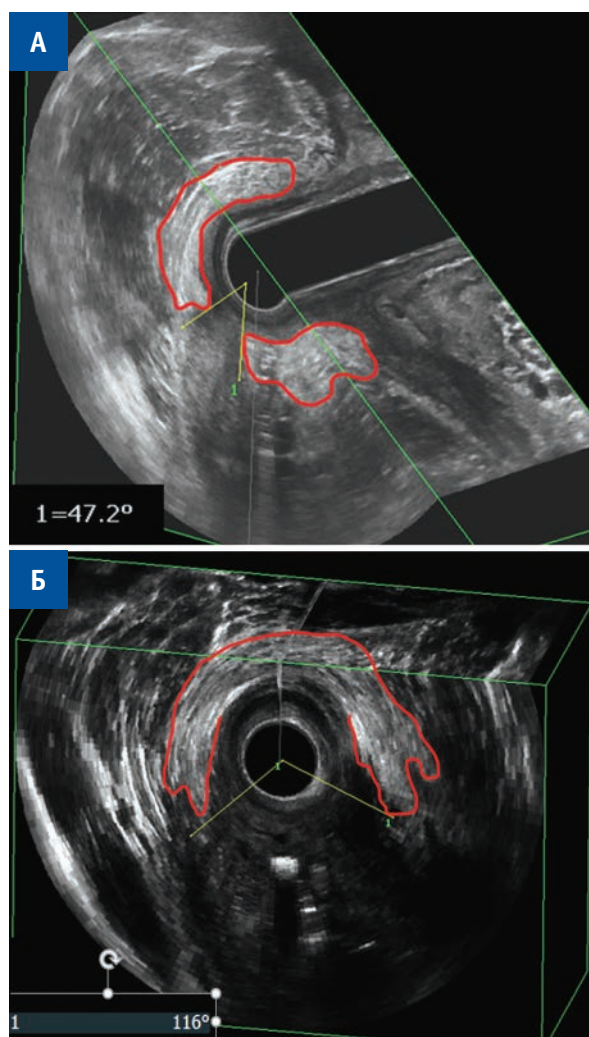


Рисунок 6. Эхограмма 3D ЭРУЗИ, комбинированные сечения. А — аксиальная и сагиттальная плоскость, дефект HAC 47 градусов. Б — аксиальная и коронарная плоскость, дефект HAC 116 градусов. Красная линия — контуры неизмененного HAC.

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.

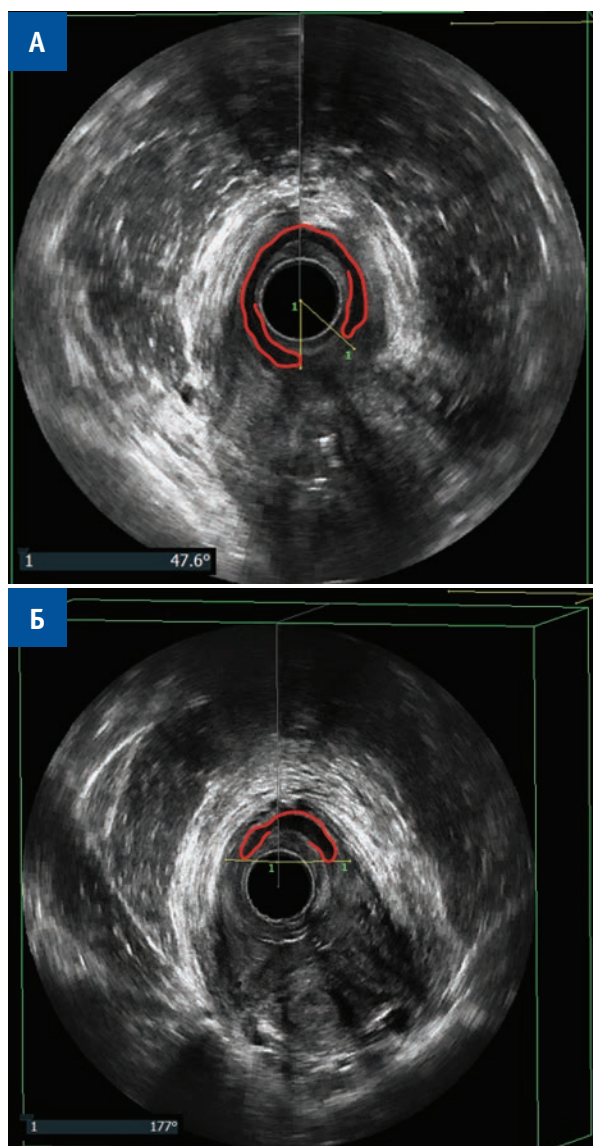


Рисунок 7. Эхограмма 3D ЭРУЗИ, аксиальное сечение. А — дефект внутреннего сфинктера 47 градусов. Б — дефект внутреннего сфинктера 177 градусов. Красная линия — контуры неизмененного внутреннего сфинктера.

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.).

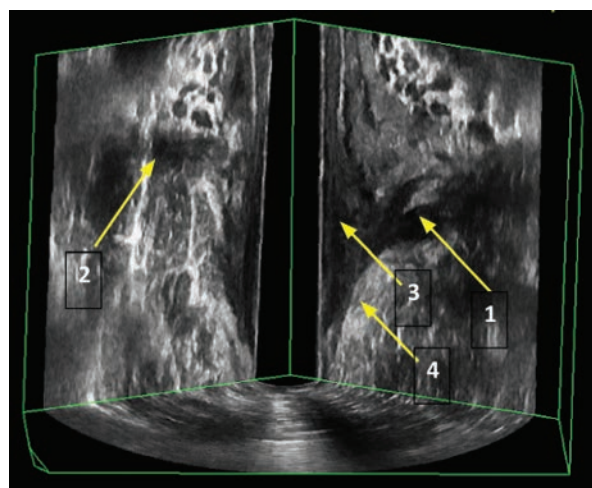


Рисунок 8. 3D ЭРУЗИ, косое коронарное сечение. 1 — правая ножка *m. levator ani*, 2 — бесформенные рубцовые изменения в зоне *m. levator ani*, 3 — внутренний сфинктер, 4 — глубокая порция наружного сфинктера

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

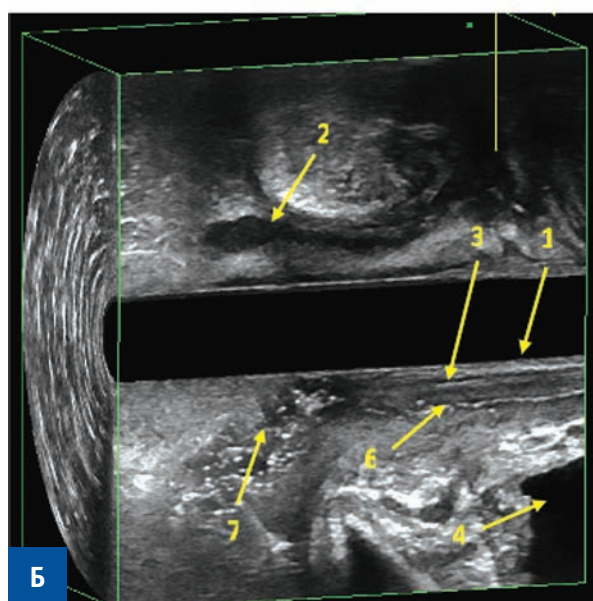
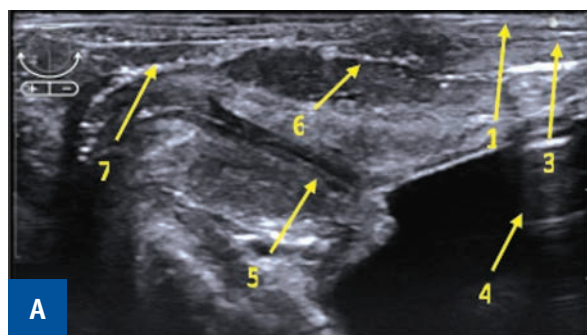


Рисунок 9. Эхограмма анального канала. А — 2D ЭРУЗИ, продольное сечение. Б — 3D ЭРУЗИ, сагитальное сечение. 1 — стенка нижнеампулярного отдела прямой кишки, 2 — внутренний сфинктер, 3 — фрагменты ректовагинальной перегородки, 4 — просвет мочевого пузыря, 5 — уретра, 6 — просвет влагалища, 7 — дефект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

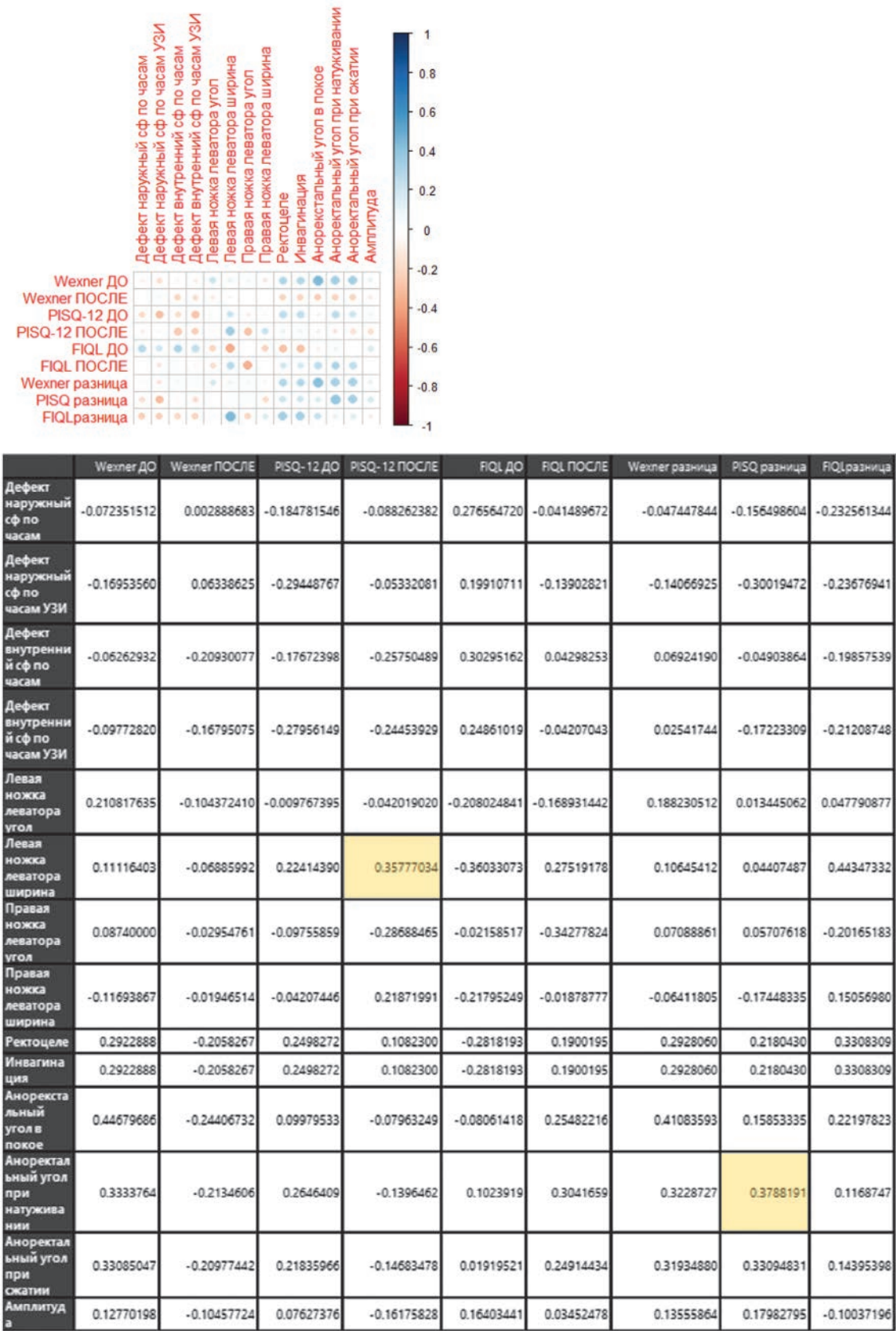


Таблица 3. Значения *P* для коэффициентов корреляции
Table 3. *P*-values for correlation coefficients

	FIQL ДО	FIQL разница	PISQ-12 ДО	PISQ-12 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 послеродовой анальной инконтиненции. Показательно, что хирургическое лечение значительно улучшило функциональное состояние и качество жизни у пациенток, 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: *Маркарян Д.Р., Лукьянов А.М., Киселев Д.О., Агапов М.А.*

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

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

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

Редактирование: *Маркарян 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)

Маркарян 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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.bpo-bgyn.2003.09.007](https://doi.org/10.1016/j.bpo-bgyn.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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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.bpo-bgyn.2003.09.007](https://doi.org/10.1016/j.bpo-bgyn.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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/10.1111/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/10.1111/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, Мясина 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., Мясина 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

- 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.
- 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.
- 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](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002761)

4. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018 Jun 23;391(10139):2537–2545. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/10.1111/jgh.15898)

<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>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Adizov S.A., Clinical hospital «RZD-Medicine», Varfolomeeva st., 92A, Rostov-on-Don, 344011, Russia; e-mail: suliman_adizov@mail.ru

Received — 13.11.2023

Revised — 19.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

INTRODUCTION

In common clinical proctological practice, one of the most common conditions is anal fistulas with a prevalence 10–12 cases per 100 thousand people and up to 30–45% in the total structure of colorectal diseases [1,2]. In most cases, fistulas are formed as an outcome of perianal abscess in patients up to 50 years, more often in men [3]. As for surgery, despite the active use of modern sphincter-preserving procedures (ligation of the fistula in the intersphincteric space (*LIFT*), laser ablation of the fistula (*FiLaC*), video-assisted

treatment of anal fistulas using a fistuloscope (*VAAFT*), etc.), the effectiveness of such minimally invasive techniques remains controversial. For example, when performing the *LIFT*, the rate of successful outcomes is 40–80%, and the anal incontinence is 1.5–6.0% of cases [4–6]. The 'surgical success' of *FiLaC*, including patients with recurrent fistulas, is 69.7%, and the rate of anal incontinence is 1% [7]. According to another meta-analysis, the rate of effective use of this technique reaches only 63% [8].

The most studied 'gold standard' of surgery for complex trans- and extra-sphincter fistulas

remains excision of the anal fistula with the rectal advancement flap.

This technique provides long-term closure of the fistula in up to 87% of cases with anal incontinence of 7.0–20.4%, and the risk of recurrence of 7.4% [4,5,9]. When performing such procedures, of course, the key points are the quality of flap formation with adequate blood supply and closure without tissue tension.

Intraoperative fluorescent angiography with indocyanine green (ICG) is a method for evaluating tissue perfusion and vascular network. Indocyanine Green is a tricarboxyanine compound soluble in water, rapidly and actively binds to plasma proteins and has a favorable safety profile, which makes it promising for use in angiography [10–12]. This fluorescent agent has already

been successfully used in colorectal surgery, upper gastrointestinal surgery, transplantation, oncology and is considered as the main method for ensuring the safety of these procedures [13,14]. However, scientific studies on intraoperative ICG for the blood supply of the rectal advancement flap for anal fistulas are rare in the literature. In particular, according to PubMed, only 1 article was published (Primo-Romaguera, V. et al, 2023), which described a single case of the use of ICG angiography in plastic surgery with an advancement flap [15].

AIM

to assess the feasibility of ICG for rectal advancement flap in patients with anal fistulas.

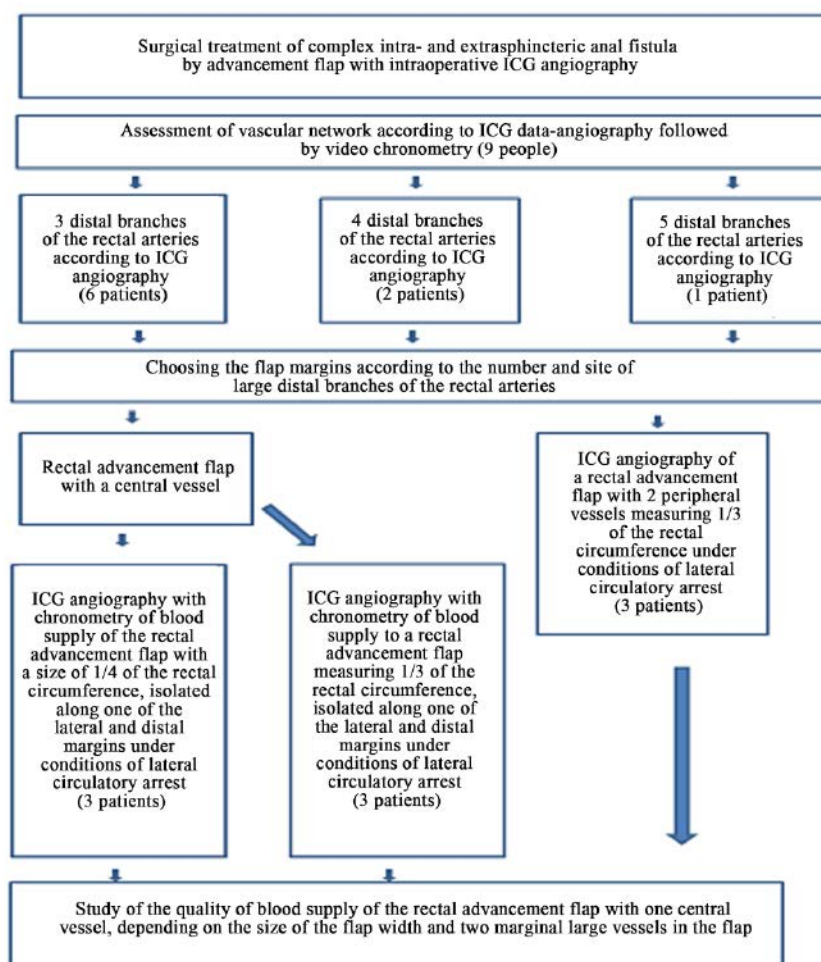


Figure 1. Study design

PATIENTS AND METHODS

A prospective cohort study of intraoperative ICG and its video recordings included 9 patients: 6 (66.7%) males, aged 21–69 years.

The study was approved by the local independent Ethics Committee, and all the patients signed consent to undergo surgery under conditions of intraoperative angiography using intravenous fluorescent stain — ICG. The criteria for inclusion of patients in the study were: trans- and extrasphincteric anal fistulas of varying complexity, cryptoglandular origin, no surgery before, signed consent to intraoperative ICG angiography.

Exclusion criteria were: post-radiation, congenital fistulas, fistulas in tumor diseases, fistulas of tuberculous and actinomycotic etiology, fistulas in Crohn's disease and ulcerative colitis, as well as colorectal surgery in the history.

The overall design of the study is shown in Figure 1. In the preoperative period, all the patients underwent checkup in accordance with National Clinical Guidelines for the treatment of anal fistulas [16], including anoscopy, video colonoscopy, ultrasound, pelvic MRI, fistulography.

Surgery for the anal fistula with the rectal advancement flap ICG angiography step by step

All procedures were performed using Karl Storz IMAGE1 S™ H3-LINK (TC 300) + CONNECT™ (TC 200) equipment (Germany) under general anesthesia lithotomy position, using a standard set of surgical instruments used in performing perineal surgery. To stain the fistula track, a solution of methylene blue was used, which was diluted immediately before administration in a 1:1 ratio with a 3% solution of hydrogen peroxide.

The first stage, after installing a 23-mm beak-shaped anoscope with a 1/2-circle transverse cut-out, was to stain the fistula track with the determination of the internal fistula opening, then ICG was injected into the peripheral vein at a dose of 0.25 mg/kg in order to study the vascular network of the rectum and select the flap margins being formed. After the injection of ICG into the peripheral vein, the arterial phase begins first, and its

end was accompanied by the onset of the venous phase and, accordingly, staining of the veins and maximal fluorescence (Fig. 2–4).

Taking into account the number and site of the distal branches of the rectal arteries, the margins of the 'cutting out' of the flap were marked so that patients with 3 distal branches of the rectal arteries had one vessel in the center of the flap, and patients with 4 and 5 branches had two adjacent

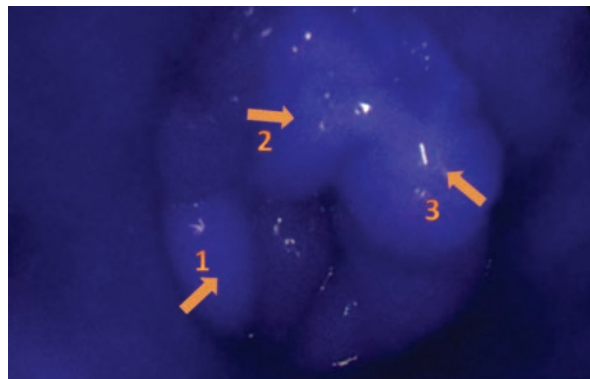


Figure 2. Rectal vascular network with 3 distal branches of the rectal arteries (using ICG-angiography)

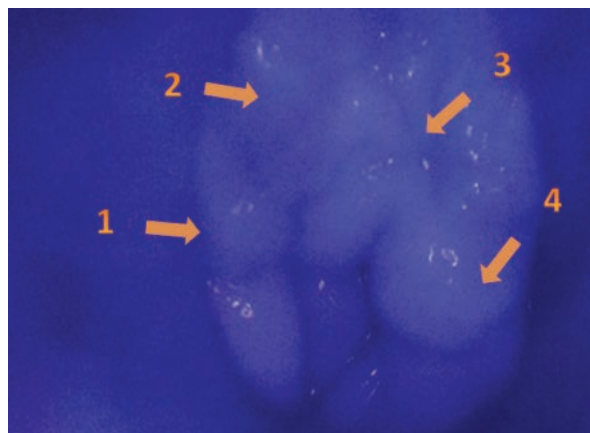


Figure 3. Rectal vascular network with 4 distal branches of the rectal arteries (using ICG-angiography)

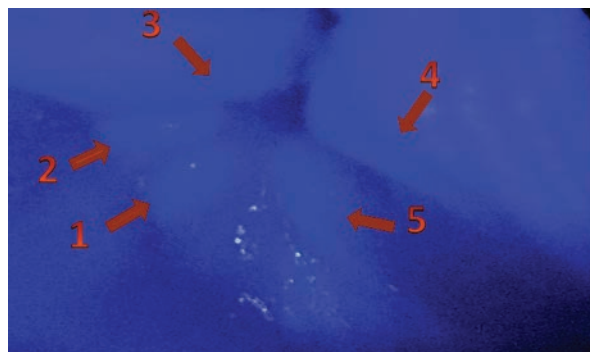


Figure 4. Rectal vascular network with 5 distal branches of the rectal arteries (using ICG-angiography)

vessels in the flap being formed along the periphery. The next step was to excise the external opening of the fistula track with an ellipsoidal incision to the intra-sphincter part of the fistula passage, followed by *FiLaC*, or stitching the internal fistula opening. Flap formation began with an incision in the perianal area and one of the lateral sides so that the width and height of the flap was 1/3 of the rectal circumference scalpel, scissors and bipolar coagulation with visualization and preservation of the internal anal sphincter. The distal part of the flap was formed by a perianal incision. To assess the blood supply to the flap, depending on its width, repeated administration of ICG at a dose of 0.25 mg/kg with ICG-angiography was performed, followed by video recording for chronometry under conditions of simulated lateral circulatory arrest created by applying a Satinsky clamp on the contra lateral isolated side of the flap. Lateral circulatory arrest was performed as

follows: in 3 patients of group 1, as well as in patients of groups 2 and 3, the flap size was 1/3 of the rectal circumference, and in the remaining 3 patients the flap size of 1/4 of the rectal circumference (Fig. 5–8).

