



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

КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

рецензируемый научно-практический
медицинский журнал

Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

2024
TOM
vol. **23, № 3**

www.ruproctology.com

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



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 –
Шагина Наталья Евгеньевна
тел.: +7 (499) 642-54-41 доб. 2002
e-mail: edu@gnck.ru, info@gnck.ru



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация колопроктологов России»



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

том 23, № 3, 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

E-mail: proctologia@mail.ru

koloproktologia@akr-online.ru

САЙТ ЖУРНАЛА:

www.ruproctology.com

АРХИВ ЖУРНАЛА:

www.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.: 8 (499) 642-54-41, доб. 12-71

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

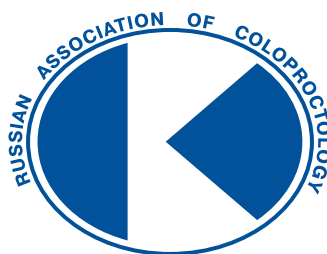
Подписано в печать 01.08.2024

Тираж 1000 экз. Заказ № 58

Отпечатано в ИП Ершов И.А.

Москва, Авиамоторная улица, д. 59

Информация о стоимости экз. — «Свободная цена»



Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA
vol. 23, № 3, 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

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.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 01.08.2024

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 Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Oleg V. Golovenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional 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 Continuous Professional 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. Khitaryan, Dr. of Sci. (Med), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

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

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

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

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

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

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

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

SPIN-код: 7989-8228

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Author ID: 480259

SCOPUS: ID 57213760286

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

SPIN-код: 5467-1062

ORCID: 0000-0001-9294-5447

Author ID: 265142

SCOPUS: ID 6603349645

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

ORCID: 0000-0001-9553-9727

SCOPUS: ID 35275860400

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

SPIN-код: 9599-3390

SCOPUS: ID 6602247157

Author ID: 676063

AIM AND SCOPE

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

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

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

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

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

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

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

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

CHIEF EDITOR

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

SPIN-код: 7989-8228

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Author ID: 480259

SCOPUS: ID 57213760286

CO-EDITORS

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

SPIN-код: 5467-1062

ORCID: 0000-0001-9294-5447

Author ID: 265142

SCOPUS: ID 6603349645

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

ORCID: 0000-0001-9553-9727

SCOPUS: ID 35275860400

EXECUTIVE SECRETARY

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

SPIN-код: 9599-3390

SCOPUS: ID 6602247157

Author ID: 676063

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

с 28.12.2018:

14.01.13 — Лучевая диагностики, лучевая терапия (медицинские науки)

14.01.12 — Онкология (медицинские науки)

14.01.17 — Хирургия (медицинские науки)

14.01.19 — Детская хирургия (медицинские науки)

14.03.02 — Патологическая анатомия (медицинские науки)

с 15.10.2019:

14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки)

с 01.02.2022:

3.1.6 — Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.9 — Хирургия (медицинские науки)

3.1.11 — Детская хирургия (медицинские науки)

3.3.2 — Патологическая анатомия (медицинские науки)

с 14.04.2022:

1.5.7 — Генетика (биологические науки)

1.5.7 — Генетика (медицинские науки)

3.1.25 — Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30 — Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выпадение прямой кишки (K62.2, K62.3), взрослые 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

Клиническая картина и качество жизни пациентов с различными типами мегаколон 23

Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Сагидова К.И., Лебедева Е.Ю., Костарев И.В.

Эффективность геля 0,3% нифедипина в сочетании с 2,0% лидокаина и БТА 80Ед при лечении хронической анальной трещины. Пилотное рандомизированное исследование. Предварительные результаты 33

Песикин И.Н., Переходов С.Н., Онницев И.Е., Артемкин Э.Н., Соколов А.А., Харитонов Л.С., Мытников А.Д., Козлов Н.С., Кельзин А.И., Кузьминов А.Д.

Этапное хирургическое лечение ранений внебрюшинного отдела прямой кишки 41

Сажин А.В., Ермаков И.В., Ивахов Г.Б., Лебедев И.С., Далгатов К.Д., Полторацкий М.В., Шихин И.С., Тимошенко Н.А.

Интракорпоральный изоперистальтический линейный колоректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз: концепция создания и первые результаты 50

Серебрий А.Б., Титов А.Ю., Костарев И.В., Аносов И.С., Киселев Д.О., Иванова А.С., Игнатенко М.А., Хрюкин Р.Ю., Мудров А.А.

Результаты хирургического лечения ректовагинальных свищей эвагинационным методом 59

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

Открытое ведение раны прямой кишки после трансанальной эндомикрорхиргии. Результаты сравнительного рандомизированного проспективного исследования 69

Хабибуллина Л.Р., Щербакова О.В., Шубин В.П., Разумовский А.Ю., Цуканов А.С.

Особенности генетико-фенотипической корреляции у детей с аденоматозным полипозным синдромом 79

Холева А.А., Агабабян Т.А., Невольских А.А., Авдеенко В.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Возможности компьютерной томографии в оценке качества хирургического лечения у пациентов с опухолями правой половины ободочной кишки 87

СОДЕРЖАНИЕ

МЕТААНАЛИЗ

Аносов И.С., Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Захаров М.А., Ачкасов С.И.

Мезенхимальные стволовые клетки в лечении свищей периаанальной области при болезни Крона (систематический обзор литературы и метаанализ). 100

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Казаченко Е.А., Шубин В.П., Отставнов С.С., Цуканов А.С., Хомяков Е.А.

Статус генов *RAS/BRAF* у пациентов с колоректальным раком (обзор литературы) 112

Симанов Р.Н., Барышева О.Ю.

Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). . . 126

Филь Т.С., Бакулин И.Г.

Искусственный интеллект в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). 136

CONTENTS

CLINICAL GUIDELINES

Rectal prolapse (62.2, 62.3), adults.	10
--	----

ORIGINAL ARTICLES

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

Clinical manifestations and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel	23
--	----

Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva, Ivan V. Kostarev

Effectiveness of 0.3% nifedipine gel combined with 2.0% lidocaine and BTA 80 U in treatment of chronic anal fissure. Pilot randomized study. Preliminary results	33
--	----

Igor N. Pesikin, Sergey N. Perekhodov, Igor E. Onnitsev, Eduard N. Artemkin, Aleksey A. Sokolov,
Ludmila S. Kharitonova, Aleksey D. Mytnikov, Nikolay S. Kozlov, Aleksey I. Kelzin, Aleksey D. Kuzminov

Staged surgical treatment of wounds of the extra-abdominal rectum	41
---	----

Alexander V. Sazhin, Igor V. Ermakov, Georgy B. Ivakhov, Igor S. Lebedev, Kamil D. Dalgatov,
Mikhail V. Poltoratsky, Ivan S. Shikhin, Nikita A. Timoshenko

Intracorporal isoperistaltic linear colorectal "side-to-side" (overlap) anastomosis: invention concept and primary results.	50
--	----

Alena B. Serebriy, Aleksandr Yu. Titov, Ivan V. Kostarev, Ivan S. Anosov, Dmitry O. Kiselev,
Anastasiya S. Ivanova, Mariya A. Ignatenko, Roman Yu. Khryukin, Andrei A. Mudrov

Evagination method for rectovaginal fistulas	59
--	----

Sinitsyn R.K., Alekseev M.V., Chernyshov S.V., Khomyakov E.A., Rybakov E.G.

Open management of rectal wound after transanal endoscopic microsurgery: randomized prospective study.	69
---	----

Linara R. Khabibullina, Olga V. Shcherbakova, Vitaly P. Shubin, Alexander Yu. Razumovsky,
Alexey S. Tsukanov

Genotype-phenotype correlation in children with adenomatous polyposis syndrome ..	79
---	----

Anna A. Kholeva, Tatev A. Agababian, Aleksey A. Nevolskikh, Violetta A. Avdeenko, Sergey A. Ivanov,
Andrey D. Kaprin

Computed tomography in quality control of surgery for right colon cancer	87
--	----

META-ANALYSIS

Ivan S. Anosov, Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Mark A. Zakharov, Sergey I. Achkasov

Mesenchymal stem cells for perianal fistulizing Crohn's disease (systematic review and meta-analysis)	100
---	-----

CONTENTS

REVIEW

Ekaterina A. Kazachenko, Vitaly P. Shubin, Stanislav S. Otstanov, Alexey S. Tsukanov,
Evgeny A. Khomyakov

The *RAS/BRAF* genes status in patients with colorectal cancer (review) 112

Ruslan N. Simanov, Olga Y. Barysheva

Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review) 126

Tatiana S. Fil', Igor G. Bakulin

Artificial intelligence in the diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases
(review) 136

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-10-22>



CLINICAL GUIDELINES

Rectal prolapse (62.2, 62.3), adults

Yuri A. Shelygin^{1,9}, Sergey I. Achkasov^{1,9}, Denis V. Alyoshin¹, Oleg M. Biryukov¹, Vitaly S. Groshilin², Vladimir N. Kashnikov¹, Ivan V. Kostarev¹, Nikolay V. Kostenko⁶, Aleksey I. Moskalev¹, Andrey A. Mudrov¹, Alexander V. Muravyov⁵, Natalia V. Oleinik¹⁰, Vadim V. Polovinkin⁷, Vil M. Timerbulatov³, Alexander Yu. Titov¹, Oksana Yu. Fomenko¹, Sergey A. Frolov^{1,4}, Alexander G. Khitryan⁸

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

²Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health (trans. Nakhichevan, bld. 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

³Bashkir State Medical University (Lenin st., 3, Republic of Bashkortostan, Ufa, 450008, Russia)

⁴Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117321, Russia)

⁵Stavropol City Clinical Hospital No. 2 (Balakireva st., 5, Stavropol, 355018, Russia)

⁶Astrakhan State Medical University (Bakinskaya st., 121, Astrakhan, 414000, Russia)

⁷Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (May 1 st., 167, Krasnodar, 350086, Russia)

⁸Rostov-on-Don Private healthcare institution Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" (Varfolomeeva st., 92A, Rostov-on-Don, 344011, Russia)

⁹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

¹⁰Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph (Nekrasova st., 8/9, Belgorod, 308007, Russia)

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Shelygin Y.A., et al. Clinical guidelines. Rectal prolapse (62.2, 62.3), adults. *Koloproktologia*. 2024;23(3):10–22. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-10-22>

LIST OF ABBREVIATIONS

ACPR — Association of Coloproctologists of Russia

BF — biofeedback

AC — anal sphincters

GIT — gastrointestinal tract

RP — radiopharmaceutical agent

PPS — perineal prolapse syndrome

ODS — obstructive defecation syndrome

TRUS — transrectal ultrasound

DFD — defecation functional disorder

TERMS AND DEFINITIONS

Perineal prolapse syndrome (PPS) is a set of diseases that occur as a result of the descent or prolapse of the pelvic organs. These diseases can exist as separate nosological forms (rectocele, rectal prolapse, enterocele).

Obstructive defecation syndrome (ODS)

is the disorder of rectal emptying caused by anatomical changes in the posterior pelvic floor, such as rectocele, internal invagination and prolapse of the rectum, enterocele and sigmocele in combination with discoordination and/or atrophy of the pelvic floor muscles.