After repeated ICG angiography, in all the patients the contra lateral margin of the flap was formed with further fixation of the rectal advancement flap Vicril 2/0.

Retrospective analysis with chronometry of video recordings studied the rectal vascular network and the rectal advancement flap were evaluated, the intervals between intravenous administration of ICG, the beginning of the arterial phase characterizing the intensity of arterial blood flow, and then the venous phase, which is accompanied by maximal fluorescence, that is, the time to achieve complete perfusion of the rectal wall, which characterizes venous outflow, were calculated. There were no intraoperative

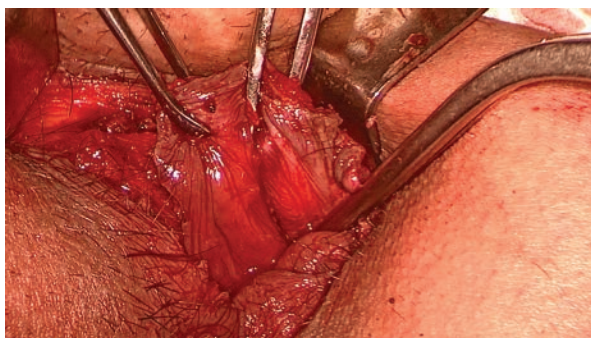


Figure 5. Lateral circulatory arrest at the advancement flap

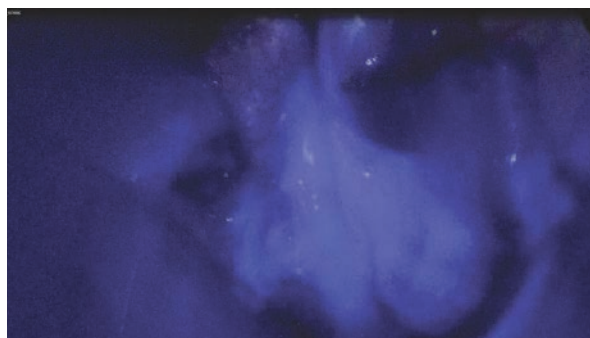


Figure 7. Phase of maximal fluorescence of the rectal advancement flap at lateral circulatory arrest

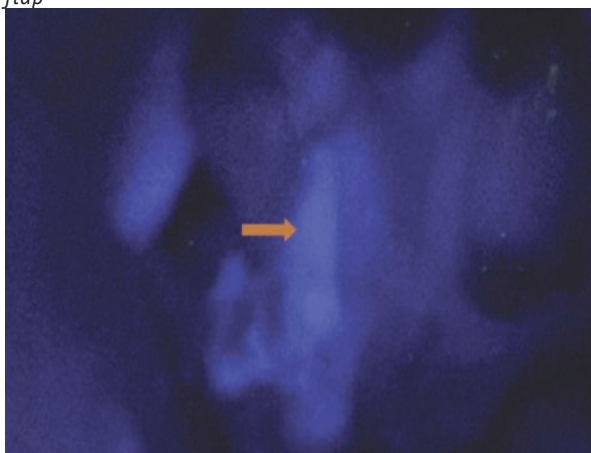


Figure 6. ICG of the rectal advancement flap with the central vessel at lateral circulatory arrest (arterial phase)

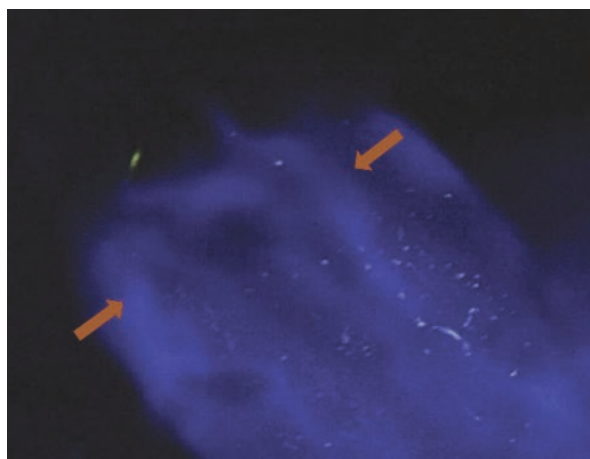


Figure 8. ICG of the rectal advancement flap with 2 peripheral vessels

Table 1. Chronometry of blood supply of intact rectum and rectal advancement flap according to ICG-angiography

Phase	Chronometry index of the intact rectum			Chronometry index of a rectal advancement flap	
	Group 1 (n = 6)	Group 2 (n = 2)	Group 3 (n = 1)	Rectal advancement flap measuring 1/3 of the rectal circumference under conditions of lateral circulatory arrest (n = 6)	Rectal advancement flap measuring 1/4 of the rectal circumference under conditions of lateral circulatory arrest (n = 3)
Arterial phase, sec.	31–41 (34.3)	32–34 (33)	35	33–36 (34.3)	32–45 (37.6)
The phase of maximal fluorescence (arterial phase + the beginning of the venous phase), sec.	49–68 (59.3)	54–57 (55.5)*	57*	59–68 (61.5)**	75–80 (77.6)**

Note: * Statistically significant differences in the indicators of group 1 compared with similar parameters in groups 2 and 3 during ICG angiography of the intact rectum; ** Statistically significant differences in the indicators during the rectal advancement flap formation measuring 1/4 of the rectal circumference compared with similar parameters in the comparison group

complications. To analyze the immediate and long-term results, patients were examined daily during their stay in hospital, then every week for the next 3 weeks.

STATISTICAL METHODS

Statistical processing of the obtained data was performed on a personal computer in the Statistica 10.0 software package (Statsoft, USA). The Kruskal-Wallis H-test was used to compare the indicators. The differences were recognized as statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Distal branches of the rectal arteries were detected in all patients. As already noted in the section 'Patients and Methods', depending on the number of identified arteries, all patients were divided into 3 study groups. Group 1 included patients with 3 distal branches of the rectal arteries, and groups 2 and 3 included patients with 4 and 5 branches, respectively. Taking into account the number of arteries, a rectal advancement flap was formed with a width and height of 1/3 of the rectal circumference in such a way that in patients of group 1 the vessel was in the center of the flap,

and in patients of groups 2 and 3 — two adjacent vessels along the flap periphery.

Subsequently, in order to assess blood supply in conditions of simulated lateral circulatory arrest, patients were divided into 2 groups depending on the flap width.

The next step, for a high-level assessment, we studied chronometry of blood supply from video recordings, with an accurate calculation of the time of onset of all phases of both the intact rectum and the rectal advancement flaps of various widths.

The results of chronometry are presented in Table 1.

Due to the detailed chronometry of the video recordings, the mean time of the onset of the arterial phase and the phase of maximal fluorescence of the intact intestine and the rectal advancement flap under simulated lateral circulatory arrest was determined. The time of the onset of the arterial phase, characterizing the intensity of arterial blood supply, was comparable in all groups, regardless of the characteristics of the rectal vascular network.

There was also no significant difference in arterial blood supply and flaps of different widths. However, the following changes in venous outflow were detected: with a rectal advancement

flap width of 1/3 of the rectal circumference, a slight elongation of venous outflow was revealed, expressed in an elongation of the mean time of onset of the maximal fluorescence phase to 61.5 seconds, compared with the intact intestine (58.2 sec.), while with a flap width of 1/4 rectal circumference, there was a significant ($p < 0.05$) prolongation of the mean time of onset of the maximal fluorescence phase to 77.6 sec., that is, 1.26 times compared with that in patients with a flap width of 1/3 of the rectal circumference.

No intra- and postoperative complications developed in all patients, and satisfactory grafting of the flap was noted.

DISCUSSION

Despite the significant number of surgical techniques and their modifications aimed at the surgical treatment of anal fistulas, to date, there is no evidence of the undeniable advantages of any of them and, consequently, a 'universal' approach to the treatment of patients of this profile, and the risks of disease recurrence and postoperative complications remain at a high rate. Thus, according to various studies and meta-analyses, the total recurrence rate of rectal fistulas is at least 20% [4,7,17–20].

In this regard, the problem of treating rectal fistulas has been and still remains unresolved for surgical coloproctology. The issue of choosing the surgery for complex fistulas that involve more than 1/3–1/2 of the external sphincter or are located extrasphincteric, associated with a high risk of anal sphincter incontinence and recurrence, is still controversial.

The 'basic' method, widely used and recommended is fistulectomy with rectal advancement flap, providing efficiency of up to 87%. However, the rate of healing of the fistula with scarring of the anal canal is about 58.3%, the risk of recurrence — up to 7.5%, and the rate of anal incontinence in the range of 7.0–20.4% [4,16,17,19]. These procedures can be attributed to plastic ones, the advantages of which include high efficiency, low risk

of sphincter lesion, minimal risk of infection and minimal healing time of postoperative wounds and, accordingly, short periods of rehabilitation after surgery [21].

When performing such procedures, it is necessary to adhere to the canons of safe reconstructive plastic surgery, namely, ensuring adequate blood supply to the rectal flap, absence of tissue tension, optimal ratio of flap width and height, absence of 'dead' spaces and proper postoperative management. It should be emphasized that one of the main reasons for the unfavorable results of surgical treatment is precisely the insufficiency of blood supply to the rectal advancement flap, and therefore, an intraoperative assessment of the blood supply to the formed flap is extremely important.

In this aspect, the method of fluorescent ICG navigation is diagnostically valuable, which allows real-time assessment of the vascular network and timely 'individualize' operational approach. Colorectal surgery, in particular, has turned out to be one of the main areas for the clinical application of ICG-angiography, as it allows quantifying the level of intestinal blood supply, evaluating individual features of the anatomy of the vascular bed and, as a result, ensuring high efficiency and safety of the performed surgery [22].

In our study, using ICG-angiography followed by chronometry, we studied the parameters of the vascular network of the intact rectum and the formed rectal advancement flaps during lateral circulatory arrest. This made it possible to simulate conditions for an objective assessment of the effect of the width of the cut flap on the key chronometric parameters of blood supply — the mean time of the onset of the arterial and venous phases.

As already noted in the section 'Patients and Methods', in each group of patients included in the study, the site and course of the rectal arteries differed: group 1 consisted of patients with 3 large distal branches of the rectal arteries, and groups 2 and 3 — patients with 4 and 5 branches, respectively. Taking into account the number and

sites of the distal branches of the rectal arteries, we determined the margins of flap in such a way that patients with 3 distal branches of the rectal arteries had one vessel in the center of the flap, and patients with 4 and 5 branches had two nearby vessels in the tissues of the flap being formed along the periphery.

As a result, it was found that in the intact rectum, the mean time of the onset of the arterial phase and the phase of maximal fluorescence in all the studied groups was comparable.

Subsequently, during the formation of a rectal advancement flap and the chronometry of video recordings under conditions of lateral circulatory arrest, the following data were obtained: the time of onset of the arterial phase of the intact rectum and the flap of different widths was comparable, while with the width of a rectal advancement flap of 1/3 of the rectal circumference, a slight elongation of venous outflow was revealed, expressed in an elongation of the mean time of onset of the maximal fluorescence phase up to 61.5 seconds, and with a flap width of 1/4 of rectal circumference — in a significant ($p < 0.05$) prolongation of the mean time of onset of the maximal fluorescence phase to 77.6 seconds, that is, 1.26 times compared to that in patients with a flap width of 1/3 of the rectal circumference, which can be explained by a decrease in collateral vessels involved in venous outflow, which, in turn, may be an unfavorable factor for the engraftment of the flap. Summarizing the results obtained, we conclude that ICG-angiography is an extremely promising method in the anal fistulas surgery, as it allows to visualize the arterial vessels of the rectum intraoperatively, which contributes to the selection of the rectum area margins for the rectal advancement flap formation followed by closure of the internal fistula with adequate blood supply in order to prevent complications in the postoperative period, associated with insufficient blood supply.

CONCLUSIONS

1. ICG-angiography can be recommended for use to assess the vascular network of the rectum and to select margins for the rectal advancement flap with adequate blood supply in the treatment of complex anal fistulas.
2. A detailed analysis of the chronometry of the blood supply to a flap of 1/3 of the rectal circumference in conditions of lateral circulatory arrest revealed the absence of a significant difference in the time of onset of the arterial phase, regardless of the width of the flap compared with the intact rectum. However, a significant elongation of the venous phase with a flap width of 1/4 of the rectal circumference, indicating a deterioration in blood supply due to the intersection of venous collaterals.
3. In connection with the data obtained, it is advisable to isolate a rectal advancement flap of 1/3 of the rectal circumference with a central location of the vessel in patients with 3 distal branches of the rectal arteries, and in patients with 4 and 5 distal branches of the rectal arteries with the marginal location of 2 nearby vessels in the flap, which is accompanied by satisfactory blood supply to the flap.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Aleksandr G. Khitaryan, Suleiman A. Adizov*

Collection and processing of the material: *Vasiliy 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*

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

Vasiliy 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

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, Lehur 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1007/s10151-020-02165-1)
8. Frountzas M, Stergios K, Nikolaou C, et al. Could *FiLaCTM* 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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 «НМИЦ 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

Received — 29.11.2023

После доработки — 18.12.2023

Revised — 18.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

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% пациентов, 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70171-7) PMID: 17540305.
6. Cohen-Kerem R, Railton 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(05)70356-3)

PMID: 9546093.

8. Cohen-Kerem R, Railton 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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 рифаксимина 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 Чао1 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

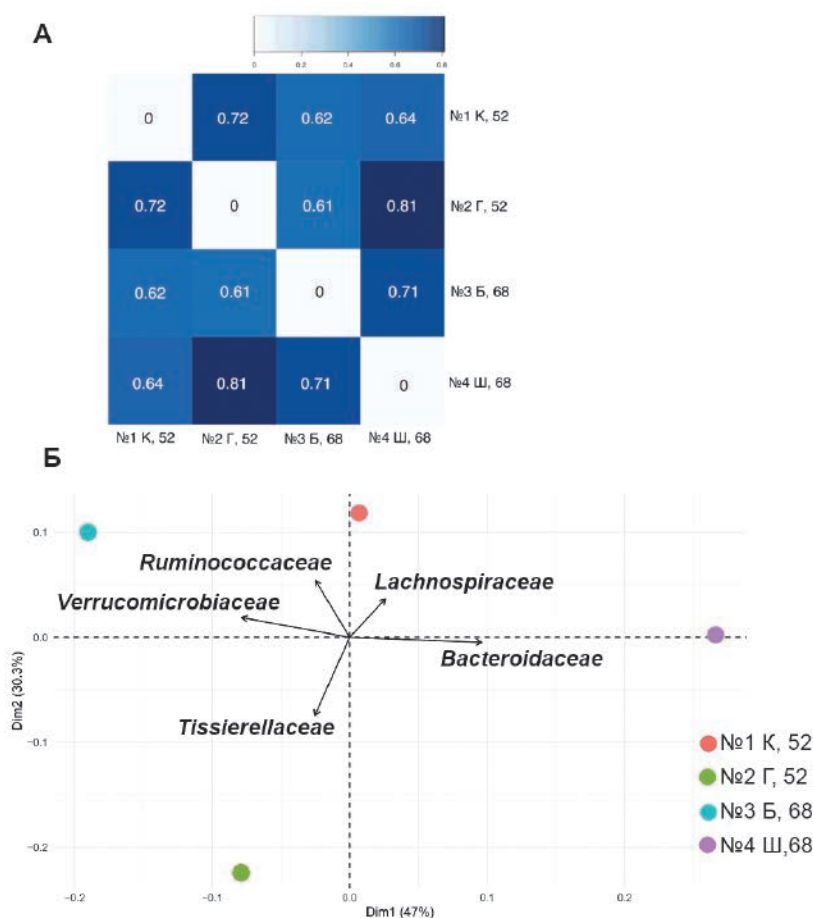


Рисунок 1. Бета-разнообразие микробиоты воспаленных дивертикулов. А — Тепловая карта, построенная на основе критерия несходства Брея-Кёртиса. Б — Двойная диаграмма PCA.

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

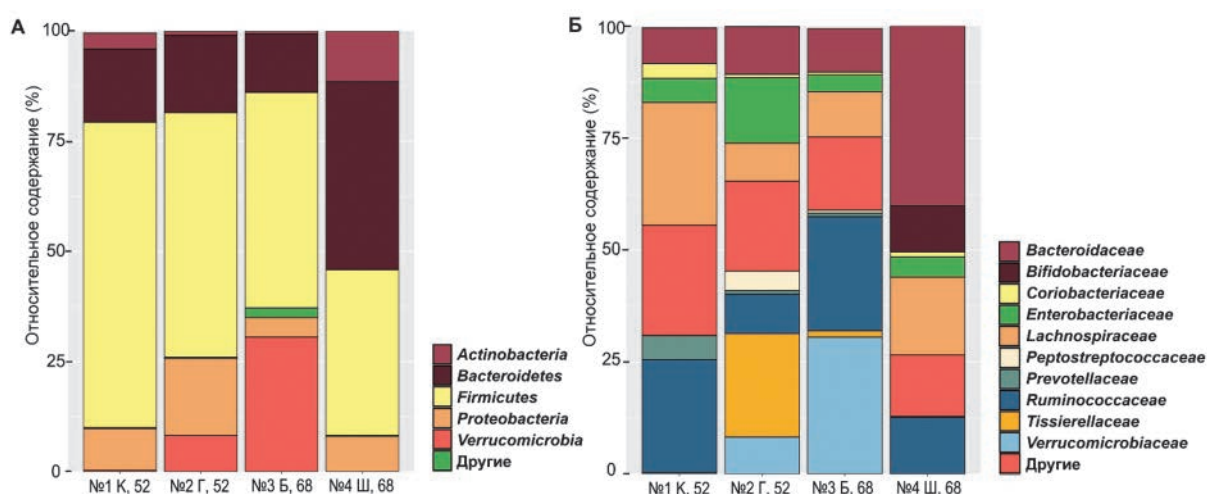


Рисунок 2. Содержание (%) фил (А) и семейств (Б) в воспаленных дивертикулах. На уровне фил показаны таксоны с относительным содержанием выше 1%. На уровне семейств показаны топ 10 наиболее многочисленных семейств.

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 дивертикул 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1159/000381431)
- Sheth A, Floch M. Probiotics and diverticular disease. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(1):41–4. doi: [10.1177/0884533608329230](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009)

rev.00045.2009

- Di Piero F. Gut microbiota parameters potentially useful in clinical perspective. *Microorganisms*. 2021;9(11):2402. doi: [10.3390/microorganisms9112402](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.515614)
4. Ardatskaya M.D., Achkasov S.I., Veselov V.V., et al. Klinicheskie rekomendatsii. Divertikulyarnaya bolezнь. *Koloproktologiya*. 2021;20(3):10–27. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1159/000381431)
11. Sheth A, Floch M. Probiotics and diverticular disease. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(1):41–4. doi: [10.1177/0884533608329230](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/10.1128/AEM.03549-13)
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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/10.1128/AEM.03549-13)

<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>

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-shtyrkova@mail.ru

Received — 23.08.2023

Revised — 22.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

LIST OF ABBREVIATIONS

Allo-HSCT — Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation;

Auto-HSCT — Autologous hematopoietic stem cell transplantation;

GCS — glucocorticosteroids;

MRI magnetic resonance imaging;

AML — acute myeloid leukemia;

ALL — acute lymphoblastic leukemia;

ICU — Intensive Care Unit;

PI — perinatal infection;

CPA — complicated perianal abscess;

ChT- chemotherapy.

INTRODUCTION

Infection of the soft tissues of the perianal region (hereinafter referred to as perianal infection) occurs in 7–11% of oncohematological patients [1–5].

Perianal infection (PI) in this category of patients differs in the variability of clinical manifestations.

In addition to anal abscesses and fistulas, PI includes inflammatory masses, necrosis of the skin of the anal canal and perianal area, soft tissue lesion due to hematogenous spread of infection, etc. [1,6]. The proportion of patients with PI requiring surgical treatment is 22.1% [6]. The group of patients with complicated perianal abscess (CPA), lesions of deep cellular spaces and pelvic organs appears to be the most severe [7]. The development of infection in oncohematological patients occurs against the background of an active tumor process, lesion to the hematopoiesis system, disorder of cellular and humoral immunity, therapy with cytostatics and glucocorticosteroids (GCS). Under these conditions, local manifestations of infection may be extremely scarce or absent [1,6], and traditional clinical signs such as fever, leukocytosis, and the activity of proinflammatory markers lose their diagnostic value. Surgical treatment of patients with hemoblastosis is associated with the risk of infection dissemination. The incidence of sepsis is 20–33% [4,8]. A disorder of the function of cellular immunity is the cause of such problems of the postoperative period as the lack of borders of infection and wound reparation. The published studies present summary data on the results of treatment of oncohematological patients with various forms of PI. Studies covering the diagnosis and treatment of CPA in patients with hemoblastosis are not presented in the literature. The urgent tasks are: to develop reliable criteria for the diagnosis and assessment of the changes of the course of the infectious process in CPA; to study the rational strategy of antibacterial therapy; to evaluate the possibility and effectiveness of using modern methods of treatment of purulent wounds in patients with neutropenia, such as hydro-impulse and vacuum therapy [9,10]. The most important aspect of the study is the possibility of antitumor therapy in this category of patients. In addition to the immediate threat to the patient's life, infectious complications requiring long-term treatment hinder the implementation of cytostatic therapy programs and have a negative impact on the oncological prognosis

[11]. According to the research by Solmaz, S. et al., the presence of anorectal complications increases the overall mortality rate in oncohematological patients from 22.2% to 41.2%, and with an active tumor disease of the blood system, its value reaches 60.9% [4].

The concentration of patients with tumors of the blood system allows analyzing aspects of the diagnosis and treatment of CPA in this category of patients on a large number of clinical cases.

AIM

To work out an algorithm for the diagnosis and treatment of CPA in oncohematological patients.

PATIENTS AND METHODS

The study, performed between January 2021 and December 2022, included patients with an established diagnosis of hemoblastosis and an infectious lesion of the soft tissues of the perianal area. CPA was distinguished in the presence of a supralelevator abscess, pelvic phlegmon, lesion of the rectal wall above the level of the dentate line, and pelvic organ lesion. The presence of an infectious process in the perianal tissue and the volume of the lesion were evaluated clinically and according to magnetic resonance imaging (MRI) data. Clinical signs of PI were considered to be the presence of inflammatory infiltration, abscess, necrosis or pararectal fistula. MRI of the pelvic organs was performed to confirm the presence and determine the localization of a pararectal abscess or fistula, as well as in clinically unclear situations in febrile patients. MR signs of inflammation were considered to be high signal intensity, different from the intensity of normal blood vessels. An abscess was defined as a localized accumulation with a signal intensity corresponding to a liquid; a fistula was defined as a tubular structure with an internal and external opening. An intravenous contrast agent was used for the differential diagnosis of scarring and fistulas. The patient's status

Table 1. Characteristics of patients with PI

Indicator	Number of patients, <i>n</i> (%)
Number of patients	78
Gender m/f	34/44
Age median (range) years	41 (18–69)
Diagnosis:	
Acute myeloid leukemia	37 (47.4)
Acute lymphoblastic leukemia	10 (12.8)
Non-Hodgkin's lymphomas	17 (21.8)
Hodgkin's lymphoma	5 (6.4)
Multiple myeloma	4 (5.1)
Others	5 (6.4)
Clinical manifestations of PI:	
Inflammatory mass	42 (53.8)
Anal abscesses, of which	21 (26.9)
Pelvic rectal	7 (8.9)
Anal fistulas	8 (10.3)
Rectovaginal fistulas	1 (1.3)
Perforations of the rectum above the dentate line	2 (2.6)
Lesions of the perianal skin (ulcers, erosions, necrosis)	7 (8.9)

Note: * Chronic myeloid leukemia *n* = 3, chronic lymphocytic leukemia *n* = 2

was assessed according to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale [12].

In order to monitor the microflora, a smear or biopsy was performed from the wound surface. Hemoculture was studied at a body temperature of 38°C and above. When considering PI as a source of sepsis, the species correspondence of microorganisms isolated from the rectum and blood was taken into account.

Drainage of abscesses was performed by pararectal access. Sigmoidostomy was performed in patients with extensive wounds, severe somatic status (4 points on the ECOG scale), prolonged neutropenia, sepsis. In the postoperative period, the surgical status was monitored visually and using MRI. Antibacterial therapy was initiated before surgery and continued in the postoperative period until normothermy and regression of local signs of inflammation. For initial empirical antibacterial therapy, β -lactam antibiotics with β -lactamase inhibitors (piperacillin/tazobactam or cefoperazone/sulbactam) or carbapenem with antipseudomonas activity (imipenem/cilastin, meropenem, doripenem) were used. Modification of antibacterial therapy was carried out according to the results of microbiological studies. Intraoperatively and in the early postoperative period, hydroimpulsive sanitation of the wound surface was used.

0.9% NaCl solution and 0.2% chlorhexidine solution were used during hydroimpulse sanitation. The pressure in the working circuit during the procedure was 7 atmospheres. Vacuum instillation therapy was used in stoma patients. Vacuum drainage was installed on the bottom of the wound for instillation of antiseptics, after which the wound was filled with a polyurethane sponge. For sealing, a film was used, under which the drainage port was immersed. In the inflammatory phase, a vacuum of 120 mmHg was used, during the reparation period, a variable vacuum of 50–80 mmHg was used to stimulate the growth of granulations. System components were replaced after 48 hours.

A statistical analysis included standard methods of descriptive statistics. To test hypotheses on categorical features in comparison groups, an analysis of contingency tables was used. To assess the significance, the two-sided Fisher test (for tables 2×2) and the χ^2 test for tables of larger dimension were used.

RESULTS

PI was diagnosed in 78 patients with hemoblastosis (34 men and 44 women). The mean age of the patients was 41 years (from 18 to 69 years). The majority of patients were with acute leukemia

Table 2. Characteristics of patients with CPA and other forms of PI (n = 78)

Indicator	Patients, n (%)	
	CPA	Other PI forms
Number of patients	7	71
Gender m/f	4/3	33/41
Age median (range) years	49 (33-63)	39 (18-69)
Clinical manifestations of PI:		
Inflammatory mass	—	42 (59.1)
Anorectal abscesses:		
Subcutaneous	—	13 (18.3)
Ischio anal	—	1 (1.4)
Pelvio rectal	7 (100)	—
Anal fistulas	—	8 (11.3)
Rectovaginal fistulas	1 (14.3)	—
Perforations of the rectum above the dentate line	2 (28.6)	—
Lesions of the perianal skin (ulcers, erosions, necrosis)	—	7 (9.9)
A variant of hemoblastosis:		
Acute myeloid leukemia	3 (42.8)	34 (47.9)
Acute lymphoblastic leukemia	2 (28.6)	8 (11.3)
Non-Hodgkin's lymphomas	2 (28.6)	17 (23.9)
Others*	—	12 (20.3)
Remission of the disease	3 (42.8)	43 (60.5)
Chemotherapy	4 (57.1)	55 (77.5)
Allo-HSCT	—	5 (7.0)
Auto-HSCT	—	3 (4.2)
Neutrophils $\leq 500 \times 10^9 / l$	7 (100)	54 (76.1)
Combination of PI with other infections	4 (57.1)	28 (39.4)
Bloodstream infections	4 (57.1) **	11 (15.5) **
Treatment of PI at the previous stage:		
Antibacterial therapy	4 (57.1)	19 (26.8)
Drainage of the abscess	2 (28.6)	3 (4.2)
It was not carried out	1 (14.3)	49 (69.0)
MRI of the pelvic organs was performed	7 (100)	17 (23.9)
The diagnosis was established/corrected after the MRI results	6 (85.7)	4 (5.6)
Observation in the ICU	4 (57.1)	4 (5.6)
Surgical treatment of PI	7 (100)	15 (21.1)
Antibacterial therapy	7 (100)	56 (78.9)

Note: * Hodgkin's lymphoma n = 5, multiple myeloma n = 4, chronic myeloid leukemia n = 3, chronic lymphocytic leukemia n = 2; ** Statistically significant difference $p < 0.05$

(AML — 47.4%, ALL — 12.8%) and non-Hodgkin's lymphomas (21.8%). The most common manifestations of PI were inflammatory masses (53.8%) and perianal abscesses (26.9%) (Table 1).

CPA was diagnosed in 7 (8.97%) of 78 patients (Table 2). Of these, 5 patients showed pelvio rectal abscesses, in 2 patients the lesion of pelviorectal tissue was represented by phlegmon. In addition, two patients had a perforation of the rectum above the dentate line, and 1 had a rectovaginal fistula. The age of patients in this group ranged from 33 to 63 years (median 49), men — 4, women — 3. Acute myeloid leukemia was diagnosed in 3 patients, acute lymphoblastic leukemia — in 2,

non-Hodgkin's lymphomas — in 2. The ineffective PI treatment at previous stages was the reason for the development of CPA in 6 (85.7%) of 7 patients. Thus, in 4 patients, pelviorectal abscesses was revealed against the background of antibacterial therapy of infiltrative forms of PI, in 2 — the progression of the purulent-inflammatory process and the development of pelvic phlegmon after surgical treatment of pararectal abscesses (performed in other medical institutions) without adequate antibacterial therapy in the postoperative period. In all patients, the development of CPA occurred against the background of neutropenia (neutrophils $\leq 500 \times 10^9 / l$); in 3 cases, agranulocytosis

Table 3. Diversity of microorganisms in blood and in rectum detected via CPA diagnostics

Microorganisms	Locus of Isolation	
	Rectal Microorganisms, <i>n</i> = 19	Blood Microorganisms, <i>n</i> = 4
Gram-negative bacteria	12 (63.2)	4 (100)
Family <i>Enterobacteria ceae</i>	10 (52.6)	3 (75)
<i>Klebsiella spp.</i> , of which	4 (21.1)	2 (50)
with ESBL products	2 (10.5)	2 (50)
carbapenem-resistant	1 (5.3)	0
<i>Proteus spp</i>	3 (15.8)	0
<i>Escherichia coli</i> , of which	2 (10.5)	1 (25)
With ESBL products	2 (10.5)	1 (25)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (5.3)	0
Non-fermenting bacteria		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ;	1 (5.3)	1 (25)
<i>Stenotropho monasmaltophilia</i>	1 (5.3)	0
Gram-positive bacteria	4 (21.1)	0
<i>Enterococcus spp</i> ;	4 (21.1)	0
<i>Enterococcus faecium</i> vancomycin-resistant	1 (5.3)	0
Fungus <i>Candida spp</i>	3 (15.8)	0

was tumor, in 4 — myelotoxic against the background of induction or consolidation therapy of acute leukemia. At the time of diagnosis of acute infection, febrile fever was detected in 5 out of 7 patients, two had normothermia (in one case against the background of NSAIDs, in the other against the background of multicomponent antibacterial therapy.

The condition of patients at the time of detection of CPA was assessed as severe and extremely severe (3–4 points on the ECOG scale) in 5 out of 7 cases. Bloodstream infections in CPA were detected in 4 (57.1%) of 7 patients. The incidence of bloodstream infections in CPA was 57.1% (4 out of 7 patients), significantly higher than other forms of PI 15.5% ($p < 0.05$).

Due to sepsis, unstable hemodynamics, and the threat of septic shock, 4 (57.1%) patients with CPA were in the intensive care unit (ICU). It is worth noting the longtime of stay in the ICU, 32.5 (17–54) days (Table 2).

In order to clarify the form of inflammation or site of the pathological focus, MRI was performed in 24 (30.8%) of 78 patients. It should be noted that in the diagnosis of CPA, the data obtained with objective imaging differed from the clinical assessment in 6 (85.7%) of 7 cases. Thus, pelviorectal abscesses were detected during the examination

of patients with subcutaneous inflammatory mass in 2 cases, anal fistulas in 2 and the absence of external signs of PI in 2 cases (Table 2).

The pathogens identified during the diagnostics of CPA were represented by associations of microorganisms, strains of *Klebsiella pneumonia* (20%) and *Enterococcus faecium* (20%), *Pseudomonas aeruginosa* (15%) were more common. The proportion of resistant microorganisms was 25%, including 5% with carbopenemase products. Bloodstream infections in CPA were detected in 4 (57.1%) of 7 patients; in all cases gram-negative microorganisms were identified (Table 3).

All patients with CPA were operated urgently. Abscesses were drained by perianal access, additional collections revision, necrectomy. Sigmoidostomy was performed in three patients with vastperianal wounds and sepsis. It should be noted that in other forms of PI, urgent surgery was performed only in 21.1% of cases.

In all cases, antibacterial therapy was initiated preoperatively. The time of antibacterial therapy varied depending on the clinical situation and the presence of other infectious complications. The minimal time of antibacterial therapy was 21 days. In all patients with CPA, open wound management with step-by-step sanitation using hydro-impulse treatment of the wound surface was used.

Table 4. *Treatment of complicated perianal abscess*

Indicator	Number of Patients, <i>n</i> = 7 (%)
Urgent surgeries for CPA:	
Drainage of perianal tissue	7 (100)
Colostomy	3 (42.9)
Vacuum therapy	2 (28.6)
Scheduled surgeries:	
Closure of the sigmoidostomy	2 (28.6)
Plastic surgery of the perineum with local tissues	1 (14.3)
Plastic surgery of the rectovaginal septum	1 (14.3)
Excision of the anal fistula	1 (14.3)
Wound reparation, days	79 (37–142)
ChT program after PI episode	4 (57.1)
Transplantation of allogeneic hematopoietic blood stem cells	1 (14.3)
Achieved remission of hemoblastosis after PI episode	3 (42.9)
Mortality	2 (28.6)

Despite the positive changes after surgery, in all cases, febrile fever with periods of normothermy occurred within 1 to 1.5 months after surgery. All patients needed anesthesia during the first 10 days. Complications were noted in two patients: bleeding and recurrence of inflammation after palliative drainage.

The wound reparation phase was achieved in all patients. The reparation period ranged from 37 to 142 days, with an average of 79 days. Vacuum instillation therapy was performed on two males after sigmoidostomy. When using vacuum instillation therapy, the mean period of wound reparation was 53.5 days.

Re-operations were performed in five patients: excision of the anal fistula — 1, plastic surgery of the rectovaginal septum — 1, plastic surgery of the perineum — 1, closure of the sigmoidostomy — 2 (Table 4).

After stopping the infectious process, chemotherapy (ChT) was continued in 4 patients, two of whom underwent induction courses, as a result of which remission of acute leukemia was achieved, in 1 case, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was performed. ChT was started in the presence of an open clean wound, against the background of antibacterial therapy. The follow-up period averaged 272.4 days (from 50 to 719 days). Two patients died within 50 and 215 days after surgery from causes unrelated to PI.

A CLINICAL CASE

Patient A., 33 years old. Diagnosis: T-cell lymphoma/leukemia from large granular lymphocytes. The onset of the disease was in 2019, when pancytopenia was detected in the hemogram. Bone marrow and spleen histology (diagnostic splenectomy was performed), showed the diagnosis of T-cell lymphoma/leukemia from large granular lymphocytes (CD3+, CD4–, CD8+, CD5–). Specific therapy was carried out, which was finished in September 2021. Further, follow up was carried out.

In February 2022, the patient was admitted to a city hospital of Moscow with a diagnosis of acute PI, where an urgent surgery was performed to drain the abscess. In the postoperative period, due to persistent hyperthermia, wound revisions were performed three times. From February to April 2022, the patient was at home, with local treatment on his own, metronidazole and NSAIDs. The pain in the wound persisted, hyperthermia was up to 39 °C, and weakness increased.

The patient independently applied to the hematology unit in April 2022. Upon admission, the condition was severe (3 points on the ECOG scale), due to the ongoing infectious process in the perianal area. The level of consciousness was 15 points on the Glasgow scale. The body temperature was 36.6 °C, while taking NSAIDs. The hemogram showed anemia (hemoglobin — 64 g/l),

neutropenia ($0.38 \times 10^9/l$), hypoproteinemia (serum protein was 50.9 g/l). According to CT scans, bilateral pleuropneumonia was detected.

The local admission status is shown in Figure 1a. Extensive necrosis of the skin and subcutaneous tissue spread from the scrotum to the coccyx, phlegmon of the perianal area and perineum was detected.

MRI revealed a supralelevator abscess on the right and an ischiorectal abscess on the left.

The microflora identified in the perianal area was represented by an association of microorganisms: *Klebsiella pneumoniae* with the production of carbapenemases (metallo- β -lactamases); *Proteus hauseri*; *Staphylococcus hominis*.

Antibacterial therapy, transfusions, parenteral nutrition were started.

An urgent revision of the perineal wound, drainage of the pelviorectal abscess, additional collections in the pararectal tissue, and laparoscopic sigmoidostomy were performed. On the third day, a vacuum-instillation system was installed (Fig. 1b). A drainage for the introduction of antiseptic solutions and a polyurethane foam sponge were installed in the abscess cavity. After sealing the bandage, a dilution of 120–100 mmHg was used. The dressing was changed and the microflora in the wound was monitored after 2–3 days. On the 10th day after the surgery, cleansing and reduction of the wound size in the perianal area were noted (Fig. 1b). The

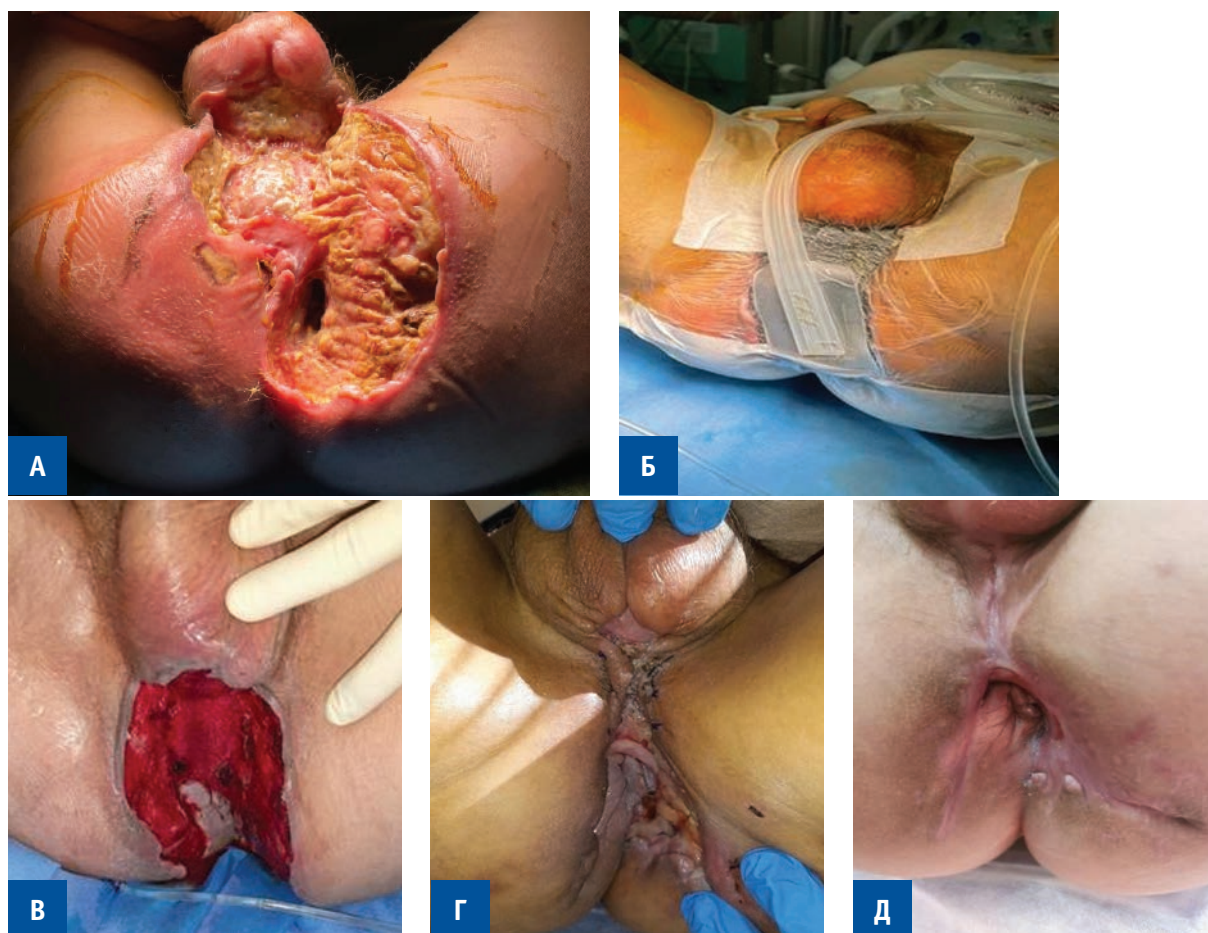


Figure 1. Clinical case. The patient is 33 years old. Diagnosis: T-cell lymphoma|leukosis from large granular lymphocytes
 A — perineal phlegmon, supralelevator abscess, pararectal abscess on the right, ischiorectal abscess on the left. Б — laparoscopic sigmoidostomy, revision of the perineal wound, drainage of the pelviorectal space. A system for vacuum therapy has been installed.
 B — 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 $0.5 \times 10^9/l$

total duration of negative pressure therapy was 38 days.

Despite the positive changes in wound, the patient's condition remained severe, febrile fever continued (Fig. 2). Fever turns were accompanied by an increase in septic markers (presepsin) (Fig. 3).

A thorough check up revealed no other foci of infection. A consistent escalation of antimicrobial therapy was carried out (ceftazidime/avibactam, linezolid, sodium colistimethate, amphotericin B, daptomycin). Taking into account the persistent neutropenia (Fig. 4), 10 plasmapheresis sessions and pulse therapy with methylprednisolone (1000 mg intravenously No. 3) were performed as part of the treatment of the underlying disease. After the steroids, normothermy was achieved; however, no significant changes in the hemogram were obtained.

The patient was in the intensive care unit for 35 days. After stabilization of the patient's condition, antibacterial therapy was de-escalated (the previous regimen was replaced with meropenem and amikacin and then with moxifloxacin). The total duration of antibacterial therapy was 40 days.

After 1.5 months, the plastic surgery of the skin lesion was performed. Complete wound healing was achieved after 2.5 months against the background of persistent neutropenia (Fig. 1 Г-Д). After 8 months (December 13, 2022), the sigmoidostomy was closed without complications.

DISCUSSION

The incidence of CPA according to this study is 8.97% of PI cases.

The CPA in patients with oncohematological diseases and neutropenia is often the result of the ineffectiveness of previous stages of treatment of PI. CPA can develop both with the ineffectiveness of conservative treatment of infiltrative forms of PI, and as a result of further progression of the process after drainage in the absence of adequate antibacterial therapy in the postoperative period. When examining patients with tumors of the blood system, it should be taken into account that clinical signs and laboratory parameters largely depend on factors such as lesion of the hematopoietic system, the use of GCS and cytostatics, the presence of multiple foci of infection. In this

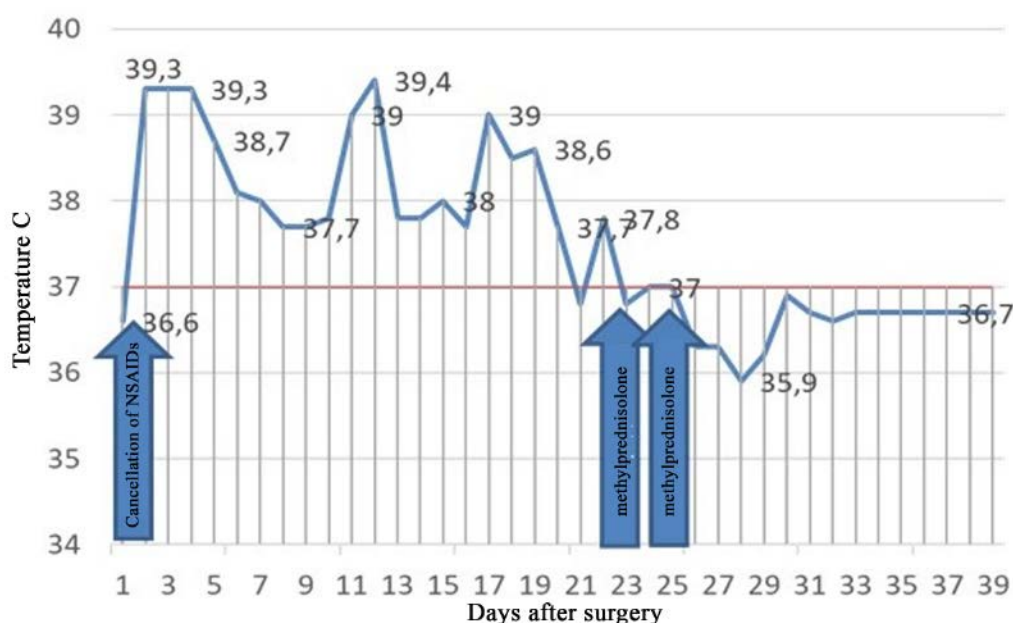


Figure 2. Clinical case. Thermometry data in the postoperative period

study, neutropenia was registered in all patients at the time of infection diagnosis. The presence of fever did not correlate with the wound process and often depended on steroids. Thus, the correct assessment of the local status is the main and often the only criterion for both diagnosis and subsequent monitoring of the infectious process. It is important to show that invasive diagnostic procedures (digital rectal examination and proctoscopy) in these patients are associated with the risk of dissemination of infection into tissues and

blood [4]. The clinical examination in this category of patients should be supplemented with objective imaging methods that exclude invasive effects on the focus of infection.