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

1.1 Definition

Rectal prolapse is the protrusion or exit of all layers of the rectum outward through the anus [1–3,73].

Internal rectal prolapse is the invagination of the wall of the rectum and/or sigmoid colon without going outside, i.e. the wall of the rectum prolapses into its lumen, but does not descent through the anus [1,4–6,26].

Synonym: internal (intrarectal) invagination of the rectum, rectal intussusceptions.

Anal canal prolapse is the prolapse of the walls of the anal canal through the anus [1–3,12].

Synonym: prolapse of the anus.

1.2 Etiology and pathogenesis

External and internal prolapse of the rectum and prolapse of the anal canal develop due to weakness of the ligamentous-muscular structures of the pelvic organs. These diseases are considered to be nosological forms of perineal prolapse syndrome, which occurs more often in females. Accordingly, prolapse of the rectum of the anal canal is more often in the female half of the population. However, men who have been exposed to characteristic risk factors during their lifetime may develop pelvic floor prolapse with prolapse or internal intussusception of the rectum [1–3,8–12,18,21].

The risk of the disease in women increases with complicated pregnancy and childbirth, including with surgical procedures during delivery, with rapid delivery, perineal ruptures, and with a large fetus [8].

Rectal prolapse can develop as a result of heavy physical exertion or intense sports, and not only accompanied by weight lifting. The influence of these factors is based on an increase in intra-abdominal pressure, as well as sharp vertical loads leading to displacement of the pelvic organs in the sagittal plane [10].

Chronic bowel and lung diseases can be considered the next risk factor provoking pelvic organ prolapse followed by prolapse of the rectum and anal canal. Constipation, provoking frequent and intense straining, persistent cough produces multiple sharp intra-abdominal pressure increase and, as a result, overstretching of the musculofascial structures of the pelvic floor, ensuring the normal position of the organs.

The peculiarities of the constitution of the body and the structure of the rectum, which can cause rectal prolapse, include a large depth of the recto-uterine recess in women and recto-vesicular in men, diastasis of levators, insufficient fixation of the rectum to the sacrum, weakness of the anal sphincter [10–12].

There are three main theories among the pathogenetic mechanisms of rectal prolapse. The first, the so-called 'hernia' theory, describes the mechanism according to which, with an increase in intra-abdominal pressure, the loops of the small intestine move into the Douglas pouch, pushing apart portions of levators and having a direct effect on the pelvic peritoneum and rectum. Under this pressure, the anterior wall of the intestine gradually begins to shift downwards, according to the type of sliding perineal hernia, gradually reaching the anus and, over time, falling out of it [12]. The second theory is invagination.

The primary importance in the genesis of prolapse is given to rectal invagination, which occurs due to weakness of the ligamentous-muscular apparatus, and all other changes ('relaxation of the sphincter, cicatricial degeneration of the intestinal wall') are considered secondary [13,14]. According to the third, neurogenic theory of the genesis of rectal prolapse, prolapse is based on primary lesion of the genital nerve, which leads to pelvic floor prolapse and rectal prolapse [15,16]. In clinical practice, sometimes one has to deal with a combination of different mechanisms of rectal prolapse, and the above theories cannot explain the full variety of cases of prolapse. Therefore, Altmeier W.A. et al. suggested that the theory of sliding hernia and the theory of invagination do not exclude, but complement each other and make a cumulative contribution to the pathogenesis of the disease [17].

1.3 Epidemiology of the disease or condition (groups of diseases or conditions)

Prolapse of the rectum and anal canal accounts for an average of 9% of all coloproctological diseases

or from 0.3% to 5.2% among patients in general surgical hospitals [19,31,91].

Women over the age of 50 are 6 times more likely than men to suffer from prolapse of the rectum and anal canal [8,9,18,19,20]. It is traditionally believed that rectal prolapse is the result of severe multiple births; however, about 1/3 of female patients with this disease have never given birth [2]. The peak incidence occurs in the seventh decade in women's lives, but in men this problem can develop at the age of 40 and earlier. Rectal prolapse, which occurs at a young age, is most often diagnosed against the background of autism, delayed psychomotor development, as well as various mental illnesses requiring long-term use of neuroleptics [21]. In 31% of patients, the disease develops against the background of heavy physical labor [22].

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

Diseases of the digestive system (XI).

Other intestinal diseases (K62).

K62.2 Prolapse of the anus.

K62.3 Rectal prolapse.

62.6 Ulcer of the anus and rectum.

1.5 Classification of the disease or condition (group of diseases or conditions)

Oxford Radiological Classification [23]:

1. High recto-rectal invagination (prolapse remains above the puborectal line).
2. Low recto-rectal invagination (prolapse is at the level of the puborectal line).
3. High recto-anal invagination (prolapse reaches the anal canal).
4. Low recto-anal invagination (prolapse is in the anal canal, but does not go beyond the anal fold).
5. External rectal prolapse.

Classification of the RNMRC of Coloproctology [1,24,63]:

Stages of rectal prolapse:

Stages	Symptoms
1	The rectum protrudes only during defecation
2	The rectum protrudes during defecation and physical exertion
3	The rectum protrudes when walking

Phases of compensation of pelvic floor muscle function [1,24]:

- Compensation phase — the prolapsed rectum reduction by contraction of the pelvic floor muscles;
- Decompensation phase — the rectum reduction is carried out only manually.