Currently, MRI is the method of choice for the diagnosis of anorectal abscesses and fistulas in patients with hemoblastoses [13,14]. In addition to high diagnostic accuracy and the absence of invasive effects, the advantage of MRI is a wide field of imaging, which allows for differential diagnosis when searching for foci of infection. In the

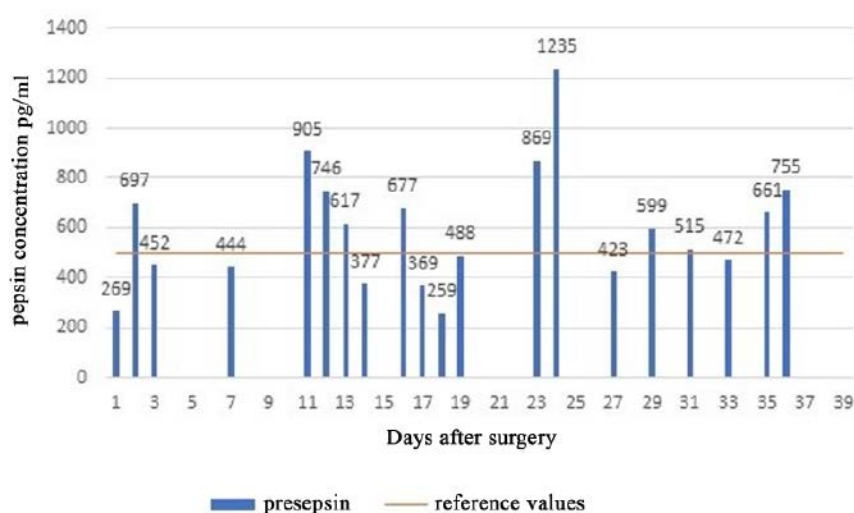


Figure 3. Clinical case. Prepsin concentration in the postoperative period

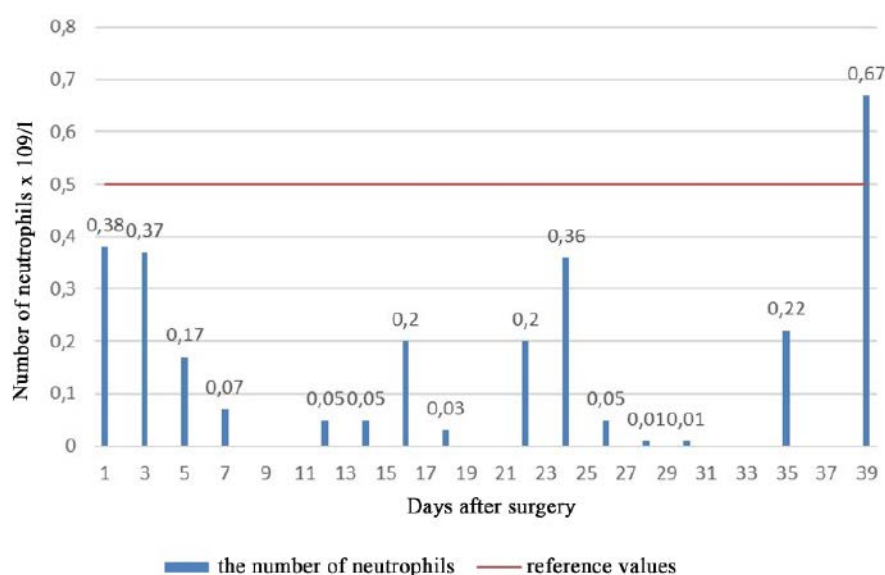


Figure 4. Clinical case. Hemogram dynamics in the postoperative period. Number of neutrophils

present study, MRI was a necessary tool for both diagnosis and assessment of the of the infectious process changes after surgery.

The development of CPA against the background of neutropenia is associated with an extremely serious condition of patients, a high incidence of sepsis, and the threat of septic shock. In all cases of the infectious process, diagnostics should be actively carried out aimed at identifying both the foci of infection and the pathogen. In patients with neutropenia, it is necessary to carry out both local isolation of pathogens and monitoring of hemoculture. According to the data of this study, the incidence of sepsis in CPA was 57.1%, which is significantly higher than in other forms of PI 20–30% [4,8]. Patients with a clinical and laboratory picture of sepsis should undergo treatment in the intensive care unit. In this study, the treatment in the ICU was 32 days. Despite the high incidence of blood infections, there was no mortality directly associated with PI.

The aim of surgical treatment for CPA remains unchanged — adequate drainage of cavities and collections, removal of necrotic tissues. However, in patients with neutropenia, drainage alone is not enough to stop the infectious. The most important factor in healing is adequate antibacterial therapy, which should be initiated before surgery and continued in the postoperative period until normothermy and regression of local signs of inflammation. Diverting stoma is not a routine surgery for PI. Marks, G. et al. analyzed 11 deaths associated with perianal abscesses and reported that the intestinal stoma does not prevent septic complications [15,16]. They showed that colostomy does not improve the results of treatment of rectovaginal fistulas [16,17]. Indications for colostomy in patients in this study were an extensive lesion area, severe pain syndrome, prolonged neutropenia, clinical and laboratory picture of sepsis and severe patient condition.

An important result of this study is to demonstrate the possibility and effectiveness of vacuum therapy for the treatment of pararectal wounds in patients with neutropenia. For self-healing of the

wound, the stages of purification from non-viable tissues and microorganisms, regeneration through the formation of granulation tissue with subsequent epithelization by means of epithelial migration from the margins of the wound lesion must pass. All these processes depend on the presence of granulocytes. Therefore, even when control over the infectious process is achieved, wound reparation in patients with neutropenia is a difficult problem.

The absence of the barrier function of granulations was the cause of prolonged periods of hyperthermia in the postoperative period. In such conditions, reducing the area of the wound surface is the most important factor in stopping the infectious process.

The method of applying negative pressure to the wound allows you to speed up the reparation processes and successfully treat wounds that cannot be cured by other methods. The main advantage of using negative pressure is to ensure constant drainage of the exudate, reduce bacterial contamination, reduce the area of the wound bed and stimulate reparative processes. Local negative pressure and micro deformation of tissues stimulate angiogenesis, cell proliferation, neurogenesis, granulation tissue and rapid reduction of the size of the wound [18]. In this study, a clinical case was used to demonstrate the wound process against the background of a constant form of neutropenia. In the absence of treatment, the extensive postoperative wound existed for more than two months, increasing in size, involving initially intact cellular spaces in the infectious process. Along with surgical sanitation and longtime antibacterial therapy, the use of a vacuum bandage made it possible to achieve the transforming of the wound process into the reparation phase. The study has also shown the possibility of performing plastic surgery: in one case, plastic surgery of a wound lesion with a skin flap; in the other, a rectovaginal septum with a split mucous flap. The effectiveness of the use of negative pressure in the treatment of perianal abscesses and fistulas is presented in a number of studies [19,20,21]. In

a randomized study by Chen, S.Q. et al. in 2019, it was shown that the use of negative pressure can accelerate the healing of a wound lesion, reduce postoperative pain syndrome, recurrence rate and fistulas [10]. It should be noted that VAC therapy is possible both in stoma patients and without stoma, with the use of stomadhesive fixators and gel dressings on the anal area [22].

The absence of remission of hemoblastosis determines a negative prognosis both due to the progression of the tumor process and due to the inability to restore bone marrow hematopoiesis and immune status. An important result of this study is the presentation of the possibility of chemotherapy for patients with CPA. Induction courses were done in two patients after the stop of the infectious process, in the presence of clean wounds, which made it possible to achieve remission of hemoblastosis.

CONCLUSION

MRI of the pelvic organs is a diagnostic method necessary to determine the extent of lesion in CPA in oncohematological patients. The development of CPA in patients with neutropenia is associated with a high incidence of sepsis. In all cases of detection of CPA, diagnostics should be actively carried out aimed at isolating the pathogen both at the inflammation locus and in the hemoculture.

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, Amarín 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060624) <http://www.plosone.orghttp://www.pubmedcentral.gov/tocrender.fcgi?journal=440>
4. Solmaz S, Korur A, Gereklioglu Ç, et al. Anorectal

Treatment of patients with CPA and clinical and laboratory sepsis should be carried out in the intensive care unit due to the threat of septic shock. The main methods of infection control are abscess drainage and antibacterial therapy, which should be initiated before surgery and continued in the postoperative period until normothermy and regression of local signs of inflammation. Vacuum therapy is a safe and effective method in the complex treatment of extensive postoperative wounds in patients with neutropenia.

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

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

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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001133)
9. Andreev A.A., Demyanov A.V. Method hyroimpulsive 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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. Zhurnalim. N.I. Pirogova*. 2021;07:5–11. (In Russ.). doi: [10.17116/hirurg-ia20210715](https://doi.org/10.17116/hirurg-ia20210715)
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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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 сушиванием 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 $\Delta 5$ 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/10.1080/00015458.2018.1430218)

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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.3390/medicina56070341)

[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 гипогастральной 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

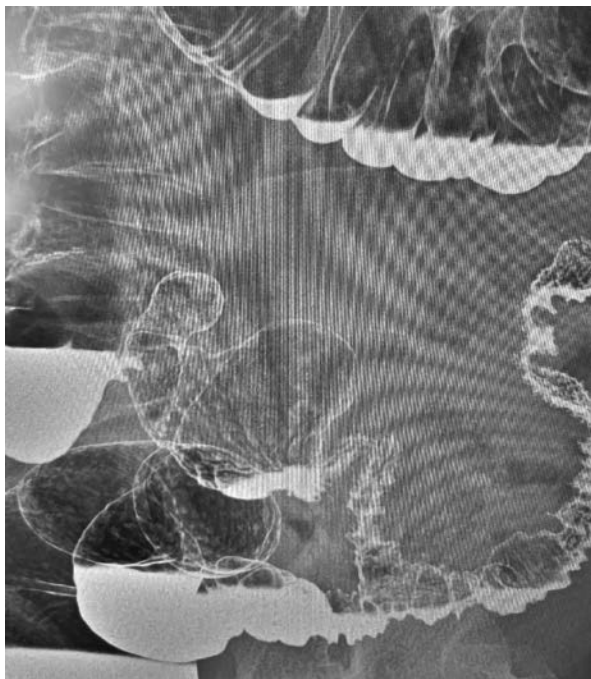


Рисунок 2. Ирригоскопия, фронтальная плоскость. Определяется слепо заканчивающееся удвоение

Figure 2. Irrigoscopy, frontal plane. A blindly ending doubling is determined

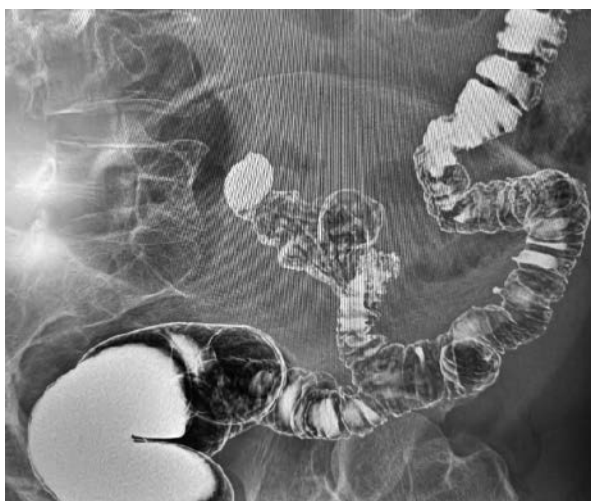


Рисунок 3. Ирригоскопия, сагитальная плоскость. Определяется слепо заканчивающееся удвоение

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

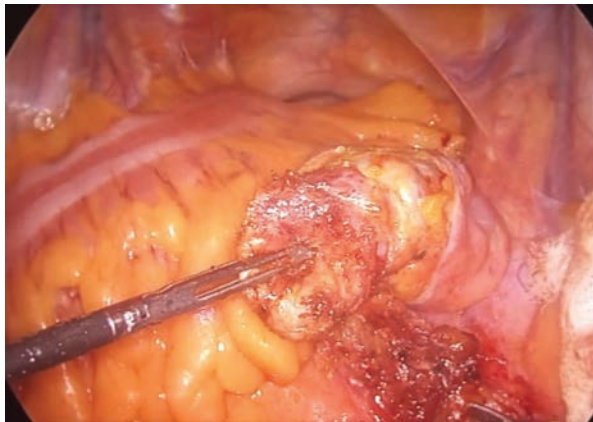


Рисунок 4. Интраоперационная фотография образования расположенного забрюшинно в мезогастрии

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

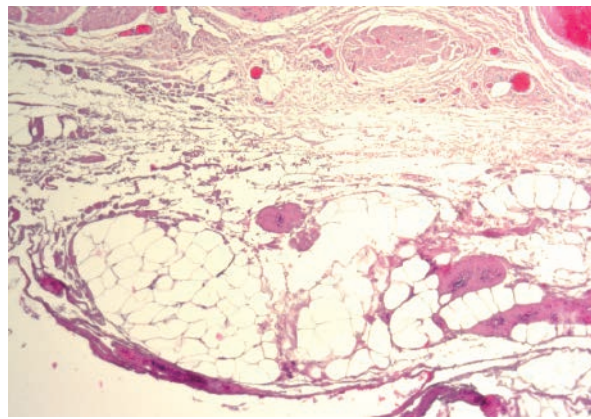


Рисунок 6. Наружные отделы мышечной оболочки, брыжейка и серозная оболочка. Увеличение $\times 40$, гематоксилин-эозин

Figure 6. The outer parts of the muscular membrane, mesentery and serous membrane. Magnification $\times 40$, hematoxylin-eosin

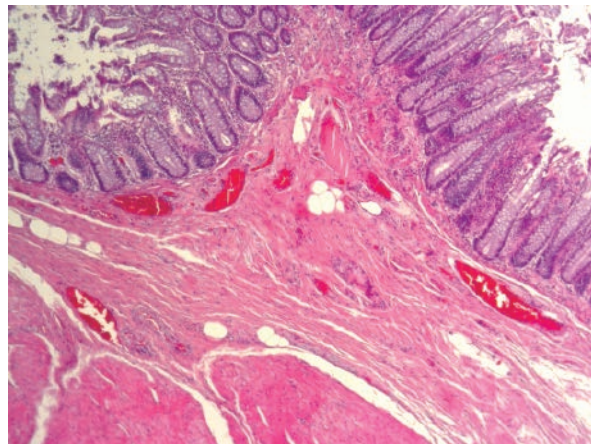


Рисунок 7. Слизистая оболочка, подслизистая оболочка и внутренние отделы мышечной оболочки. Увеличение $\times 40$, гематоксилин-эозин

Figure 7. Mucous membrane, submucosa and internal parts of the muscular membrane. Magnification $\times 40$, hematoxylin-eosin

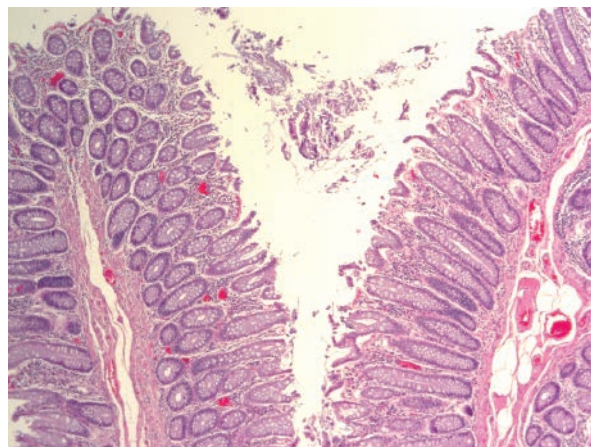


Рисунок 8. Слизистая оболочка. Увеличение $\times 40$, гематоксилин-эозин

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 трубчатой 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/10.1007/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/10.1007/BF02239441)

<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>

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

Received — 21.11.2023

Revised — 25.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

INTRODUCTION

Juvenile polyposis syndrome (JPS) is an extremely rare disease (prevalence: 1:100,000 — 1:160,000) with an autosomal dominant type of inheritance characterized by the presence of multiple polyps in various parts of the gastrointestinal tract, mainly in the large intestine (98%) [1–4].

Only in 40–60% of cases, molecular genetic tests are able to identify pathogenic variants of the *SMAD4* and *BMPR1A* genes, each of which has its own clinical manifestations [5]. According to Jelsig, A.M. et al., in juvenile polyposis syndrome caused by a pathogenic variant of the *SMAD4* gene, lesion of the upper gastrointestinal tract is more common (in 70% of cases), and in the publication by Blatter, R. and co-authors, it is noted that the combination with hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome — Rendu-Osler-Weber disease

in this group of patients is determined in 30% of cases [6,7].

In 70% of cases with large intestine lesions, juvenile polyps are localized in the rectum and distal part of the sigmoid colon, tend to bleed, self-amputation and prolapse [8]. The first clinical manifestations of the disease are nonspecific and most often occur before the age of 20. The difficulty in detecting this disease lies in the fact that in more than 50% of patients, in addition to juvenile polyps, adenomatous ones also occur, which makes it difficult to make a differential diagnosis with familial adenomatous polyposis [9,10].

The analysis of literary sources revealed that the endoscopic characteristics of juvenile polyps are reflected only in a few publications [11,12].

Among all polypous syndromes in the development of colorectal cancer, the contribution of JPS is less than 1% [13]. At the same time, the risk of

colorectal cancer in this disease is up to 50%, and people with this syndrome are at increased risk of stomach and duodenal cancer — from 11% to 20% [14–16]. It is important to note that extra-intestinal cancers in patients with juvenile polyposis syndrome have not been described.

Given the rare occurrence of this disease, the issues of identifying diagnostic features, as well as studying the mechanisms of colorectal cancer development in this group of patients remain open. Recently, treatment options include endoscopic and surgical methods, but the decision-making algorithm, as well as the timing of postoperative follow-up, have not been developed yet.

Historical Aspects

The first description of juvenile polyps detected in the rectum of a 30-month-old child was performed in 1939 [17]. The term ‘juvenile polyp’ was first found in a publication by Horrilleno et al. in 1957 [18].

The authors described the results of examinations of fifty-five patients aged 1–14 years with juvenile polyps for the period of between 1935 and 1955. In 1966, Veale et al. identified distinctive macroscopic and histological features of juvenile polyps [19]. Initially, the disease was interpreted as characteristic of patients of the younger age group. Indeed, juvenile polyps occur in 2% of children and adolescents, accounting for 80–90% of the total number of polyps in this group of patients [20,21]. Sporadic (single) juvenile large intestine polyps occur in 2% of pediatric patients, as well as in patients over 18 years of age and are not associated with an increased risk of gastrointestinal cancer [22–24]. The term ‘juvenile’ defines the histological structure of the polyp, and not the age-related features of the disease [10].

Genetic Aspects of the Disease

To date, DNA diagnostics makes it possible to find the genetic cause of the disease in not all patients with juvenile polyposis syndrome. Pathogenic variants of the *SMAD4* or *BMPR1A* genes, which are located on chromosomes 18q21 and 10q22,

respectively, can be detected only in 40–60% of cases in patients with JPS [5]. In about 20–30% of cases, JPS is caused by pathogenic variants of the *BMPR1A* gene, and in 20–30% by pathogenic variants of the *SMAD4* gene. Both genes are suppressors of tumor growth and are involved in the signaling pathways of bonemorphogenetic protein (BMP) and transforming growth factor beta (TGF- β), which affect cellular processes such as growth, differentiation and apoptosis [5]. Most variants are point mutations or small deletions/insertions in coding regions, and approximately 15% of variants are extended rearrangements [14,15]. Approximately 20–50% of cases of juvenile polyposis syndrome have no family history and are caused by *de novo* mutations [14–16,25]. According to one of the most comprehensive databases on mutations in the human genome, HGMD Professional, only 166 pathogenic variants in the *SMAD4* gene and 168 in the *BMPR1A* gene have been described in the world. It is likely that there are pathogenic variants of the genes associated with JPS that have not been identified yet.

Clinical Picture

The first clinical manifestations of the disease are more common in male patients (61%), occur before the age of 20 and include abdominal pain, diarrhea, blood secretion, as well as loss of polyps when they are localized in the rectum [3,8,44]. Based on the severity of clinical manifestations and the age of their occurrence, the following classification of juvenile polyposis was identified in 1975 [30]:

- Juvenile childhood polyposis, which is characterized by an earlier onset of symptoms and a more severe course of the disease;
- Juvenile large intestine polyposis and generalized juvenile polyposis are variable forms of the same disease, which are characterized by a later onset and a variety of clinical symptoms.

Juvenile childhood polyposis is a form that occurs in young children (the first manifestations are possible before the age of 1 year), which is characterized by the growth of polyps in the stomach, small

Table 1. Differences in clinical manifestations depending on the pathogenic variant of the inherited gene

Pathogenic Variant of <i>BMPR1A</i>	Pathogenic Variant of <i>SMAD4</i>
A rare lesion of the upper gastrointestinal tract	Lesion of the upper gastrointestinal tract in 70% of cases, high risk of stomach cancer
Adenomatous polyps are more common in the large intestine, mixed polyposis is characteristic, it is possible to detect colorectal cancer without the presence of polyps in the large intestine	Juvenile polyps are more common in the large intestine, it is possible to identify adenomatous ones
–	In 30% of cases, the combination with the syndrome of hereditary hemorrhagic telangiectasia

intestine and large intestine. Patients suffer from diarrhea, bleeding, and intussusception. According to the literature, in patients of the younger age group (from 5 to 14 years old) accumulation of polyps in 8% of cases leads to increased loss of serum proteins through the gastrointestinal tract with the development of severe hypoproteinemia (hypoalbuminemia, hypogammaglobulinemia) and edematous syndrome [26,29,30].

In severe cases of juvenile childhood polyposis, death usually occurs at an early age. In addition, many of these patients have congenital abnormalities, including macrocephaly and generalized hypotension [27]. Depending on the volume of lesion of the organs of the gastrointestinal tract, generalized juvenile polyposis and juvenile large intestine polyposis were separately highlighted [28]. To date, a unifying term has been adopted — juvenile polyposis syndrome. As a rule, the first clinical manifestations occur before the age of 20 years and depend on the pathogenic variant of the inherited gene [29,30].

Clinical Manifestations in Patients with Pathogenic Variant of the *SMAD4* Gene

Pathogenic variants of the *SMAD4* gene are associated with a more common lesion of the upper gastrointestinal tract (in 70% of cases) and an increased risk of developing stomach cancer (up to 20%) than in patients with the pathogenic variant *BMPR1A* [6,31–35]. In 30% of cases, a combination with hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome (HHT, Rendu-Osler-Weber syndrome) is possible [7,31]. The first manifestations in the form of nosebleeds in patients with HHT in 50–95% of cases occur before the age of 20. Hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome is exhibited in

the presence of three or more of the following clinical criteria by Kurasao: spontaneous recurrent nosebleeds, multiple telangiectasia of the skin and mucous layers, the presence of vascular malformations in various organs, family history of the disease [36].

In the study by Lin, A.E. et al., it is noted that some pathogenic variants of the *SMAD4* gene lead to autosomal dominant Mairi syndrome, a connective tissue disease with multisystem lesion and mental retardation [37].