The degree of the anal sphincter failure [24,25]:

Degree	Symptoms
1	Incontinence of gases
2	Incontinence of enema waters and liquid feces
3	Incontinence of all components of intestinal contents

Explanations for the Diagnosis Formulation

When formulating a diagnosis, the presence of an external and/or internal component should be reflected, the stage of prolapse with complete prolapse, the phase of compensation for the function of the pelvic floor muscles, as well as the degree of insufficiency of the anal sphincter should be indicated.

Examples of diagnosis formulations:

1. 'Internal rectal prolapse. The fall of the perineum in the phase of compensation for the function of the pelvic floor muscles.'
2. 'Rectal prolapse of 1st degree in the phase of compensation of the pelvic floor muscle function, the anal sphincter failure of 2nd degree.'

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

The main clinical symptom is the presence of prolapse or inversion of the rectum through the anus during the act of defecation, followed by independent or manual correction, mucus discharge from the anus.

Patients with internal intussusception, as a rule, complain of a feeling of incomplete emptying, difficulty in evacuating intestinal contents, a feeling of obstruction at the exit from the rectum, which together constitutes obstructive defecation

syndrome [5,26]. Also, incontinence of intestinal contents (gases, liquid feces) is noted in 50–75% of patients with rectal prolapse [23,27,28].

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

The necessary and sufficient criteria for the diagnosis of 'rectal prolapse' are the data of a clinical examination, namely, the data of a physical examination, which reveals a complete circular prolapse or inversion of the rectum through the anus during straining or defecation. In the absence of confirmation of rectal prolapse during clinical examination, the diagnosis is established on the basis of objective data from instrumental examination methods, primarily on the basis of defecography [1,13,32,39,40].

2.1 Complaints and anamnesis

With external rectal prolapse, patients complain about the fact that the rectum is turned out through the anus during defecation, physical exertion or transition to an upright position. The rectum that has fallen out is set on its own or requires manual assistance. The fallen part of the rectum can have different shapes, sizes and lengths [29].

With internal rectal prolapse, the following complaints are noted:

- Difficult emptying of the rectum;
- Feeling of incomplete emptying;
- The need for hand pressure on the perineum or insertion of a finger into the lumen of the intestine for emptying;
- Blood discharge during defecation (in the presence of a solitary ulcer or lesion of the mucous layer of the rectum) [1,2,26,30].

All these symptoms are combined into obstructive defecation syndrome.

Approximately 50–75% of patients with rectal prolapse complain of fecal incontinence, and 25–50% of patients complain of constipation [28–31]. When collecting history of the disease, one should pay attention to the number of births, find out

the nature of labor (rapid labor, instrumental assistance), occupational hazards (heavy physical exertion), the presence of constipation or chronic lung diseases, i.e. identify factors contributing to the development of rectal prolapse [22,32–34].

It is also extremely important not only to find out how the clinical picture of the disease developed, but also to identify those main factors that could contribute to the development of the disease, assess their severity at the present time, and the possibility of their correction.

The main factors (producing) contributing to the development of prolapse [1–3,8–12,22]:

- Heavy physical activity with increased intra-abdominal pressure;
- Constipation and prolonged straining during defecation;
- The degree of anal incontinence;
- Heredity;
- Unstable stool;
- Pregnancy and childbirth;
- Chronic obstructive pulmonary diseases.

Careful consideration of all history factors is extremely important when choosing a surgical method.

2.2 Physical examination

It is **recommended** that all patients with suspected rectal prolapse undergo an external examination of the perineum and anus and a digital rectal examination [1–3,7,16,18,24,25,30].

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

Comment: Examination of the patient in a gynecological chair allows you to detect rectal prolapse, when all layers of the intestinal wall protrude beyond the anal canal during straining. The protruded portion of the rectum may be in the form of a cylinder or a ball of different lengths and widths. At the same time, during its palpation, in addition to the mucous layer, the muscular layer of the intestinal wall is determined. If rectal prolapse does not occur during examination in the chair, it is necessary to perform a squatting examination. As a rule, rectal prolapse develops in patients with an asthenic body

Table 1. Normal defecography parameters [39]

Condition	The position of the intestine relative to the pubic-coccygeal line (cm)	Time of emptying of the rectum (sec.)	Residual volume (%)
Rest	-2.9 ± 0.9	12.6 ± 4.2	$16.5\% \pm 5.3$
Volitional contraction	-1.7 ± 1.2		
Straining	-5.6 ± 1		

type. In addition, there is evidence of the development of this condition in patients with psychoneurotic disorders. In case of internal rectal prolapse, an excessive folding of the intestinal wall is determined by digital examination. It is also possible to identify a spasmodic puborectal muscle that does not relax when strained, thickening and an ulcerative lesion of the rectal wall in solitary ulcer.

2.3 Laboratory diagnostic tests

There is no specific laboratory diagnosis of rectal prolapse. Laboratory diagnostic tests should be done in patients during the planning of surgery to exclude concomitant diseases and conditions, as well as, if necessary, differential diagnosis.

2.4 Instrumental diagnostic tests

Instrumental check-up using endoscopic, radiological and physiological methods makes it possible to determine the severity of perineal descent syndrome, against which rectal prolapse occurs, as well as the presence of concomitant signs of PPS (rectocele, sigmocele, pelvic muscle dissinergia) and the functional state of the large intestine, as well as to exclude other coloproctological diseases [37–39,44,45].

It is **recommended** for all patients with suspected rectal prolapse to undergo anoscopy and rectoromanoscopy [3,25,73].