Clinical Manifestations in Patients with Pathogenic Variant of the *BMPR1A* Gene

In carriers of the pathogenic variant of the *BMPR1A* gene, lesion of the upper gastrointestinal tract is rare, and manifestations of the disease in the large intestine range from the presence of mixed polyposis (both juvenile and adenomatous polyps are detected in the intestine) to the detection of colorectal cancer against the background of the absence of polyps in the large intestine [38]. Some authors even single out a separate type of polyposis syndrome — hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS), noting at the same time its conditionality by pathogenic variants of the *BMPR1A* gene [39,40].

Based on the analysis of literature data, was compiled a table that reflects the various clinical manifestations of juvenile polyposis syndrome in those 40–60% of patients in whom the genetic cause of the disease was identified (Table 1).

To date, the clinical diagnosis of juvenile polyposis syndrome requires the presence of one of the following criteria [3]:

- 1) The presence of 5 or more juvenile polyps in the large intestine;

- 2) The presence of multiple juvenile polyps throughout the gastrointestinal tract;
- 3) Any number of juvenile polyps in the presence of this diagnosis in the family history.

Cancer Risk

Patients with juvenile polyposis syndrome are at increased risk of colorectal, small intestine and stomach cancer, but unlike patients with Peitz-Jaegers syndrome and adenomatous polyposis syndrome, extra-intestinal types of malignant neoplasms are not typical for this group of patients [41,42]. The cumulative risk of colorectal cancer ranges from 17% to 22% at the age of 35 and 68% at the age of 60 [4,43]. The mean age of diagnosis of colorectal cancer in patients with JPS is 34 years. Individuals with this syndrome are also at increased risk of developing stomach and duodenal cancer — from 11% to 20% [3,4,44,45].

Theories of Cancerogenesis

Previously, it was believed that malignant transformation of polyps in the case of JPS occurs as a result of permanent mechanical lesion and inflammatory changes [44,46].

In addition, there is a theory reflected in the sequence of hamartoma-adenoma-adenocarcinoma. As a result of the growth of polyps, dysplastic changes occur in them, which eventually leads to the development of adenocarcinoma [47]. In 1994, Subramony, C. et al. noted that neoplasms of less than 1 cm in size during pathomorphological examination have a structure characteristic of juvenile polyps. However, with an increase in size from 1 to 2.9 cm, the rate of dysplastic changes increases, with sizes larger than 3 cm, most juvenile polyps are covered with epithelium with dysplastic changes, visually looking like adenomas [48]. But considering that adenomatous neoplasms occur in more than 50% of cases in patients with juvenile polyposis syndrome, the most likely assumption is that colorectal cancer in patients develops from adenomatous structures, according to the classical path of cancerogenesis [49].

Endoscopic Picture

Polyps in juvenile polyposis syndrome are predominantly localized in the large intestine (98%), less often in the stomach (14%) and in the small intestine (7%) [3,44]. Their maximal number can reach several hundred. Juvenile polyps are hamartomas — they are formed from normal tissues of the intestinal wall in an unusual combination with a violation of the ratio of tissue elements and the predominance of stroma. The endoscopic picture of juvenile polyps is quite variable: juvenile polyps of the large intestine are localized in 70% of cases in the distal part of the sigmoid colon and in the rectum; they can be on wide bases with a size of several millimeters, as well as on legs with a size of several centimeters. Large polyps can be multi-lobed, whereas small polyps are usually round and smooth. Erosion and granulation tissue are often detected on the surface of polyps [11,50].

Infiltration of the mucosa surrounding polyps (a sign of 'chicken skin mucosa') is most often determined when polyps are localized in the sigmoid colon and rectum [51,52].

In the analysis of literary sources, an endoscopic description of the structure of juvenile large intestine polyps in JPS is found only in the studies by Brosens, L.A. et al., as well as in the ones by van Hattem, W.A. et al. [11,12].

In the publication by van Hattem, W.A. et al., in total, the surface of 154 juvenile polyps was evaluated during endoscopic examination using stain and magnification, 20 of the polyps were also evaluated using endocytoscopy (using an ultra-high magnification endoscope — $\times 380$). Endoscopic images were evaluated in terms of the general appearance of polyps, surface characteristics, color, pattern of epithelial pits and vascular architectonics [12].

According to the data obtained, the characteristic endoscopic signs of juvenile polyps are: hyperemia of the surface, the presence of erosion, caps of white mucus. When assessing the surface structure, open pits with inflammatory changes and a low density of the dimple pattern are revealed [12]. The open pits correspond to cystic-dilated glandular ducts filled with mucus. The low density

of the pits is due to the increased interstitial volume [53].

Despite the fact that juvenile polyps are considered benign, there are a few descriptions of juvenile polyps with dysplastic changes in the literature. O'Riordan et al. found that 7–14% of polyps in patients with JPS may have dysplastic changes [39]. In the study by Gao, X.H. et al. in a pathomorphological study of 767 neoplasms in patients with JPS, mild dysplasia was detected in 8.5% of polyps and severe dysplasia or adenocarcinoma in 0.3% of polyps [9].

According to the literature, a juvenile polyp without dysplastic changes more often has a smooth spherical, often eroded, surface. In the presence of dysplastic changes in the polyp, a lobed surface is more common and a villous component is present [12]. Given the rare occurrence of reports in the literature, additional studies are needed to confirm these conclusions. In addition to juvenile

ones, these patients may also have adenomatous polyps, which makes it difficult to diagnose the disease [9].

Blatter, R. and co-authors conducted a retrospective cohort study, which included 221 patients with JPS from 10 European centers and found that adenomatous or dentate neoplasms in addition to juvenile polyps occur in 40–90% of cases [7].

In 2022, Rosner, G. and co-authors described 8 patients with genetically confirmed juvenile polyposis syndrome exclusively with adenomatous polyps in the large intestine [54]. It is important to note that it is impossible to describe the structure of juvenile polyps using the available endoscopic classifications [55–58]. In the article by Watanabe et al., it is noted that it is possible to detect gastric polyps in the absence of polyps in the large intestine [59]. As noted earlier, polyps of the upper gastrointestinal tract and gastric cancer are more often associated

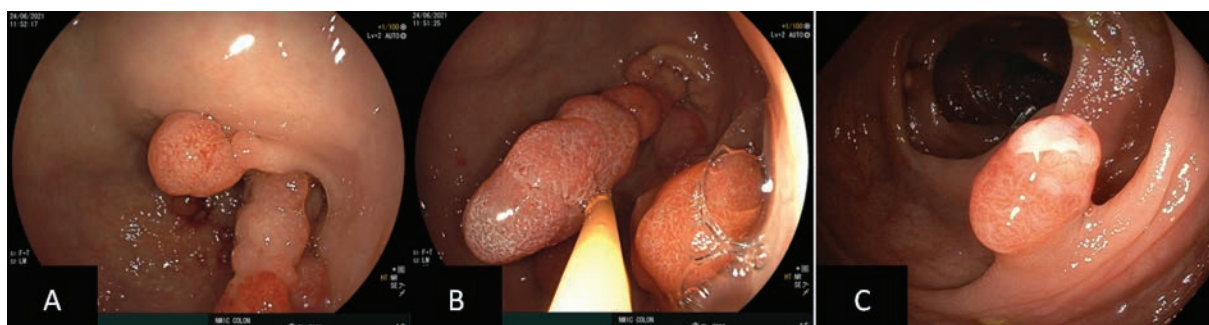


Figure 2. Juvenile colon polyps (white-light examination) — from the archive of the Department of Endoscopic Diagnostics and Surgery of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

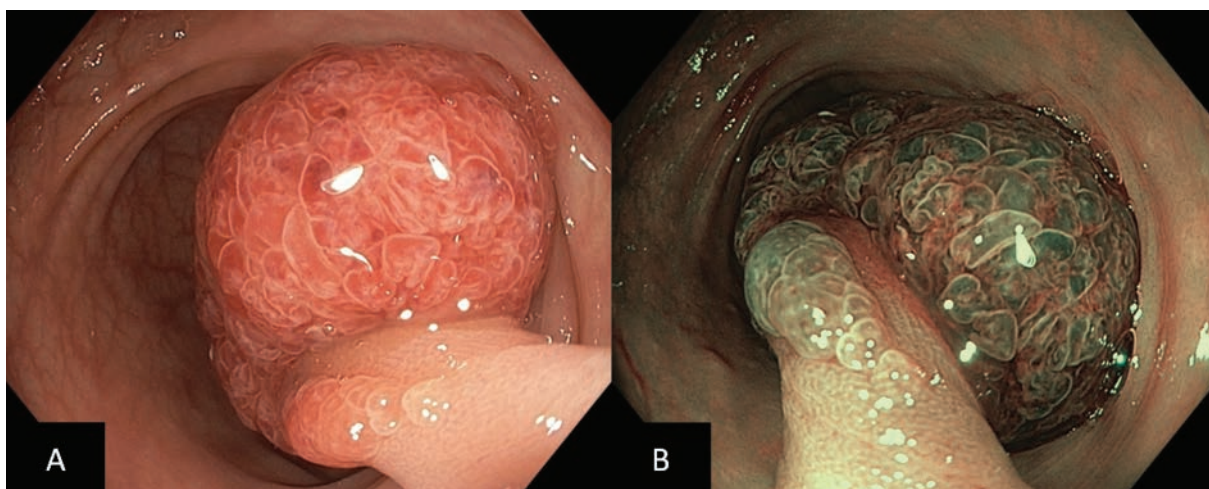


Figure 2. Juvenile colon polyps (A. White-light examination, B. Narrow-band imaging examination) — from the archive of the Department of Endoscopic Diagnostics and Surgery of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

with a pathogenic variant of the *SMAD4* gene [31–33]. Several studies focus on the lesion of the upper gastrointestinal tract in juvenile polyposis: polyps are predominantly hyperplastic and located in the antrum of the stomach [60–62]. It is also possible to identify such nonspecific signs as hyperemia, edema, contact bleeding of the mucous layer [6]. Leonard, N.B., Bronner, M.P. et al. described a clinical case of changes mimicking Menetrier's disease in a patient with genetically confirmed juvenile polyposis syndrome [63]. Polyps are rarely detected in the small intestine (in 7% of cases) and are mainly localized in the duodenum [3,44,64–66]. Wain et al. found that duodenal polyps are more common in carriers of the pathogenic variant of the *SMAD4* gene [65].

Morphology

Hyperplasia of mucinous glands and mucous cysts of different sizes are characteristic changes that are detected during the pathomorphological examination of juvenile polyps. These polyps consist of differentiated glandular ducts, and the glandular cavity is expanded to varying degrees.

This enlargement is usually accompanied by interstitial hyperplasia and infiltration of the stroma by a large number of inflammatory cells such as lymphocytes, plasma cells, neutrophils and eosinophils [67]. It is often difficult to distinguish juvenile polyps from inflammatory polyps at the morphological level [53,68].

Differential Diagnosis

To make a differential diagnosis, a thorough history collection, consideration of the clinical and endoscopic picture, the results of morphological examination and molecular genetic diagnosis are important. When carrying out a differential diagnosis of JPS, the following diseases and conditions must be taken into account: familial adenomatous polyposis syndrome (classical and attenuated form), *MutYH* -associated polyposis, Peitz-Jaegers syndrome, Cowden syndrome, inflammatory polyps and pseudopolyps of the large intestine (as a sign

of previously pronounced inflammation), sporadic juvenile polyps, endometriosis of the large intestine (polypoid form) [80].

Treatment and Monitoring of Patients

Endoscopic removal of polyps is a priority treatment method for patients with juvenile polyposis syndrome [27]. According to the recommendations of the European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), large intestine polyps larger than 1 cm should be removed [69]. The choice of endoscopic removal method depends on the endoscopic characteristics of the neoplasm and the equipment of the clinic. Currently, such techniques as polypectomy, mucosectomy (EMR), dissection in the submucosal layer (ESD) are available. Despite the priority of endoscopic treatment of this group of patients, its use is possible only with proper and timely diagnosis, which can be difficult, especially when endoscopic examination in the large intestine determines only adenomatous polyps, and molecular genetic examination fails to identify pathogenic variants of the *SMAD4* and *BMPRI1A* genes. The literature describes cases when identified multiple polyps in the large intestine were treated as familial adenomatous polyposis syndrome and appropriate surgeries were performed [9,10].

The question arises what needs to be done first: a molecular genetic study, which does not always allow you to determine the diagnosis or directly begin surgical treatment?

Nowicki, M.J. et al., and Oncel, M. and co-authors identified the following criteria for performing surgical treatment: colectomy can be performed with a large number of polyps, large polyps or polyps with suspected malignant transformation [70]. Preventive radical surgery is indicated for patients with large intestine polyps that are not amenable to endoscopic treatment (> 50–100 polyps), juvenile polyps with dysplastic changes, as well as patients with severe gastrointestinal bleeding or diarrhea [71,72]. But given the active development of endoscopic surgery, these criteria may be revised.

Table 2. Terms of endoscopic observation of patients with juvenile polyposis

Age of the onset	Test
Since the age of 12–15	Colonoscopy every 1–3 years
Since the age of 18	EGDS in patients with a pathogenic variant of the <i>SMAD4</i> gene every 1–3 years, <i>BMPR1A</i> — the onset at 25 years old with an interval of 1–3 years

Surgical options include subtotal colectomy with ileorectal anastomosis or total proctocolectomy with pouch. As with *MutYH*-associated polyposis syndrome, the surgical scope of surgery may depend on the prevalence of polyps in the rectum [72]. If polyps are detected in the stomach, endoscopic treatment may be difficult, and patients with symptoms (for example, severe anemia) may require subtotal or total gastric resection [73]. After surgical treatment, patients need regular postoperative endoscopic follow-up, the timing of which is currently not clearly defined.

Screening and Follow-up

Currently, the national clinical guidelines do not contain an algorithm for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with juvenile polyposis syndrome, which indicates the need for further research to develop and implement it [74,75].

Routine genetic testing of children at risk of JPS should begin at the age of 12–15 years. Children who develop rectal bleeding earlier than this age should undergo a colonoscopy, and then proceed to a genetic study to identify large intestine polyps [76].

Stool disorders (diarrhea), prolapse of polyps, blood excretion during the act of defecation, clinical manifestations of anemia, a positive stool test for occult blood are indications for endoscopic examination of the gastrointestinal tract. It is also necessary to perform an endoscopy in patients belonging to risk groups (for example, relatives of patients with polyposis syndromes) [77].

The timing of the start of endoscopy and follow-up are shown in Table 2. Colonoscopy is recommended for patients or relatives of patients starting from 12–15 years of age with an interval of once every 1–3 years. The timing of esophagogastroduodenoscopy depends on the identified pathogenic variant of the gene: in patients with a pathogenic

variant of the *SMAD4* gene, every 1–3 years, starting at the age of 18.

In patients with a pathogenic variant of the *BMPR1A* gene, the onset is at the age of 25 with an interval of 1–3 years [69]. These follow-up periods are also reflected in the Japanese clinical guidelines of 2023 for the diagnosis and treatment of juvenile polyposis syndrome in children and adults [80].

Routine video capsule endoscopy is not recommended for this group of patients. Nevertheless, it can be used in patients with a pathogenic variant of the *SMAD4* gene and with the presence of vascular malformations (including presumably in the small intestine), with clinical manifestations of anemia, despite endoscopic removal of polyps and careful endoscopy [69]. ESGE experts recommend limiting the examination of the duodenum to patients with juvenile polyposis syndrome [78]. According to the recommendations of the HHT Foundation International, patients with the *SMAD4* mutation should be screened for vascular lesions associated with hereditary telangiectasia syndrome: at the time of diagnosis, they should be screened for the presence of vascular malformations of the brain, as well as undergo at least one MRI during puberty. Starting from the age of 35, patients need an annual assessment of hemoglobin or hematocrit levels [79].

If vascular malformation of the lung is detected at diagnosis, follow-up is recommended every 3–5 years with pulse oximetry and transthoracic echocardiography [79].

CONCLUSION

Given the extremely rare occurrence of juvenile polyposis syndrome, a variety of nonspecific clinical manifestations, the lack of well-developed endoscopic criteria, limitations in DNA diagnosis

Table 3. Duration of observation of patients with hereditary telangiectasia syndrome

Age of the onset	Study
Child's age (at the time of diagnosis)	Children need to be screened for the presence of vascular malformation of the brain and undergo at least 1 subsequent MRI during puberty
All patients over 35 years of age	Annual assessment of hemoglobin or hematocrit levels

of the disease, difficulties often arise in making a correct diagnosis. This literature review demonstrates the need for further research.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Tatyana A. Vlasko, Alexey A. Likutov, 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. Likutov, Viktor V. Veselov, Alexey S. Tsukanov, Alexey A. Ponomarenko*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Tatyana A. Vlasko — 0000-0003-4533-6555

Alexey A. Likutov — 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

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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435)
4. Schreiber 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01238-7)
10. 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? *Koloproktologia*. 2022;21(2):25–33. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-25-33](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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.jpge.2015.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jpge.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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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: [10.2174/15665240779940404](#)
 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, Mougenot 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 genomewide 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. 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/rq.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, Toweill 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. 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. 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.0000000000002246](#)
77. 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

КОНФЛИКТ 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,

Piskarevsky Ave., 47, St. Petersburg, 195067, Russia; e-mail: S.Kostyukevich@szgmu.ru

Дата поступления — 29.11.2023
Received — 29.11.2023

После доработки — 19.12.2023
Revised — 19.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024
Accepted for publication — 12.02.2024

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 запускаемый 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/japplphysiol.00164.2004](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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>



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

Anatoliy N. Kurzanov¹, Vladimir M. Durlshter^{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>

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

Received — 18.09.2023

Revised — 19.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) remains the third most common type of cancer and second in mortality (9.4% of all cancer deaths) according to global cancer statistics [1]. The leading cause of patient death and relapse is the emergence of new subtypes of CRC and acquired resistance to currently used treatment methods [2]. In general, CRC is characterized by high heterogeneity due to the influence of various genetic and environmental factors [3]. Factors associated with colorectal tumorigenesis include damage to intestinal tissue, the presence of pathogens, and persistence of inflammatory reactions, which can lead to pre-malignant lesions that progress to neoplasm [4].

Importantly, neoplastic cells are strongly influenced by the extracellular matrix and surrounding cells, collectively known as the tumor microenvironment [5,6]. Bidirectional communication between the tumor and its microenvironment occurs through the release of autocrine and paracrine factors. As a consequence, numerous molecular mechanisms are activated in tumor cells that contribute to their aggressive abilities [7]. In this case, tumor cells show changes in their cell polarity and acquire a mesenchymal-like phenotype. This process, known as epithelial-mesenchymal transition (EMT), is associated with the acquisition of characteristics of cancer stem cells (CSCs) [8,9], which are a fraction of tumor cells with the ability to self-renew, differentiate, and drug

resistance [10]. The above events are associated with the development of a more aggressive phenotype of CRC cells.

Significant advances have been made in understanding the biology of CRC and the underlying mechanisms associated with the oncogenesis of this disease, in order to find new approaches to its diagnosis and therapy. Several mitogenic signaling pathways are known to play key roles in maintaining the growth and proliferation of CRC. Activation of ERK1/2 MAPK signaling is very common in CRC [11]. There is growing evidence that activation of the PI3K/Akt pathway is associated with CRC and can transform differentiated human colorectal mucosa into a less differentiated and more malignant phenotype. Akt is likely the main kinase that mediates the effects of PI3K on tumor growth and progression [12]. Akt is over expressed in colorectal cancer and correlates with cell proliferation and inhibition of apoptosis, as well as various clinicopathological parameters such as extent of invasion, vascular infiltration, lymph node metastasis, tumor stage and chemoresistance [13]. The regulator of both PI3K/Akt and MAPK signaling pathways is the non-receptor protein tyrosine kinase Src. Since 80% of CRC patients exhibit dysregulated Src expression, which is associated with metastasis and drug resistance, Src inhibition may be a promising approach for the treatment of CRC [14].

In this review, authors considered it appropriate to acquaint readers with information about the relationship between CRC and a unique multipotent biologically active factor — parathyroid hormone-related protein (PTHrP), which, according to world literature, is associated with the development of many types of cancer. It has been shown that PTHrP is expressed by such tumors of the digestive system as cancer of the pancreas [15], stomach [16], esophagus [17], large intestine [18], as well as a number of other systems and organs [19,20,21], and that tumor secretion of this protein is responsible for the formation and spread of tumors. This first Russian-language review on this topic aims to contribute to the current knowledge

of PTHrP in CRC by summarizing existing information on this topic and identifying knowledge gaps and future research directions. The ultimate goal is to advance the development of effective therapeutic strategies that can improve cancer treatment outcomes for patients. Scientific achievements related to the study of PTHrP are becoming the subject of practical developments in the field of medicine. There is growing interest in harnessing the effects of this unique protein for therapeutic purposes. This determines the active development of pharmacological substances based on analogues of this protein, as well as its peptide domains, and the study of the possibility of their use as medicines. The effectiveness of blocking PTHrP has been shown in various types of cancer, suggesting its potential for therapeutic use. Despite these data, attempts to use PTHrP as a drug target have not yielded successful clinical results. In light of these conflicting data, we made a comprehensive review of studies of PTHrP in CRC, which allows us to evaluate the potential of targeting PTHrP in the treatment of this disease. Thus, the history of this multipotent protein is an example of translational research that was first initiated by the clinically significant problem of hypercalcemia occurred in cancer patients. The unsolved problem stimulated subsequent basic, biomedical, preclinical and clinical research, the results of which are now returning to the clinic in the form of medical technologies and pharmaceuticals.

Relationship between parathyroid hormone-related protein and colorectal tumorigenesis

The discovery of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) was the result of many years of intensive work aimed at understanding the pathophysiology and identifying the cause of the humoral hypercalcemia syndrome in malignant neoplasms. In 1987, three independent groups of scientists [22,23,24] published the results of studies in which a previously unknown protein was discovered and isolated from the tissue of various malignant tumors, which had high N-terminal homology with parathyroid hormone and partially similar

biological properties to its activity. The similarity of this protein in structure and biological activity with parathyroid hormone determined its current name — parathyroid hormone-related protein.

Over the past years, many studies have established the wide distribution of this protein in various normal and oncologically transformed tissues, described numerous types of its biological activity, endocrine, paracrine, autocrine and intracrine mechanisms of action in physiological and pathological reactions, and proven its leading role in organogenesis [25–28]. Because PTHrP is widely distributed in normal tissues, its secretion by tumors likely represents eutopic overproduction rather than ectopic production of this protein. Evolutionary relatedness allows parathyroid hormone (PTH) and PTHrP to bind to one common receptor (PTH1R), the activation of which triggers the implementation of the pleiotropic functions of PTH and PTHrP [29]. PTHrP was subsequently found to be produced by tumor cells of many cancers, promoting tumor cell proliferation, survival, invasion, and mediating hypercalcemia. Excessive tumor production and release of PTHrP into the circulation stimulates bone resorption and renal calcium reabsorption, and thus the role of this protein in the development of malignant hypercalcemia has been elucidated.

The relationship between PTHrP and colorectal neoplasms has been studied for more than a quarter of a century. In early work, Malakouti S. et al. assessed PTHrP expression by immunohistochemical staining in tissue samples from normal colorectal mucosa, polyps, and colorectal carcinoma removed from the same patients [30]. In normal large intestine, 94.3% of tissue samples were negative for PTHrP immunoreactivity. In colorectal polyps, only 22.6% of cells showed positive immunostaining, whereas 91.5% of colorectal cancer samples were positive for PTHrP. In the case of polyps, the staining intensity was 1–3+; however, all adenocarcinoma samples stained at 4+ intensity. In positive samples, immunoreactivity was present throughout the cytoplasm of the glandular epithelium. These results indicate that PTHrP

expression is increased in colorectal cancer tissue compared with normal colorectal mucosa and polyps. In addition, expression appears to be higher in polyps than in normal large intestine. The aim of the study by Nishihara M. et al. the connection between PTHrP and tumorigenesis and progression of colorectal adenocarcinoma was clarified [31]. Immunohistochemistry, hybridization, and reverse transcription polymerase chain reaction techniques were used to evaluate PTHrP expression in tumor-transformed colorectal tissue. None of the adenomas of the background non-neoplastic mucosal epithelium showed immunostaining for PTHrP. In contrast, PTHrP was expressed in 94.4% of colorectal adenocarcinomas. PTHrP immunoreactivity was higher in poorly differentiated adenocarcinomas than in well-differentiated ones. PTHrP expression was significantly correlated with differentiation, lymphatic invasion, lymph node metastasis, liver metastasis, and Dukes classification. PTHrP transcripts have also been detected in resected human colorectal adenocarcinomas by RT-PCR. These data suggest that PTHrP is associated with carcinogenesis, differentiation, progression, and prognosis of colorectal adenocarcinomas.

The role of PTHrP in cell cycle progression, proliferation and migration of colorectal cancer cells

The fact that PTHrP and its receptor PTH1R were found in normal colorectal epithelium [32] clearly indicates that PTHrP is a factor that acts as a local regulator through a paracrine/autocrine pathway [33]. These studies, together with others conducted *in vitro* [34], provide information on how this protein acts through autocrine/intracrine mechanisms of action. Various cellular models play an important role in understanding the cellular events associated with the pathophysiological conditions in human CRC, as it is a heterogeneous disease with three distinct but partially overlapping molecular phenotypes reflecting different forms of DNA instability [35]. *In vitro* studies showed that proliferation and migration of

CRC-derived LoVo cells were increased when these cells over expressed PTHrP [36]. A positive correlation in human CRC cell line LoVo between the expression of PTHrP and the activity of the intracellular protein Rac1 from the GTPase super family, which plays critical roles in the regulation of various cellular processes, including act in cytoskeleton reorganization, cell cycle progression, cell migration and cell survival was reported by Mula R.V. et al. [37]. Knockdown of integrin $\alpha 6\beta 4$, which is activated by PTHrP, abolishes the PTHrP-mediated increase in Rac1 activation. Integrin $\alpha 6\beta 4$ provides a synergistic signal with growth factor receptors to activate the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) pathway. Taken together, these observations suggest a link between PTHrP and Rac1 activity through $\alpha 6\beta 4$ integrin, resulting in increased cell migration and invasion.

The study of the relationship between PTHrP and CRC was continued *in vitro* using other cell lines: Caco-2 and HCT116. Caco-2 cells are derived from human colorectal adenocarcinoma and differentiate spontaneously *in vitro* under standard culture conditions, thus exhibiting enterocyte-like structural and functional characteristics. The human colorectal carcinoma cell line HCT116 exhibits a more aggressive phenotype due to hyperactivating mutations in the *KRAS* and *PIK3CA* genes [35,38]. It has previously been shown that both Caco-2 and HCT116 cells express PTH1R and that exogenous PTHrP modulates cell cycle progression and exerts proliferative and protective effects through the MAPK and PI3-kinase/Akt signaling pathways [39,40]. Administration of PTHrP was found to increase the number of alive Caco-2 cells. PTHrP induces phosphorylation and nuclear translocation of ERK 1/2, α p38 MAPK and Akt without affecting JNK phosphorylation. In addition, PTHrP-dependent ERK phosphorylation is restored when PI3K activity is inhibited. Following MAPK nuclear translocation, the transcription factors ATF-1 and CREB were activated in a biphasic manner. In addition, PTHrP induces the nuclear translocation of β -catenin, a protein that plays a key role in maintaining the growth and proliferation

of colorectal cancer, and increases the abundance of both the positive cell cycle regulators c-Myc and cyclin D. Studies with ERK1/2, α p38 MAPK and PI3K showed that PTHrP regulates Caco-2 cell proliferation through these signaling pathways.

Taken together, these results indicated that in CRC cells, PTHrP modulates cell cycle progression and proliferation through modulation of several mitogenic pathways, such as PI3K, Akt, ERK1/2 MAPK, p38 MAPK, and RSK. To confirm that the results obtained were solely mediated by PTHrP (1-34) and involved only PTHR1 activation, Novoa Díaz M.B. et al. [44] used an anti-PTHR1 antibody to block the PTHrP/PTHR1 interaction and then assessed the state of active ERK1/2 under these conditions, since this is a kinase that is involved in most of the processes induced by PTHrP. It was found that anti-PTHR1 antibody completely suppressed the response of both Caco-2 and HCT116 cells to PTHrP, indicating that ERK activation in CRC-derived cells is a result of PTHrP/PTHR1 interaction.

Effect of PTHrP on angiogenesis of colorectal cancer

Tumor angiogenesis is known to be one of the main mechanisms by which tumors can generate blood vessels and is an important process for cancer growth and metastasis, which may influence therapeutic efficacy. It is strictly regulated by a delicate balance between proangiogenic and antiangiogenic factors and is modulated by various signaling pathways. In cancer, this balance is disrupted due to the increased release of pro-angiogenic factors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF), which are produced by tumor cells and the tumor microenvironment, stimulating endothelial cells and promoting tumor angiogenesis [45]. Disruption of this balance affects the progression of CRC [46]. Because of this imbalance, tumor vessels are incompletely formed, abnormal, tortuous, irregular, dilated and leaky, have poor adhesions, few pericytes and an incomplete basement membrane, and are not distinguished by venules, capillaries or arterioles.

It is known that signaling pathways regulated by PTHrP in CRC-derived cell lines may be involved in angiogenesis [39] (Calvo N. et al., 2014). In a recent study, Calvo N. et al. [47] examined whether PTHrP regulates the expression of proangiogenic factors in Caco-2 and HCT 116 cell lines to evaluate the effect of this cytokine on angiogenesis associated with tumor progression. The authors observed that PTHrP increases messenger RNA levels of VEGF, HIF-1 α , and matrix metalloproteinase 9 through the ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways in both cell lines, and also revealed increased levels of VEGF in PTHrP-treated HCT116 xenograft tumors compared with control tumors. These findings were complemented by the presence of cells forming structures with the characteristics of newly formed vessels and staining positive for a cluster of endothelial markers of vascular differentiation [47]. The ability to quantitatively distinguish between tumor neovascularization and pre-existing vessels is important because these data provide more accurate information when assessing tumor angiogenesis. Overall, these results represent the first evidence related to the mechanism of action of PTHrP that leads to its proangiogenic effects in CRC.

The presented results suggest an interaction between tumor cells and their microenvironment through proangiogenic factors. In this regard, Calvo N. et al. [47] further assessed the molecular crosstalk between tumor cells and endothelial cells. For this purpose, conditioned media from the Caco-2 and HCT 116 CRC cell lines were used, and the HMEC-1 cell line was also included as a model of endothelial cells. Conditioned medium from both colorectal cancer cell lines exposed to PTHrP was found to increase cell number, migration, and tube formation in HMEC-1 endothelial cells, whereas a neutralizing anti-VEGF antibody decreased this response. In addition, pre-incubation of conditioned media with an anti-VEGF antibody reduced their stimulatory effect on endothelial cells [47]. This indicates that PTHrP increases the expression of VEGF in Caco-2 cells and HCT116 cells, followed by its release into the culture medium. This factor,

in turn, has a proangiogenic effect on endothelial cells. These data have expanded the understanding of the mechanism of action of PTHrP, since this cytokine acts not only directly on CRC cells, but also exerts its effects by acting as an intermediary between the tumor and its microenvironment.

Participation of PTHrP in the formation of chemoresistance of colorectal cancer cells

The above data suggest that PTHrP may be involved in other events related to CRC cell behavior. Most people with metastatic CRC eventually experience clinical failure (that is, recurrence or disease progression). Chemoresistance is a common cause of treatment failure in patients with colorectal cancer. Failure to respond to first-line treatment makes them potential candidates for second-line systemic therapy. It is known that several mechanisms are involved in drug resistance in tumor cells. Regarding recent evidence, the EMT program, induction of cancer stem cell properties and angiogenesis are highlighted as key events in this process [48].

Currently, the two chemotherapeutic agents approved as first- and second-line palliative agents for CRC are oxaliplatin and irinotecan [49]. One of the drugs most commonly used as first- and second-line chemotherapy for advanced or recurrent CRC is irinotecan (also known as CPT-11, a topoisomerase I inhibitor that targets tumor cell topoisomerase in the S phase of the cell cycle). The availability of irinotecan has radically changed both the first- and second-line treatment of advanced CRC compared to the era when the only treatment option for advanced disease was 5-fluorouracil (5-FU) [50]. The combination of CPT-11 with other drugs significantly increases survival in patients who do not respond to initial treatment. In addition, CPT-11-based drug combination therapy increased the overall tumor response rate and improved quality of life in patients compared with single drug therapy [51].

Despite these available drugs, chemoresistance is a common cause of treatment failure in patients with CRC. It is known that PTHrP can mediate

chemoresistance in tumor cell lines derived from prostate and osteosarcoma [52,33]. A recent study examined the involvement of PTHrP in the development of chemoresistance to drugs commonly used in CRC therapy [44]. To answer the question of whether PTHrP could be a major factor in the observed chemoresistance to CPT-11, the Caco-2 and HCT116 cell lines were treated with PTHrP followed by CPT-11 (10 μ M). The authors found that exogenous addition of PTHrP attenuated the cytotoxic effect in both cell lines. These results suggested that PTHrP promotes chemoresistance of CRC cells to CPT-11 [44]. The response of tumor cells to this drug under the influence of PTHrP involves the ERK signaling pathway [33]. Studies conducted by Paillas S. et al. [53] showed that the p38 MAPK pathway also modulates the sensitivity of CRC cells to CPT-11. Other investigators have reported that activation of ERK 1/2 MAPK in the HCT116 cell line may induce resistance to other antitumor agents such as oxaliplatin [54].

Many pharmacotherapeutic strategies have been tested in the treatment of CRC. Oxaliplatin is another drug commonly used for this purpose, and it exerts its cytotoxic effects through different mechanisms towards CPT-11. The combination of CPT-11 and oxaliplatin is commonly used to improve the effectiveness of adjuvant therapy [51]. Doxorubicin is another chemotherapy agent that has been effective in the treatment of advanced CRC. However, side effects associated with its use at high doses and the development of chemoresistance pose a major challenge to effective treatment [55,56]. It was shown that treatment of HCT116 cells with PTHrP attenuated the cytotoxicity induced by oxaliplatin and doxorubicin. This indicates that PTHrP promotes resistance to various types of cytotoxic agents. It is possible that the mechanisms triggered by this cytokine alter the specific targets or signaling of these drugs.

A subsequent study demonstrated the involvement of the Met receptor pathway in the aggressive behavior of CRC cells induced by PTHrP [57]. Met is a receptor with tyrosine kinase activity, expressed in normal tissues and involved in various

physiological processes such as embryonic development and wound healing [58]. Met is aberrantly activated in many types of human malignancies, and its dysregulated activity correlates with aggressive tumor features such as abnormal proliferation and survival, leading to tumor growth, local invasion, and metastasis. Over expression of Met or its dysregulation can lead to malignant transformation of cells and contributes to the development and progression of various types of cancer, including colorectal tumors [59,60]. Moreover, this receptor is over expressed and/or can be aberrantly activated by several mechanisms in CRC cells, causing tumor development and progression [41,61]. Moreover, Met dysregulation is also associated with drug resistance in colorectal cancer cells [62]. Several studies have demonstrated over expression of this receptor in tumor tissue of patients with CRC. In this regard, Met inhibition is being widely investigated as an adjunct to conventional therapy [63,64]. PTHrP-induced Met signaling pathway is involved in cellular events associated with aggressive behavior of human HCT116 cells. PTHrP attenuates the cytotoxic effect of CPT-11, oxaliplatin or doxorubicin in human HCT116 cells via the Met signaling pathway.

It is assumed that the expression and activity of Met are regulated by signaling pathways triggered by the binding of PTHrP to the PTHR1 receptor [57]. The authors observed that exogenous PTHrP modulates Met protein and gene expression in HCT116 cells. In CRC, the Met signaling pathway is associated with tumor evolution, as well as resistance to chemotherapeutic drugs [59]. Currently, inhibition of this receptor is being widely studied as an adjunctive therapy to traditional CRC treatments [63]. Use of the Met kinase inhibitor SU11274 along with CPT-11, oxaliplatin, and doxorubicin increases the sensitivity of CRC cells to these drugs, suggesting the involvement of Met in PTHrP-induced chemoresistance. SU11274 prevents Met activation because it is an ATP-competitive inhibitor of Met catalytic activity [65]. The fact that there was a significant reduction in HCT116 cell viability and migration in the presence of a Met

inhibitor, as well as a reversal of the induction of the mesenchymal phenotype even in the presence of PTHrP, indicates that Met is primarily involved in the molecular mechanisms that are involved in these cellular responses to PTHrP. *In vitro* studies suggested the existence of a mechanism based on the action of PTHrP on the regulation of Met gene expression, as well as its activation through Src kinase and the MAPKs pathway [57]. Once activated, Met signaling leads to molecular changes in tumor cells that promote chemoresistance to CPT-11, oxaliplatin, or doxorubicin. It is likely that activation of Met expression is also involved in the induction of events associated with aggressive behavior of CRC cells. To date, *in vitro* observations indicate that binding of PTHrP to its receptor, PTHR1, contributes to the regulation of Met gene expression as well as its activation through the Src kinase and MAPKs pathway. Once activated, Met signaling leads to molecular changes in tumor cells that promote events associated with aggressive behavior of CRC cells. PTHrP has been shown *in vivo* to modulate the expression of markers associated with tumor progression (including Met), as well as its own receptor.

Effect of PTHrP on the modulation of the epithelial-mesenchymal transition program and other events associated with tumor invasion

The evidence that PTHrP promotes chemoresistance in CRC cells and the angiogenesis associated with these tumor cells has provided a logical prerequisite for studies of the involvement of this multipotent cytokine also in other events associated with tumor progression. The process of invasion requires the acquisition of characteristics by tumor cells and the presence of various environmental factors that are involved in extracellular matrix remodeling, such as matrix metalloproteinases (MMPs). It was previously found that MMP-7 is over expressed in 80% of patients with CRC [66]. Novoa Díaz M.B. et al. [44] also found in *in vitro* experiments that PTHrP treatment caused an increase in MMP-7 transcription in CRC cells. The same study examined the effect of PTHrP

on morphological changes in CRC cells associated with tumor progression, including the role of PTHrP in the process of epithelial-mesenchymal transition (EMT), which is considered an important step in the development of various tumors. During EMT, epithelial cells reduce intercellular adhesion and acquire mesenchymal properties that increase their ability to migrate and invade, recognized characteristics of tumor cells [67].

Carriere P. et al. [68] obtained results that allowed us to state that PTHrP modulates the expression of factors and promotes morphological changes associated with EMT in the HCT116 cell line derived from CRC. PTHrP increased the expression of the protein SPARC (secreted protein acidic-rich-cysteine), which regulates the proliferation and interactions of matrix cells. SPARC is involved in EMT in HCT116 cells but not in Caco-2 cells. PTHrP also increased SPARC expression and its subsequent release from HMEC-1 endothelial cells. Conditioned medium of PTHrP-treated HMEC-1 cells induced early changes associated with EMT in HCT116 cells. Moreover, treatment of SPARC cells with HCT116 enhanced PTHrP modulation of E-cadherin expression and cell migration. These results suggest a novel effect of PTHrP on CRC progression involving the microenvironment in modulating EMT-related events. It was also shown that key molecular mechanisms associated with the EMT observed in this cell line in response to PTHrP were not detected in the more differentiated and less aggressive Caco-2 cells. The difference in the response of both CRC-derived cell lines suggests a new mechanism of action of PTHrP, where its effect depends on the different aggressiveness of the cell line.

The study also showed that PTHrP is involved in a paracrine manner in events associated with the aggressive behavior of CRC cells. The fact that this cytokine establishes a connection between CRC cells and HMEC endothelial cells through molecular factors promoting tumor-associated angiogenesis provided the basis for analyzing how PTHrP promotes the interaction between the tumor cell and cells from its microenvironment. Recent work

has demonstrated that this cytokine acts on endothelial cells to promote the release of factors that contribute to the EMT program in CRC-derived cells [68]. Analysis of the influence of PTHrP on the EMT program, as well as other programs associated with malignant progression, including the initiation of cancer stem cells (CSCs), indicates that the EMT program is closely related to the phenotype of CSCs, regulating their characteristics [9]. In CRC-derived cells, PTHrP modulates the protein expression of cell surface markers widely associated with colon CSCs, possibly participating in the initiation and reprogramming of this cell subpopulation. Taking all these results into account, the authors stated that PTHrP is involved in the modulation of several events associated with the aggressive phenotype of colorectal tumor cells. The action of autocrine and paracrine factors originating from the tumor and its stroma may contribute to a number of events that contribute to the phenotypic and genetic heterogeneity of tumor cells, influencing the effectiveness of currently used treatments.

CONCLUSION

Analysis of literature data presenting the results of studies on the role of PTHrP in the development of CRC allowed us to state that the main attention of scientists was focused on studying the following events: survival, cell cycle progression and proliferation, migration, chemoresistance, tumor-associated angiogenesis, the transition program from epithelium to mesenchyme, as well as events associated with the induction of cancer stem cell signatures. PTHrP in CRC cells has been found to promote survival, cell cycle progression, proliferation, migration, and chemoresistance, and to modulate the expression of markers associated with invasion, angiogenesis, epithelial-to-mesenchymal transition, and cancer stem cell features. PTHrP administration has been shown to increase the expression of several markers associated with oncogenic events. Facts have been established indicating the participation of PTHrP in the acquisition

of an aggressive phenotype by CRC cells, and the molecular mechanisms involved in these processes have been described. Through its action on CRC cells and their microenvironment, this protein promotes interactions between cells from the tumor niche, promoting aggressive tumor behavior. PTHrP has been shown to induce events associated with the progression of CRC not only through its direct effect on intestinal cells, but also through its influence on cells in the tumor microenvironment, promoting the development of molecular and morphological changes in tumor cells. PTHrP and its effectors may be involved in tumorigenesis and/or disease progression of CRC and may also influence the success of chemotherapy treatment. The evidence presented in this review lays the foundation for subsequent studies examining the clinical applicability of existing information.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study:

Anatoliy 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*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Anatoliy N. Kurzanov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State

Medical University (Krasnodar, Russian Federation).

<https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

Vladimir M. Durlleshter — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery no. 3, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, Regional Clinical Hospital no. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

Mikhail I. Bykov — Dr. Sci. (Med), Professor, Head of Endoscopy Unit No. 2, Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Professor at Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-2000-3407>

REFERENCES

- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Koliarakis V, Pallangyo CK, Gretten FR, et al. Mesenchymal Cells in Colon Cancer. *Gastroenterology.* 2017;152(5):964–979. doi: [10.1053/j.gastro.2016.11.049](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Qian Y, Wu X, Yokoyama Y, et al. E-cadherin-Fc chimera protein matrix enhances cancer stem-like properties and induces mesenchymal features in colon cancer cells. *Cancer Sci.* 2019;110(11):3520–3532. doi: [10.1111/cas.14193](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Xu C, Wang Z, Cui R, et al. Co-expression of parathyroid hormone related protein and TGF- β in breast cancer predicts poor survival outcome. *BMC Cancer.* 2015;15:925. doi: [10.1186/s12885-015-1873-x](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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.
- 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](#)
- Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, et al. Parathyroid hormone-like 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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.
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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.bbamcr.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/ncr.2016.135](#)
53. Paillas 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. *Oncotargets 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. Novoa Díaz 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>



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>

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.mingazov@gmail.com

Received — 09.11.2023

Revised — 19.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

INTRODUCTION

Ulcerative colitis (UC) is a chronic disease of the large intestine characterized by immune inflammation of its mucous layer [1]. At the same time, a steady increase in morbidity and prevalence has been recorded in developed countries [2]. It is worth noting that in at least 30% of cases of disease onset, a severe UC attack occurs [2,3]. At the same time, during the first year after the manifestation of the disease, up to 40% of patients may be subjected to systemic steroid therapy in order to induce remission [3]. The primary effectiveness of steroid treatment in patients with severe UC does not exceed 70%, and about 40% of patients face an adverse outcome — the failure of steroid

therapy and the need for ‘therapy or ‘rescue’ surgery[4,5.] At the same time, among patients with severe UC attack resistant to steroid therapy, up to 40% may be subjected to radical surgical treatment [6]. Surgery in this situation, in turn, is associated with more than 60% risk of postoperative complications, which is probably due to the prolongation of steroid therapy and the progression of existing metabolic disorders [7].

For a long time, various predictors have been studied in the literature, potentially allowing predicting the failure of steroid therapy. Such factors include both history of the disease, laboratory tests reflecting the severity of the inflammatory process, and endoscopic signs assessed during colonoscopy before initiation of steroid therapy. Thus,

the purpose of the conducted systematic review and meta-analysis was to summarize the results of treatment and identify predictors of steroid resistance in patients with severe UC according to the literature.

MATERIALS AND METHODS

The systematic review and meta-analysis were performed in accordance with the recommendations of PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [8]. Literature was searched in PubMed and Google Scholar systems using the keywords as follows: 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. The keywords were selected based on a preliminary literature analysis. The search period was 10 years (2012–2022).

The first stage was the screening of titles and summaries of the found articles for compliance with a given topic and criteria for inclusion in a systematic review:

1. Adult patients with severe UC;
2. Articles with full text available;
3. Observational studies aimed at finding predictors of the failure of steroid therapy in patients with severe UC.

If the criteria were met, the full text of the selected articles was analyzed for the absence of possible restrictions. The articles were selected based on the fully described results of comparative and factor analysis of predictors of an adverse outcome of therapy with the presented values of quantitative variables and indicating the measure of central tendency and variability, as well as absolute figures for categorical data.

Statistical data processing when comparing the above treatment methods was performed in the Review Manager 5.3 program. The total value of

the dichotomous data was described with a 95% coincidence interval (CI) in the form of an odds ratio (OR). Quantitative data were compared by calculating the difference of averages with a 95% coincidence interval. Statistical heterogeneity among the studies included in the meta-analysis was assessed using the χ^2 -test and the heterogeneity index (I^2). At $p < 0.1$ and $I^2 > 50\%$, the results were considered statistically significantly heterogeneous. In the absence of average values in the articles, the calculation of the latter was carried out using a calculator of Wan's method.