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

Comment: anoscopy and rectoromanoscopy can reveal excessive mobility of folds, which are embedded in the tube of the rectoscope during straining — a characteristic endoscopic symptom of internal invagination. In addition, it is possible to identify manifestations of solitary ulcer syndrome and various changes in the rectal mucosa. They can be in the form of small areas of infiltration and hyperemia,

ulcerative lesions of 0.5–3 cm in diameter, mainly located along the anterior semicircle of the rectum 5–10 cm from the anus, as well as polypoid lesions, sometimes circularly covering the intestinal wall. Polypoid growths on the mucous layer of the rectum, as manifestations of a solitary ulcer, occur in 25% of cases.

In 18% of patients, areas of mucosal hyperemia are detected, and in 57% of cases there are multiple mixed changes in the rectal wall.

- Defecography is **recommended** for all patients with suspected rectal prolapse [13,32,39,40].

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

Comment: During defecography, the position of the rectum relative to the pubic-coccygeal line is determined at rest, with volitional contraction, the time of its emptying and the residual volume. Defecography data allow us to draw a conclusion about the degree of PPS, to identify internal intussusception of the rectum and concomitant changes such as rectocele, sigmocele and dyssynergia of the pelvic floor muscles (Table 1).

- It is **recommended** in all patients with suspected rectal prolapse, complaining of prolonged stool delays (more than 3 days), to check the transit time through the gastrointestinal tract using radiopaque or radioisotope markers [41–43].

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

Comment: The total transit time is of great importance for identifying slow-transit constipation, which may be one of the triggers for the development of rectal prolapse. At the same time, after taking the contrast agent through the mouth, daily X-ray monitoring of its passing through the gastrointestinal tract is carried out. The test is carried out against the background of the patient's usual diet, and attention is also paid to the presence or absence

Table 2. Standards of indicators of complex sphincterometry [56]

Parameter	Females	Males
Average resting pressure (mm Hg)	41–63	43–61
Maximum contraction pressure (mm Hg)	110–178	121–227
Average contraction pressure (mm Hg)	88–146	106–190
Pressure gradient during volitional contraction, (mm Hg)	59–115	78–166
Maximum coughing pressure (mm Hg)	76–126	45–175
Minimum pressure during the PUSH test (mm Hg)	28–52	19–43
The percentage of relaxation during the PUSH test	19–40%	20–60%

of a stool during the diagnostic procedure. Normally, the intestine is completely emptied of contrast suspension within 48–72 hours. Transit time of over 72 hours indicates a disorder of intestinal function. In functionally compromised segments, the contrast agent stasis can exceed 96 hours. The interpretation of the passage data on the large intestine should be carried out taking into account the defecography indicators. This makes it possible to determine the functional features of the large intestine — the predominance of slow-transit constipation or evacuation disorders [39,40].

- It is **recommended** that all patients with rectal prolapse undergo a study of the functions of the sphincter (rectal occlusion apparatus) — sphincterometry, and, if technically possible, a pudendal nerves latency test [37,44–47,51,55,57].

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

Comment: Complex sphincterometry is performed to assess the neuroprotective activity of the rectal sphincter and determine the degree of anal incontinence. The test is performed using a calibrated pressure probe inserted into the rectum to a depth of 3.5–4.0 cm, with a fatigue test of the muscles of the external sphincter and pelvic floor muscles, as well as a straining test to exclude DFD. The normal parameters of complex sphincterometry are shown in Table 2.

A pudendal nerves latency test is performed to assess the somatic innervation of the pelvic floor muscles. It is performed by stimulating the distal branches of the pudendal nerves with a special electrode at the point of their entry into the ischio-rectal fossa at the sciatic spines. Normally, nerves latency it is 2.0 ± 0.2 ms. Patients with increased latency of the genital nerves may have a greater degree of

fecal incontinence after surgical correction of prolapse, although no direct correlation between these conditions has been found [46,47,55].

2.5 Other diagnostic tests are not available.

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

3.1 Conservative treatment

- Conservative treatment is **recommended** for all patients with rectal and anal prolapse to correct constipation [48–50].

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

Comment: The special literature does not contain data on the treatment of rectal and anal prolapse in adults by conservative methods. Conservative treatment is exclusively symptomatic and is aimed at normalizing the motor evacuation function of the large intestine, eliminating or reducing the intensity of pain syndrome, reducing the severity of inflammatory changes in the wall of the rectum, as well as anal incontinence. In patients with severe concomitant diseases, when the risk of surgical treatment exceeds the expected effect of surgery, a number of techniques can be used to reduce the negative effects of prolapse of the rectum and anal canal — manual assistance for defecation, exercises aimed at increasing the tone of the pelvic floor muscles.

- BF therapy is **recommended** for patients with internal rectal prolapse and DFD [45,51–53].

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

Comment: *The purpose of the therapy is to simulate the mode of operation of the pelvic floor muscles necessary for the effective act of defecation. The method is based on the principle of feedback, which consists in providing the patient with audiovisual information about the condition and changes in some of their own physiological processes. In practice, this is implemented in the form of installing sensors in the anal canal, on the skin of the perineum or abdominal press, and displaying data on the condition of muscles from them on a screen in front of the patient's eyes. Depending on the signals received, the patient can change muscle contractions with the help of volitional efforts and improve the function of the pelvic floor muscles. The exercises are performed 15–30 times. The course is 10–15 sessions. According to various data, the effect of BF therapy is noted in 70% of patients with DFD, and in 50% the effect persists in the long-term period [45,51–53].*

3.2 Surgical treatment

The surgical method is the main one in the treatment of rectal prolapse. There are many ways to correct rectal prolapse. Depending on the access, they are divided into perineal and transabdominal surgeries.

The choice of the operation depends on the age of the patient, the presence of severe comorbidities, the state of motor evacuation function of the intestine, the preferences of the surgeon and his experience.

Transabdominal procedures are preferred in patients without severe comorbidities and a low degree of anesthetic risk, whereas perineal surgeries are usually performed in elderly and senile patients with severe comorbidities [59–62,64–82].