Search Result

As a result of the query, 3,040 literature sources were found. The found works were screened for compliance with the inclusion criteria by title and resume. After the screening, 2,955 articles were excluded from the systematic review (Fig. 1).

The next stage was a detailed study of 85 original studies with the full text of the articles available. As a result, 67 studies were excluded from the further systematic review due to non-compliance with the inclusion criteria and lack of data necessary for the analysis. The reason for the exclusion was also the lack of the necessary results of statistical analysis: the absolute values of the outcome under study, as well as the values of categorical and quantitative variables. Ultimately, 18 studies were included in the systematic review and meta-analysis (Table 1).

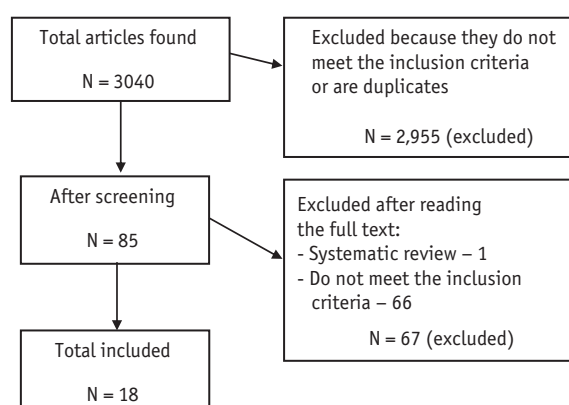


Figure 1. Scheme of literature searching

Table 1. Included studies

Author	Year	Samples	Studied predictors
Han et al. [9]	2014	62	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin, endoscopic picture
Corte et al. [10]	2015	89	Endoscopic picture
Gibson et al. [11]	2017	124	Albumin, C-reactive protein
Xie et al. [12]	2017	117	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin, endoscopic picture
Jain et al. [13]	2017	49	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin, endoscopic picture
Choy et al. [14]	2018	54	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin, endoscopic picture
Xie (2) et al. [15]	2018	92	Albumin, endoscopic picture
Dalal et al. [16]	2019	440	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin, endoscopic picture
Ghoshal et al. [17]	2020	263	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin
Grant et al. [18]	2020	235	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin
Atia et al. [19]	2021	153	Albumin, C-reactive protein
Sahu et al. [20]	2021	40	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin, endoscopic picture
Tanaka et al. [21]	2021	95	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin
Syal et al. [22]	2021	63	Albumin, C-reactive protein
Jain S. et al. [23]	2021	76	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin, endoscopic picture
Baut et al. [24]	2021	270	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin, endoscopic picture
Adams et al. [25]	2022	131	Albumin, C-reactive protein, hemoglobin, endoscopic picture
Con et al. [26]	2022	94	Albumin, C-reactive protein

Getting Variables

The meta-analysis examined variables such as gender, age of the patient, duration of history of ulcerative colitis, extent of large intestine lesion, as well as levels of albumin, C-reactive protein and hemoglobin at the start of steroid therapy and on day 3, as the most important time for making decisions about the effectiveness of steroid therapy. In particular, the variables of the endoscopic picture were studied on the basis of the USEIS (7 points) and MES (3 points) scales evaluated before starting treatment with steroids.

Evaluation of Research Quality

A two-stage quality check of the studies included in the analysis was performed. The first stage at the time of the analysis of the full text of the articles was the assessment of quality for compliance with the criteria of the checklist for observational studies 'Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology' (STROBE Statement) [27]. Further, the quality of the included studies was evaluated in accordance with the criteria of Risk of bias in non-randomized studies — of Exposures (ROBINS — E) [28]. As a result of the analysis of the total risk of systematic error, it was revealed that only 1 (5%) of the 18 included studies had a high risk. 10 (55%) of the papers had

an average risk of systematic error. A low risk of bias was recorded in 7 (40%) studies (Fig. 2).

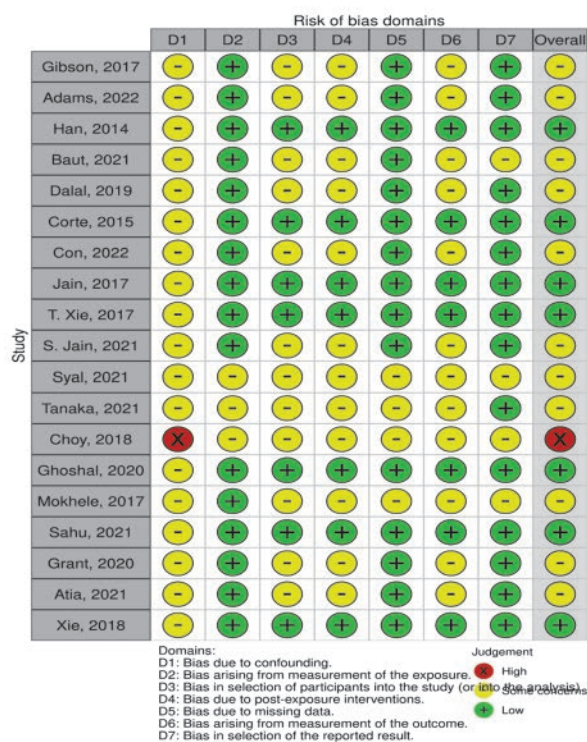


Рисунок 2. Риск систематической ошибки в исследованиях
Figure 2. Risk of bias in studies

Table 2. Characteristics of patients

Variable	Number of studies	Effect value	<i>p</i>	<i>I</i> ²
Gender (male)	17	OR = 1.02; 95% CI: 0.84–1.24	0.8	0%
Age (years)	17	Mean difference = 0.58; 95% CI: –8–1.9	0.4	58%
Duration of medical history (years)	12	Mean difference = 0.13; 95% CI: –0.3–0.5	0.5	46%
Total lesion	11	OR = 1.5; 95% CI: 1.1–2	0.006	36%

RESULTS

Out of a total of 18 studies, 2,545 patients with severe UC attack were included in the systematic review and meta-analysis. As a result of treatment, a positive 'response' to systemic steroid therapy was noted in 1,769 (69.5%) patients — a group of effective conservative treatment. Hormonal resistance with the need for 'rescue therapy' or colectomy was established in 776 (30.5%) patients — the steroid resistance group.

The groups were checked for homogeneity. Thus, the UC groups did not differ significantly by gender, age, and time of the disease (Table 2).

It is worth noting separately that the factor variable of 'total lesion of the mucous layer of the large intestine', statistically significantly increases the probability of steroid resistance (OR = 1.5; 95% CI: 1.1–2; *p* = 0.006) and is a predictor.

A meta-analysis of a group of variables — potential predictors of an adverse outcome of steroid therapy — resistance was performed.

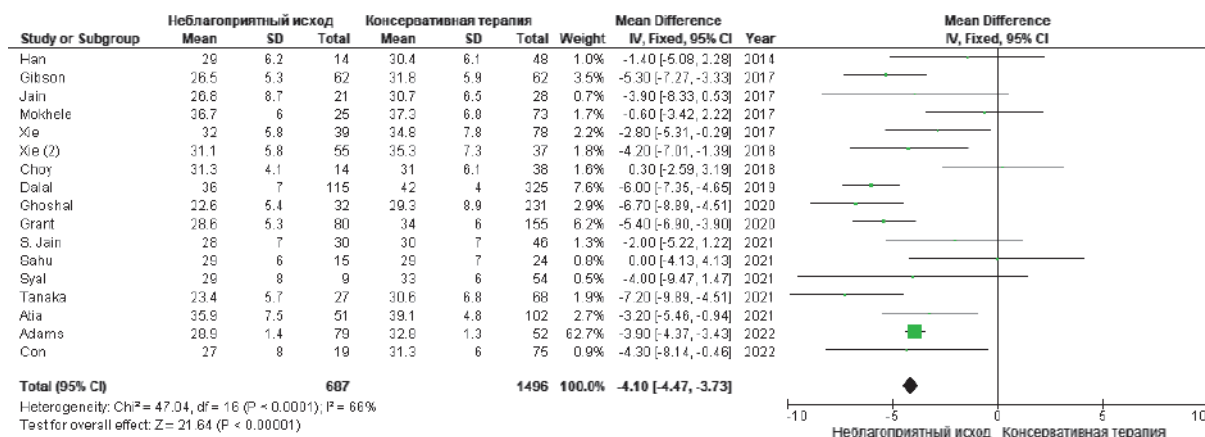
1) The albumin level at the time of initiation of steroid therapy was statistically significantly lower in the steroid resistance group,

on average by 4.1 g/l (95% CI: –4.5 — –3.7), compared with the effective steroid therapy group, and amounted to 29 g/l and 33 g/l, respectively, *p* = 0.00001. The heterogeneity is statistically significant: (*I*²) = 66%, *p* < 0.0001 (Fig. 3).

On the 3rd day of treatment, the revealed trend in albumin levels persisted. Thus, in the steroid resistance group, the albumin level was statistically significantly lower by an average of 4.3 g/l (95% CI: –5.5 — –3.2) than in patients with effective steroid therapy: 25.5 g/l and 30 g/l, *p* = 0.00001. The heterogeneity was not detected: (*I*²) = 0%, *p* = 0.8 (Fig. 4).

2) The level of C-reactive protein before starting treatment in the steroid resistance group was higher than in the effective steroid therapy group by an average of 33.3 mg/l (95% CI: 29.9–36.7) and amounted to 74 g/l and 43 mg/l, respectively, *p* = 0.0001. The heterogeneity is statistically significant: (*I*²) = 90%, *p* < 0.00001 (Fig. 5).

On the 3rd day of treatment, the level of C-reactive protein differed, on average, by 24.8 (95% CI: 18.2–31.4) mg/l, compared with the group of effective steroid therapy: 49 mg/l and 25 mg/l,

**Figure 3.** Level of albumin before treatment in groups.

respectively, $p = 0.00001$. No heterogeneity was detected: (I^2) = 0%, $p = 0.7$ (Fig. 6).

- 3) The hemoglobin level at admission to the clinic was lower by an average of 8 g/l (95% CI: -10.1 — -5.8) in the adverse outcome group and amounted to 102.7 mg/l and 109 g/l, compared with the effective steroid therapy group, $p = 0.00001$. The heterogeneity is statistically significant: (I^2) = 74%, $p < 0.00001$ (Fig. 7).
- 4) A meta-analysis of the effect of the endoscopic pattern on the development of steroid resistance was carried out. For this purpose, categorical data were extracted — the values of the UCEIS endoscopic scales ≥ 7 points (yes/no) and MES = 3 points (yes/no). At the same time, it was revealed that the indicated

UCEIS value ≥ 7 points were much more common in the group of the steroid therapy failure — in 135 (37%), versus 99 (15%) observations in the group of effective steroid therapy, $p = 0.00001$ (OR = 4.5; 95% CI: 3.2–6.5). The heterogeneity was not detected: (I^2) = 0%, $p = 0.6$ (Fig. 8).

It should be noted that the endoscopic picture on the MES scale = 3 points was also statistically significantly more common in the adverse outcome group than in the effective steroid therapy group — in 116 (65%) and 204 (43%) cases, respectively, $p = 0.00001$ (OR = 2.9; 95% CI: 1.9–4.3). At the same time, the heterogeneity was statistically significant: (I^2) = 76%, $p = 0.005$ (Fig. 9).

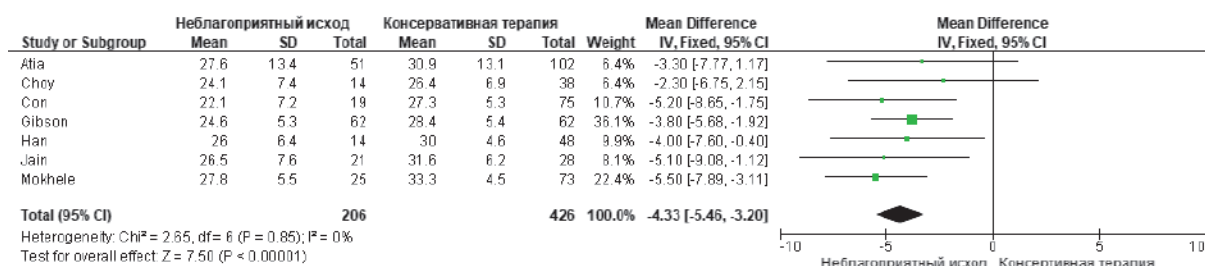


Figure 4. Level of albumin on day 3 of the treatment in groups

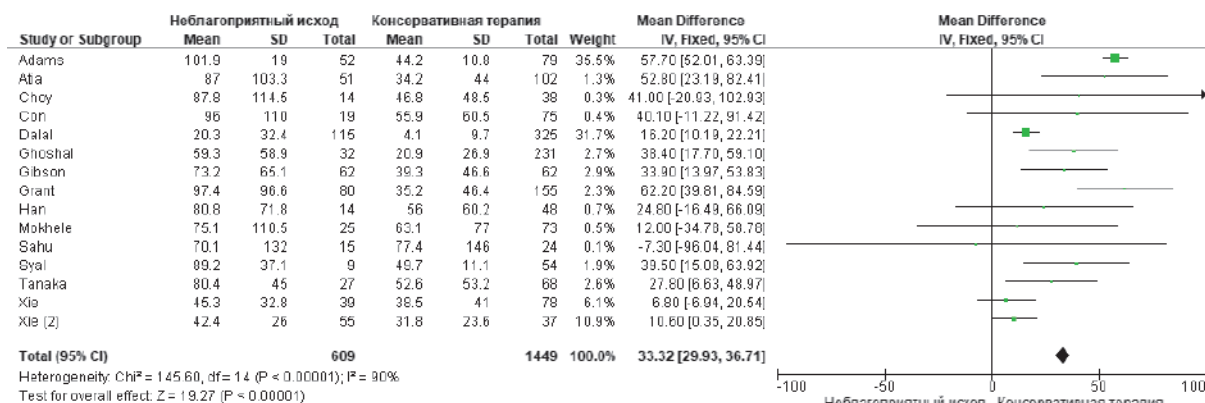


Figure 5. Level of C-reactive protein before treatment in groups

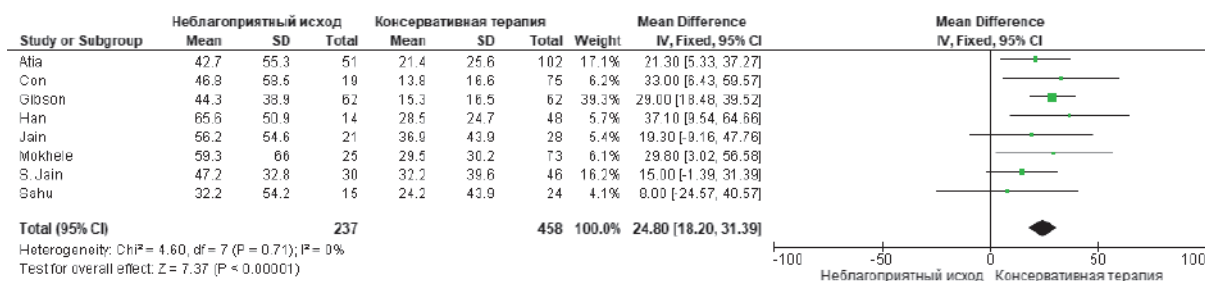


Figure 6. Level of C-reactive protein on day 3 of the treatment in groups

DISCUSSION

The relatively small number of published systematic reviews devoted to the study of predictors of the conservative treatment failure in patients with severe UC is likely due to the heterogeneity of the data. One of the few such papers is the meta-analysis by Dias et al., which included 20 retrospective studies published between 1988 and 2012. It was devoted only to comparing the characteristics of patients as predictors of the conservative treatment failure. The authors noted that it was not possible to evaluate laboratory parameters due to the sharp heterogeneity. One of the predictors of the therapy failure in this review was determined to be a total lesion of the mucous layer of the large intestine [29]. The extent of the

lesion, along with the severity of inflammatory changes, is the most significant factor in the development of steroid resistance. Our meta-analysis also confirms the prognostic value of the fact of total lesion on treatment outcomes (OR = 1.5; 95% CI: 1.1–2). However, the main limitation of this parameter is that it is not always possible to estimate the extent of the lesion, especially in patients with acute severe UC, which does not facilitate the decision-making process.

In this regard, the systematic review pays considerable attention to the analysis of the influence of various laboratory parameters. One of these predictors is the level of albumin before and during steroid therapy. Thus, according to the results of the meta-analysis, the albumin level showed a statistically significant difference

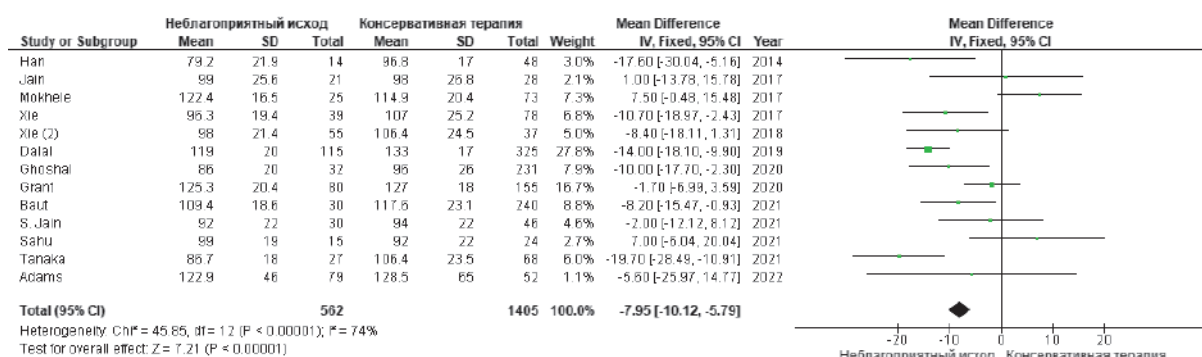


Figure 7. Level of hemoglobin before treatment in groups

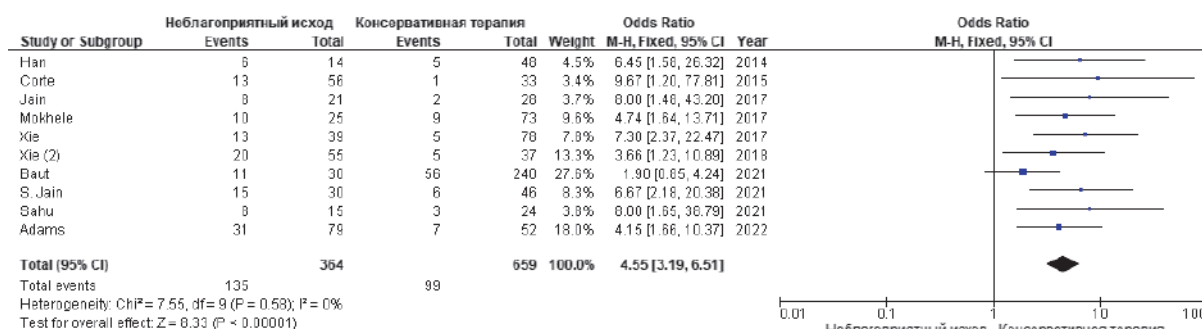


Figure 8. Endoscopy based on UCEIS scale ≥ 7 points in groups

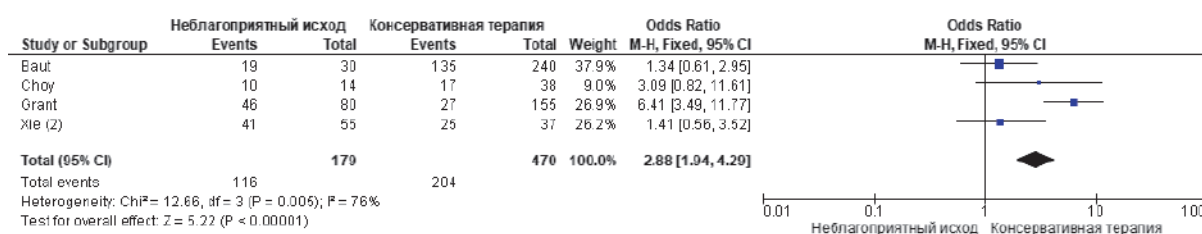


Figure 9. Endoscopy based on MES scale = 3 points in groups

between the groups at the time of initiation of conservative treatment (mean difference = -4.1 ; 95% CI: -4.5 — -3.7). After 3 days (mean difference = -4.3 ; 95% CI: -5.5 — -3.2), it was also statistically significantly lower in the adverse outcome group. At the same time, the heterogeneity index of the research results included in the meta-analysis was 66%. But it is worth noting that on the 3rd day of the therapy, the heterogeneity of albumin values was completely leveled to 0%. The diagnostic value of albumin as a predictor of steroid resistance was confirmed in other studies not included in the meta-analysis due to non-compliance with the inclusion criteria. For example, an observational study by Lee et al. demonstrated a causal relationship between hypoalbuminemia during standard steroid treatment and the steroid therapy failure [30].

Similar to the level of albumin, the severity of inflammatory changes correlates with the level of C-reactive protein, which is a convenient indicator for monitoring the therapy effectiveness. Recently, some authors have proposed calculating the ratio of C-reactive protein/albumin (CAR). Thus, the study by Gibson et al., included in our meta-analysis, demonstrated a high prognostic value of the CRP/albumin ratio on the 3rd day of therapy. With a CAR value of more than 0.85 (area under the curve = 0.75, $p < 0.0001$), the relative risk of colectomy was almost 4 times higher (HR = 3.9; 95% CI: 2.1–7.2) [11]. Moreover, an observational study by Header et al. showed the applicability of the CRP/albumin ratio in relation to stratification of patients into a high-risk group of adverse therapy outcomes (area under the curve — 0.98, $p = 0.001$) [31]. Special attention should be paid to the assessment of the endoscopic picture of the mucous layer of the large intestine as the main criterion that must be taken into account first of all when forming treatment tactics for patients with severe UC attack. To date, the literature describes 2 main scales for assessing the severity of UC lesion during colonoscopy: UCEIS (8 points) and MES (3 points) [15]. In practice, the severity of inflammatory changes in the mucous layer

of the large intestine is directly correlated with the severity of the clinical picture and metabolic disorders. This fact is indirectly confirmed by the study by Zhang et al., which revealed a linear relationship between these indicators and the UCEIS scale value above 7 points ($r = 0.742$, $p < 0.001$) [32].

The issue of predicting the conservative treatment failure in patients with severe UC is also actively covered in the Russian literature. So, Golovenko, A.O. et al. have developed a prognostic model to determine the need for colectomy in patients with severe UC, including predictors such as hypoalbuminemia (< 30 g/l) and the presence of 'extensive ulcerative lesions with the formation of islets of the mucous layer'.

The risk of colectomy with a combination of these factors was 100% [33]. Previously, we presented a prognostic model — a nomogram based on retrospective data, in which a combination of an endoscopic picture of extensive ulcerative lesions, a decrease in albumin levels < 31 g/l and hemoglobin < 107 g/l predicted a 100% risk of colectomy [34].