3.2.1. Transabdominal procedures

- With a low degree of anesthetic risk, surgical treatment with transabdominal access is **recommended** for patients with rectal prolapse [60–62]. **Grade of recommendation — A (Level of evidence — 1)**

Comment: *Transabdominal procedures provide better functional results and a low recurrence*

rate (6–15%) compared to transperineal, which makes them the surgery of choice in the treatment of rectal prolapse [59]. Almost all transabdominal surgeries can be performed both openly and laparoscopically.

Suture rectopexy — the surgery by Zerenin-Kummel

To the right of the rectum, at the level of the promontorium, the pelvic peritoneum is opened. The incision extends down to the bottom of the Douglas pouch, skirting the gut in front. The rectum is mobilized along the posterior and right lateral semicircles to the levators. Then, starting from the tip of the sacrum, 3–4 sutures are applied distally with a non-absorbable material (polyamide), capturing the longitudinal ligament of the sacrum. With the same sutures, starting from the bottom, the anterior wall of the rectum is stitched. When tying the sutures, the intestine rotates 180° with its fixation to the sacrum. The pelvic peritoneum is sutured above the intestine to create a duplicate in order to eliminate the deep Douglas pouch [63]. According to the literature, the recurrence rate after suture rectopexy ranges from 3% to 14% [24,63]. This technique can cause constipation or exacerbation of existing transit disorders in the long term after surgery in 50% of operated patients [24].

Posterior rectopexy (the surgery by Wells)

The pelvic peritoneum is dissected on both sides of the rectum, exposing the promontorium. The intestine is mobilized along the posterior and lateral semicircles to the level of levators. A polypropylene mesh (8 × 3 cm) is sewn to the sacrum with two sutures using a non-absorbable material (polyamide) in a transverse direction to the axis of the sacrum. The mobilized intestine is placed on the mesh without excessive tension, and the free edges of the mesh are fixed with a non-absorbable material (polyamide) to the side walls of the intestine (2 sutures on each side). The pelvic peritoneum is sutured above the mesh. The recurrence rate after posterior rectopexy is 6–15%, and improvement in retention in the postoperative period occurs in 3–40% of patients [68–70]. The probability of constipation ranges from 19% to 45% [71].

Recto (colpo)sacropexy

After dissection of the pelvic peritoneum to the right of the rectum, it is mobilized along the anterior and right lateral semicircles to the lateral ligament. In men, the intestine is mobilized along the anterior semicircle to the border of the middle and lower rectum. In women with additional rectocele, the surgery is performed with splitting of the rectovaginal septum and mobilization of the anterior wall of the intestine to the anal sphincter. Polypropylene mesh (10 × 3 cm) is sewn with three or four non-absorbable sutures (polyamide) to the entire surface of the mobilized anterior wall of the rectum. In women, the posterior arch of the vagina is fixed with two additional stitches to the mesh. Then the free end of the mesh is attached to the periosteum of the 1st sacral vertebra with two non-absorbable sutures (polyamide), and the procedure is completed by suturing the pelvic peritoneum over the mesh. Recurrence rate after recto (colpo)sacropexy is 3–15%, and the average rate of postoperative complications is 23%. The occurrence or increase in the severity of constipation in the postoperative period was noted only in 14.4% of patients [64–67].

3.2.2. Perineal procedures

It is **recommended** that in case of rectal prolapse in elderly and senile patients with severe comorbidities and conditions, to perform operations with perineal access [25,74–83].

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

Comment:

The Delorme's procedure

Transanally, 2 cm up from the dentate line, the mucous layer of the rectum is circularly dissected. The latter is acutely separated from the muscle layer of the protruded part of the intestine and cut off. Four or five vertical stitches are applied to the muscular wall of the rectum to create a muscle roller, and then the integrity of the mucous layer is restored. The positive side of this surgery is the less injury rate. However, a recurrence rate after this method is higher than with transabdominal surgery, and is 4–38% [75,76]. Inflammatory complications,

urinary retention, bleeding and constipation occur in the postoperative period in 4–12% of cases [74,77].

Perineal rectal resection (Altmeier's procedure)

A circular incision of the entire thickness of the rectal wall is made 2 cm above the dentate line. Transanally, the rectum and distal sigmoid are mobilized with ligation of blood vessels in maximum proximity to the intestinal wall to a level at which further intestinal prolapse is impossible. After crossing the colon and removing the specimen, an anastomosis is applied with a manual suture or with the help of a stitching device.

With low injury of this surgery, the complication rate reaches 10–12%, including bleeding from the suture line, pelvic abscesses and anastomosis leakage [78]. The recurrence rate ranges from 16% to 30% [2,20,79,80]. A number of surgeons perform levatoroplasty in addition to rectosigmoidectomy. There are reports in the literature that the use of levatoroplasty reduces the recurrence rate to 7% [81,82].

Transanalproctoplasty (Longo procedure)

The operation is performed in patients with internal rectal prolapse, not complicated by a solitary ulcer. When performing this surgery, two special circular stitching devices are used. An anoscope is inserted into the anal canal, the invaginated wall of the rectum is identified. Then two muco-muscular semi-sutures are applied to the anterior semicircle of the rectum (vicryl on a 5/8 needle), capturing the invaginate. The distance between the sutures is 1–2 cm, depending on the severity of the prolapse. After inserting the head of the device into the rectum, stitches are tied on it and excess tissues are resected using a circular stapler. They do the same with the back wall.

The incidence of complications after the Longo procedure varies from 15% to 37% [83–87]. The imperative urge to defecate is most common (40%), but after a year it persists in only 10% of patients [88]. According to the literature, good functional treatment results in the first months after surgery reach 90%, but after 18 months, recurrent symptoms are noted in 52% of patients [89,90].

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

4.1 Rehabilitation

• Rehabilitation measures are **recommended** for all patients who have undergone surgery for rectal prolapse [25,91].

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

Comment: General principles of rehabilitation after surgical treatment of rectal prolapse:

1. Comprehensive assessment of the patient's initial condition and formulation of the rehabilitation program;
2. Drawing up a plan of diagnostic and therapeutic measures necessary for rehabilitation;
3. Multidisciplinary principle of organization of rehabilitation care;
4. Monitoring the effectiveness of the therapy during the rehabilitation treatment and at the end of the rehabilitation course.

Stages of rehabilitation of patients after surgical treatment:

The 1st stage is early rehabilitation, from 2 to 7 days after surgery. During this period, the patient is hospitalized for 3–5 days. At this stage, hemostasis, wound process (including infectious and inflammatory complications) and relief of postoperative pain syndrome are monitored. Stage 2: for 21 days on an outpatient basis, subject to the medical and wellness regime. It is also important to control physical activity, which helps to accelerate reparative processes and healing of postoperative wounds. Therapeutic nutrition is one of the important components of postoperative rehabilitation at an early stage and helps to normalize the function of the gastrointestinal tract, eliminate constipation and normal stool consistency. To this end, patients are recommended to consume an adequate amount of liquid and dietary fibers with high water retention capacity, which allows them to soften the consistency of the stool and restore full-fledged defecation,

excluding the need for straining to empty the rectum.

The 3rd stage from 30–45 days after the surgery is carried out by a multidisciplinary team, including a coloproctologist, a gastroenterologist and a functional diagnostics doctor. The essence of the rehabilitation process at this stage is the dynamic control over the general (somatic and psychoemotional) condition of the patient. A complex of diagnostic and therapeutic measures is being carried out aimed at correcting disorders of the motor evacuation function of the large intestine, monitoring physical activity. This stage is aimed at regulating the function and strengthening the pelvic floor muscles (the Kegel gymnastics), and continuing to eat a sufficient amount of liquid and dietary fiber. In patients with a dissynergic reaction of the pelvic floor muscles, BF therapy is performed.

If there is insufficient effect from the treatment, the course is repeated after 3 months. Also, BF therapy and tibial neurostimulation are prescribed in repeated courses in the presence of symptoms of anal incontinence. Follow-up examinations are carried out in 1, 3, 6 months after surgical treatment. The results are evaluated using quality of life questionnaires and a scale of evacuation disorders. In addition, an instrumental examination is necessary in 6, 12, 24, 36 months after surgery for an objective assessment of the anatomical and functional state of the pelvic organs.

5. PROPHYLAXIS AND DISPENSARY OBSERVATION, MEDICAL INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS TO THE USE OF PREVENTIVE METHODS

5.1 Prophylaxis

Prevention of rectal prolapse consists in eliminating risk factors for the development of the disease: increased intra-abdominal pressure during severe physical exertion, constipation, chronic lung diseases, effective treatment of complications after childbirth, adequate implementation of obstetric and gynecological manuals.

As a primary prevention of recurrence of the disease, with signs of functional disorders of the large intestine (constipation), conservative therapy is prescribed before surgical treatment, aimed at selecting a diet with the inclusion of high-fiber foods and a large amount of liquid in the diet. In cases where intestinal function cannot be improved with the help of a diet, laxatives and gastrointestinal motility stimulants should be used. In addition, the functional state of the pelvic floor muscles and anal retention is assessed.

5.2 Dispensary observation

Dynamic follow-up by a coloproctologist is **recommended** for patients who have undergone surgical treatment for rectal prolapse [1,25].

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

Comment: *All patients who have undergone surgical treatment for rectal prolapse need the dynamic supervision by a coloproctologist during the first year (once every 6 months). Subsequently, this category of patients requires follow-up examinations once a year to monitor the condition of the pelvic floor muscles and pelvic organ function [1,25].*

6. ORGANIZATION OF MEDICAL CARE

Medical care, with the exception of medical care within the framework of clinical testing, in accordance with Federal Law No. 323-FZ of 11/21/2011 (ed. dated 12/28/2022) 'On the basics of public Health care in the Russian Federation', Decree of the Government of the Russian Federation dated 11/17/2021 No. 1968 'On Approval of the Rules for the Phased Transition of Medical organizations to Medical care based on clinical recommendations developed and approved in accordance with Parts 3, 4, 6–9 and 11 of Article 37 of the Federal Law 'On the basics of public Health care in the Russian Federation' is organized and provided:

1) in accordance with the regulations on the organization of medical care by type of medical

care, which is approved by the authorized federal executive authority;

- 2) in accordance with the procedures for providing assistance in the 'coloproctology' profile, which is mandatory for all medical organizations in the territory of the Russian Federation;
- 3) based on the present clinical recommendations;
- 4) taking into account the standards of medical care approved by the authorized federal executive authority.

Hospitalization of patients with rectal prolapse is carried out as planned in order to perform surgery. The treatment of patients in this category is carried out in a specialized coloproctological hospital. Medical care for patients with rectal prolapse is provided by coloproctologists.

Indication for hospitalization:

- Confirmed diagnosis of rectal prolapse and/or anal prolapse and/or internal intussusception of the rectum.

Indications for the patient's discharge:

- With sustained improvement, when the patient can continue treatment on an outpatient basis without compromising his health under the supervision by a coloproctologist
- In the absence of indications for further treatment in the hospital
- If necessary, transfer the patient to another medical institution
- At the request of the patient or his legal representative
- In cases of non-compliance with the patient's prescriptions or internal regulations of the hospital, if this does not threaten the patient's life and the health of others.