The effect of the endoscopic picture on the 'prediction' of treatment outcomes was also confirmed in our meta-analysis. Thus, the maximum value of the UCEIS endoscopic scale corresponding to 'the presence of extensive ulcerative lesions with the formation of islets of the mucous layer' statistically significantly increased the likelihood of steroid resistance in patients with severe UC (OR = 4.5; 95% CI: 3.2–6.5) at $I^2 = 0\%$. In particular, the meta-analysis of the MES scale showed a statistically significant increase in probability (OR = 2.9; 95% CI: 1.9–4.3). However, only 4 studies were included in the analysis, and a high heterogeneity value was obtained ($I^2 = 76\%$).

It is worth mentioning separately that the hemoglobin level also demonstrated a statistically significant difference in the mean values before starting steroid therapy between the groups. However, the difference between the groups was about 8 g/l (95% CI: -10.1 — -5.8), which is clinically insignificant.

The conducted meta-analysis may have a number of systematic biases and limitations. First of all, it is worth noting once again that the works included in the systematic review are observational studies (cohort or case-control type). This is due to the prevalence of publications with an average risk of systematic error when evaluating the ROBINS-E checklist. This is due to the heterogeneity of the studied group of patients with a large number of anamnestic data, which is extremely difficult to trace and take into account. At the same time, one study had a high risk of systematic error.

CONCLUSION

Thus, taking into account the described limitations, as a result of a systematic review and meta-analysis, predictors associated with the development of steroid resistance were identified. They were 'the extent of lesion of the mucous layer of the large intestine', as well as the severity of changes during colonoscopy (UCEIS³⁷ points). A direct relationship was also revealed between

hypoalbuminemia, high levels of C-reactive protein before and on day 3 of steroid treatment and the development of an adverse outcome — steroid resistance requiring 'therapy or surgery of rescue' in patients with severe UC attack.

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*

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

REFERENCES

1. 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](https://doi.org/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. Cuschieri S, The STROBE guidelines. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2019;5(13):31.
5. 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.
6. Festa S, et al. Long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis in the rescue therapy era: A multi-centre cohort study. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;4(9):507–516.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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 Bandemia 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.
33. 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. 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](https://doi.org/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>



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>

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

Received — 24.10.2023

Revised — 22.12.2023

Accepted for publication — 12.02.2024

INTRODUCTION

The technique of transanal endomicrosurgery (TEM) developed in 1984 by Buess, G. made it possible to perform precision removal of tumors in all parts of the rectum [1,2]. According to the literature, the technique of complete removal of rectal neoplasms below the peritoneal fold is a safe surgery associated with a low level of complications [20]. Thus, according to Chernyshov, S.V. [19], summarizing the experience of performing 600 transanal endoscopic operations with closure of a postoperative wound, the rate of clinically significant complications after TEM was 3.6%. Of

those, bleeding was the most common — 1.2%, and the incidence of infectious complications was 1%. Despite the low morbidity rate in TEM, the issue of introducing this technique into widespread practice remains open [18]. Last but not least, this is due to the endoscopic suturing in a limited space, which is a technically challenging. At the same time, there is no consensus on the need for closure of postoperative wound after TEM. One of the advantages of open wound management is the reduction of operation time [5]. On the other hand, it is believed that suturing a rectal defect provides better hemostasis and healing by primary tension, as well as reduces the risk of stenosis [6].

Table 1. *PICO model for selecting articles for analysis*

Population	Patients who underwent transanal endoscopic microsurgery
Intervention	Suturing the wound
Comparison	Open wound management
Outcomes	The rate of postoperative complications (bleeding, infection), operation time and postoperative hospital stay

This systematic review of the literature is devoted to comparing the results of treatment of patients after transanal endomicrosurgery with suturing of a postoperative rectal wound or its management in an open manner.

MATERIALS AND METHODS

The systematic review was carried out in accordance with the recommendations of Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) using the E-library, Cochrane, PUBMED search engines in the Medline electronic database without limiting the publication date. The search and selection of articles was carried out on the basis of the PICO model (Table 1) by the following keywords: transanal endoscopic microsurgery, TEMS, TAMIS, rectal defect (sutured or open). The study includes full-text articles. The following publications

were excluded from the search: abstracts, literature reviews, animal surgery, pilot studies without comparison groups, description of clinical cases.

After the search, 134 publications were found. During the initial analysis, 33 articles and duplicates were deleted. After the selection and removal of duplicates, the total number of articles corresponded to 101. Further, a detailed analysis was carried out, in which 95 studies that did not meet the aim of the meta-analysis were deleted. Thus, 6 comparative studies were selected for this meta-analysis — 3 retrospective [6,7,16], one prospective [8] and two randomized studies [5,9] (Fig. 1).

All the authors in the studies included in the meta-analysis used a standard technique for performing transanal endomicrosurgical surgery on the rectum, consisting in full-wall excision of the rectal wall within healthy tissues. Depending on

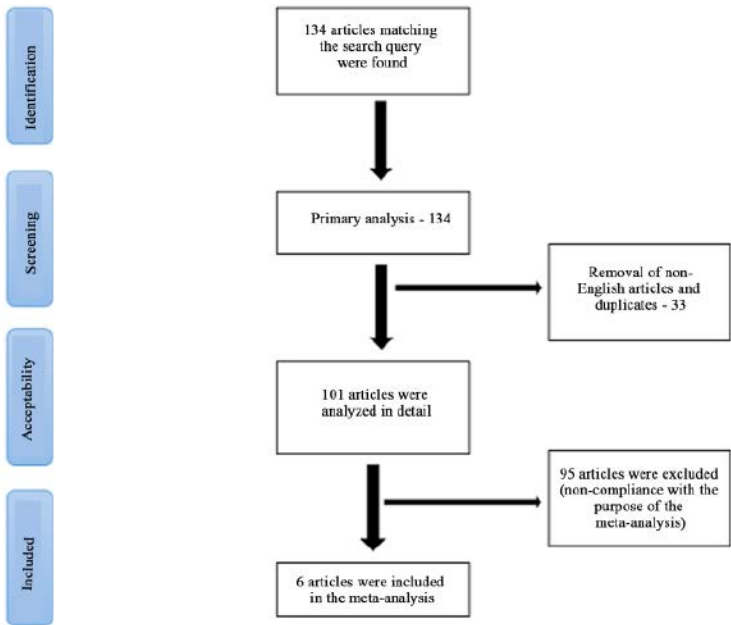


Figure 1. *Flowchart of the research selection process for meta-analysis*

Table 2. Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Author	Year	Study design	Wound size (suturing/ open wound)	suturing/open wound	N bleeding (sutured wound/ open wound)	N infectious complications (sutured wound/ open wound)	Operation time (min) (sutured wound/ open wound)	Postopera- tive hospital stay (sutured wound/ open wound)
Ramirez 2002 [5]	2002	RCT ¹	4.0 (3–6) cm/ 4.3 (2.5–10) cm	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	RCT ¹	The area of the wound 1218 ± 914 mm ² / 1404 ± 1078 mm ² <i>p</i> = 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	Retrospective	2.2 ± 0.8 (1.0–3.0) cm/ 2.6 ± 1.2 (1.5–3.0) cm <i>p</i> = 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	Retrospective	3.4 (1.6) cm/ 2.8 (2.0) cm <i>p</i> = 0.04	215/215	3/10	5/3	88 (± 50)/ 87 (± 46)	1.4 (± 1.9)/ 2 (± 3.15)
Brown 2012–2013 [9]	2019	RCT ¹	3.9 ± 0.78 cm/ 3.3 ± 0.56 cm <i>p</i> = 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	Retrospective	3.5 (1–10) cm/ 3.0 (2–6.5) cm <i>p</i> > 0.05	100/70	2/3	3/2	No data	3 (± Weeks)/ 4 (± Weeks)

Note: RCT randomized clinical trial

the groups formed, the rectal wound was sutured or remained open.

STATISTICS

The meta-analysis was carried out using The Review Manager Software (RevMan, version 5.4, Cochrane Collaboration). The total value of the dichotomous data was presented as a ratio of odds (OR) with a 95% coincidence interval (CI) and standardization of means. Statistical heterogeneity among the studies was assessed using the χ^2 test.

Statistically significant heterogeneity was considered to be $I^2 > 50\%$ and $p < 0.05$.

RESULTS

The characteristics of the selected studies are shown in Table 2. A total of 808 patients were included in the systematic review of the literature, 383 (47%) had an open rectal wound. The analysis assessed the primary data on the mean size of the lesion and postoperative complications: the incidence of bleeding, infectious complications, the

operation time and the hospital stay after surgery (Table 2).

At the first stage, the differences in the lesion size in the groups of open and closed rectal wound management were analyzed. There was no statistically significant difference; 95% CI -0.60–0.22; ($p = 0.36$) at $I^2 = 73\%$ (Fig. 2).

The incidence of postoperative bleeding in the group where the wound was treated by an open method was 6% (23/383) versus 3.3% (14/425) in the group with wound suturing (OR 0.47; 95% CI 0.18–1.26) (Fig. 3). At the same time, low heterogeneity of studies was obtained ($I^2 = 31\%$), which indicates their homogeneity. Thus, the meta-analysis of the data showed that wound suturing after TEM leads to a two-fold decrease in the incidence of postoperative bleeding. However, these differences are not statistically significant ($p = 0.13$).

The overall incidence of infectious complications after transanal endomicrosurgery was 3.3% (14/425) in the sutured wound group versus 1.8% (7/383) with open wound management (OR 1.66; 95% CI 0.69–4.00 (Fig. 4). The collected data also had low heterogeneity ($I^2 = 0$). Suturing of the postoperative wound did not lead to a statistically

significant decrease in the incidence of infectious complications ($p = 0.26$).

The analysis of the mean duration of surgery in 2 groups showed that when suturing a postoperative wound, the operation time increases, on mean,

by 7–8 minutes; 95% CI -2.21 – 17.6 ; ($p = 0.13$) at $I^2 = 63\%$ (Fig. 5).

When assessing the mean duration of postoperative hospital stay, patients in the wound suturing group stayed on mean for 12 hours longer. However, the differences obtained were not statistically

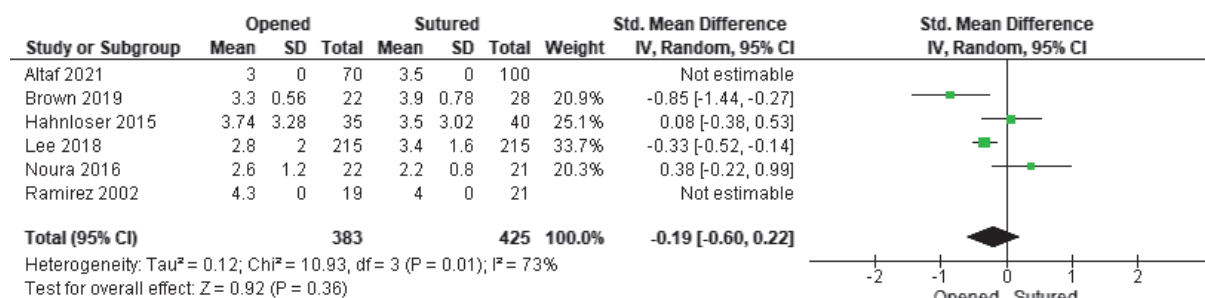


Figure 2. Forest plot showing the mean lesion size in the group with wound suturing and open wound management

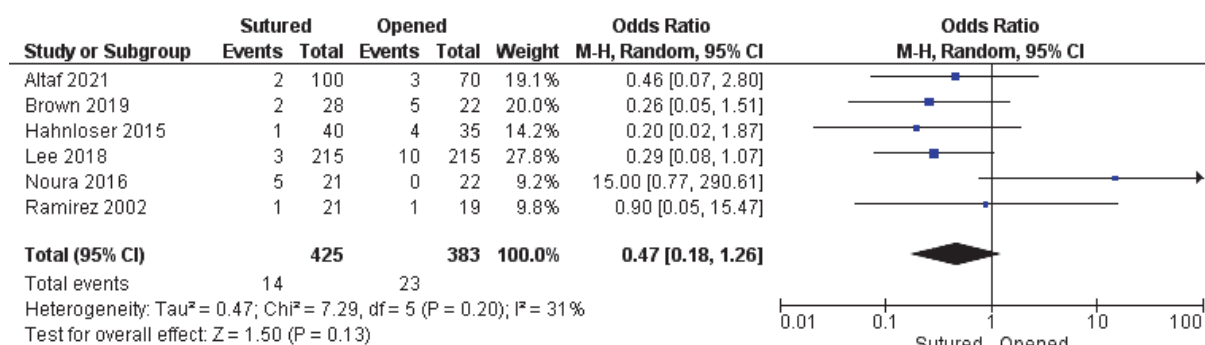


Figure 3. Forest plot showing the rate of bleeding in the group with wound suturing and open wound management

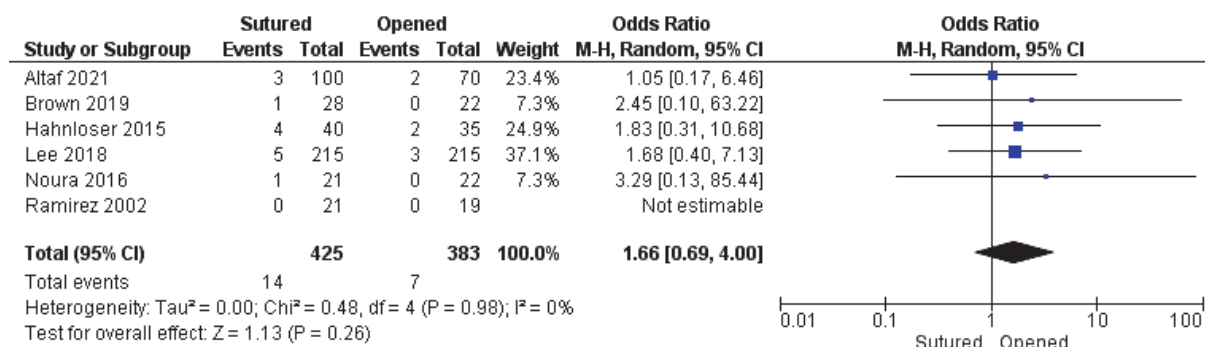


Figure 4. Forest plot showing the rate of infectious complications in the group with wound suturing and open wound management

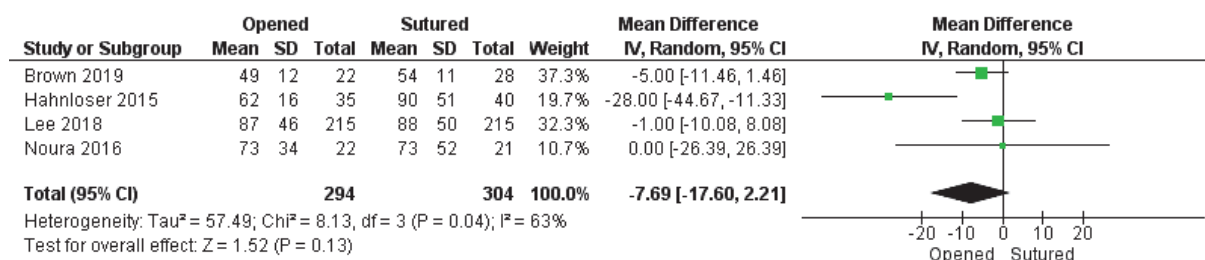


Figure 5. Forest plot and funnel plot showing the mean duration of surgery (min) in a group with wound suturing and open wound management

significant (-0.47 ; 95% CI $-1.01-0.06$; $p = 0.08$) at $I^2 = 5\%$ (Fig. 6).

DISCUSSION

Transanal endomicrosurgery is a minimally invasive and safe treatment method with mortality tending to 0 [13]. This meta-analysis combines the results of comparative studies of patients who underwent complete removal of rectal tumors using transanal endomicrosurgery, when the rectal wound was either sutured or left open.

The question of the need for suturing a postoperative rectal wound currently remains open and, often, depends on the preferences of the surgeon. The decision in favor of closed wound management requires the surgeon to have the skill of applying an endoscopic suture in a limited space inside the rectal lumen, which leads to an increase in the surgery duration.

Thus, according to the prospective randomized study by Hahnloser [8], suturing of a postoperative wound after transanal endomicrosurgery increases the operation time by 30 minutes (62 ± 16 vs. 90 ± 51 minutes). In other studies, the mean operation time in both groups did not differ significantly. The resulting difference can be explained by the fact that Hahnloser's data were obtained from three centers where there was no uniform technique for preparing the intestine for surgery, different devices for intestinal resection were used, and the mean size of the postoperative wound was 3.6 cm in diameter. And when analyzing the time, a high level of heterogeneity was obtained ($I^2 = 63\%$). In general, the results of meta-analyses should be treated with caution,

since the sizes of the formed lesions in the studies were relatively small — on mean, 3.0–4.0 cm, which may explain the absence of statistically significant differences.

It is believed that closing the intestinal wall lesion reduces the risks of postoperative bleeding. In a previously published systematic review by Khan et al. [11], the bleeding rate was 2.12% in the group with a sutured bowel wound versus 6.99% in the group with an open wound (OR 0.26; 95% CI 0.10–0.68; $p = 0.006$). In a systematic review by Menahem et al. [12], wound suturing did not reduce the bleeding rate — 5.6% vs. 7.7% (OR 0.83; 95% CI 0.29–1.77; $p = 0.63$). In our meta-analysis, there were also no significant differences in the rate of postoperative bleeding in the groups with and without wound suturing — 3.3% vs. 6.0% (OR 0.47; 95% CI 0.18–1.26; $p = 0.13$). However, it should be noted that the rate of postoperative bleeding in the open group is still almost 2 times higher.

On the other hand, wound suturing may lead to a lower incidence of local infectious complications. However, according to Khan et al. [11], the incidence of infectious complications is 3.53% with wound suturing and 1.84% if the wound is not sutured (OR 1.81; 95% CI 0.63–5.20; $p = 0.27$). In contrast, in a meta-analysis by Menahem et al. [12], the incidence of infectious complications during wound suturing was 3.1%, when treating rectal wounds in an open manner — 4.9% (OR 0.62; 95% CI 0.23–1.62; $p = 0.33$). In our meta-analysis, the incidence of infectious complications was 3.29% in the sutured wound group versus 1.8% in the open wound management group (OR 1.66; 95% CI 0.69–4.00; $p = 0.26$). Thus, suturing

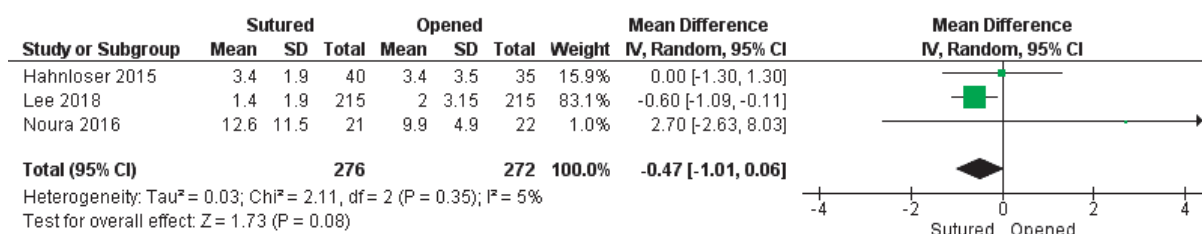


Figure 6. Forest plot showing the mean number of days of postoperative hospital stay in the groups with wound suturing and open wound management

a postoperative wound does not significantly reduce the rate of infectious complications. A number of studies have noted a higher incidence of infection in the wound during suturing. This aspect may indicate that the formation of an intraluminal suture leads to poor drainage of the postoperative wound, which contributes to the local inflammatory process. It should also be noted that the above studies did not study the consistency of the intraluminal suture; perhaps, the lack of differences between the groups may be due to the failure of the suture, which led to diastasis of the wound edges and similar immediate results of treatment of patients.

A comparison of the postoperative hospital stay also revealed no differences between the groups: the difference was only 12 hours. The study by Noura [6] stands out, in which patients of the open group were on mean in hospital for less than 2.5 days. However, it should be noted that the hospital stay after minimally invasive surgery in this study was more than 10 days, which, apparently, is due to the clinic's policy. In two other studies, the mean hospital stay was 2–3 days, and significant differences between the groups were noted only in the study by Lee [16], where patients were hospitalized for half a day less when they refused to suture the wound.

A systematic review in the Russian-language literature comparing the results of open or closed rectal wound management after transanal endo-microsurgery is the first of its kind. The advantage

of this study is that it is the third meta-analysis in the world on this topic with the largest number of patients included. The limitations of the meta-analysis include the retrospective nature of most of the included studies, and the heterogeneity of studies in some parameters. Thus, conducting new randomized trials would make it possible to evaluate the advantages and disadvantages of open or closed rectal wound management after transanal surgery.

CONCLUSION

Suturing the wound after TEM increases the surgery duration and does not lead to a statistically significant decrease in both the incidence of postoperative bleeding and infectious complications.

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*

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

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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1007/s00464-018-6501-9) Epub 2019 Feb 11. PMID: 30746573.
11. Khan K, Hunter IA, Manzoor 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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):O310–O315. doi: [10.1111/codi.14337](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.156) Epub 2015 Aug 29. PMID: 26362228.
19. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/>

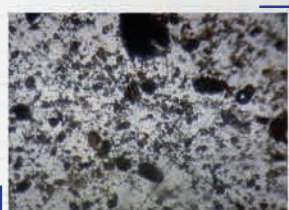
ДЕТРАЛЕКС®

— удобная форма лечения геморроя

ДЕТРАЛЕКС® — микронизированная очищенная флавоноидная фракция¹



Детралекс®³



Диосмин 600³



Дженерик МОФФ³



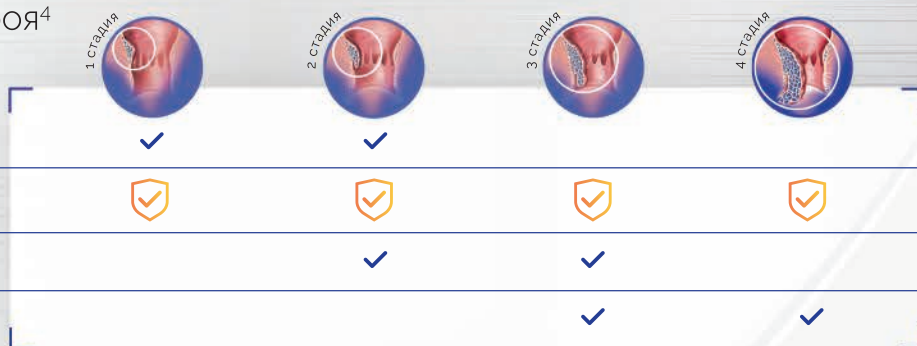
ДЕТРАЛЕКС® — рекомендован в схемах комплексной терапии на всех стадиях геморроя⁴

Диета и изменение образа жизни

ДЕТРАЛЕКС®

Нехирургические амбулаторные процедуры

Оперативное лечение



СУСПЕНЗИЯ

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 Cosette M., Cosette 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