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

Negatively affect the outcome of treatment:

1. The addition of infectious complications.
2. Disorder of the stool (diarrhea or constipation).
3. The patient's failure to comply with restrictions on physical activity and physical exertion.

CRITERIA FOR ASSESSING THE QUALITY OF MEDICAL CARE

Criteria for assessing the quality of primary health care for adults with external and internal rectal prolapse and anal canal prolapse

№ п/п	Quality assessment criteria	Assessment of the implementation
1	An appointment (examination, consultation) by a coloproctologist/surgeon was performed	Yes/No
2	A visual assessment for pathology of the sigmoid and rectum (at diagnosis) was performed	Yes/No
3	A transrectal digital examination of the rectum was performed	Yes/No

Criteria for assessing the quality of specialized medical care for adults with external and internal rectal prolapse and anal canal prolapse

№ п/п	Quality assessment criteria	Assessment of the implementation
1.	Transrectal digital examination was performed (at diagnosis)	Yes/No
2.	Anoscopy and proctoscopy were performed	Yes/No
3.	Defecography was performed	Yes/No
4.	Sphincterometry was performed	Yes/No
5.	Operation for external and/or internal rectal prolapse and/or anal canal prolapse was performed	Yes/No

REFERENCES

- Shelygin Y.A., Blagodarny L.A. Handbook of coloproctology. M.: Publishing house "Litterra". 2012; pp. 64-89 (in Russ.).
- Corman ML. Colon and Rectal Surgery. 2004; p.151-174.
- Goldstein SD, Maxwell PJ IV. Rectal Prolapse. *Clinics in Colon and Rectal Surg.* 2011;24(1):39-45.
- Blaker K, Anandam JL. Functional Disorders: Rectoanal Intussusception. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30:5-11.
- Felt-Bersma RJ, Cuesta MA. Rectal prolapse, rectal intussusception, rectocele, and solitary rectal ulcer syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001;30:199-222.
- Hatch Q, Steele SR. Rectal prolapse and intussusceptions. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:837-861.
- Oruc M, Erol T. Current diagnostic tools and treatment modalities for rectal prolapsed. *World J Clin Cases.* 2023;11(16):3680-3693.
- Fritel X, Ringa V, Varnoux N, et al. Mode of delivery and fecal incontinence at midlife: a study of 2,640 women in the Gazel cohort. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):31-38.
- Nygaard I, Bradley C, Brandt D. Women`s Health Initiative. Pelvic organ prolapse in older women: prevalence and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2004;104:489-497.
- Schaffen JI, Wai CY, Boreham MK. Etiology of Pelvic organ prolapsed. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48:639-647.
- DeLancey JOL. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improvement prevention and treatment. *Amer J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1488-1495.
- Moschowitz AV. The pathogenesis, anatomy, and cure of prolapse of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1912;15:7-12.
- Broden B, Snellman B. Procidentia of the rectum studied with cineradiography. A contribution to the discussion of causative mechanism. *Dis Colon Rectum.* 1968;11:330-47.
- Jeannel R. Results d`une operation de colopexie pour prolapsus invagine du rectum. *Gas hbit.* 1890; v.21.
- Kuijpers HC. Treatment of complete rectal prolapse: to narrow, to wrap, to suspend, to fix, to encircle, to plicate or to resect? *World J Surg.* 1992;16(5):826-833.
- Nicholls RJ. Rectal prolapse and the solitary ulcer syndrome. *Ann Ital Chir.* 1994;65(2):157-162.
- Altemeier WA, Culbertson WR, Schowengerdt C, et al. Nineteen years' experience with the one-stage perineal repair of rectal prolapsed. *Ann Surg.* 1971;173(6):993-1006.
- Gourgiotis S, Baratsis S. Rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(3):231-243.
- Kairaluoma MV, IH. Kellokumpu Epidemiologic aspects of complete rectal prolapse. *Scand J Surg.* 2005;94(3):207-210.
- Madiba TE, Baig MK, Wexner SD. Surgical management of rectal prolapse. *Arch Surg.* 2005;140(1):63-73.
- Marceau C, Parc Y, Debroux E, et al. Complete rectal prolapse in young patients: psychiatric disease a risk factor of poor outcome. *Colorectal Dis.* 2005;7:360-365.
- Nygaard I, Shaw J, Egger MJ. Exploring the association between lifetime physical activity and pelvic floor disorders: study and design challenges. *Contemp Clin Trials.* 2012;33(4): 819-827.
- Collinson R, Cunningham C, D'Costa H, et al. Rectal intussusception and unexplained faecal incontinence: findings of a proctographic study. *Colorectal Dis.* 2009;11(1):77-83.
- Vorobyov G.I., Shelygin Yu.A., Orlova L.P., et al. Clinic, diagnosis and treatment of patients with rectal prolapse. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 1996;6:78-82. (in Russ.).

25. Vorobyov G.I. Fundamentals of coloproctology. Moscow: MIA. 2006; p. 432. (in Russ.).
26. Blaker K, Anandam JL. Functional Disorders: Rectoanal Intussusception. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2017;30:5–11.
27. Madoff RD, Mellgren A. One hundred years of rectal prolapse surgery. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(4):441–450.
28. Madiba TE, Baig MK, Wexner SD. Surgical management of rectal prolapsed. *Arch Surg*. 2005;140:63–73.
29. Shin E.J. Surgical treatment of rectal prolapse. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(1):5–12.
30. Zhu QC, Shen R-R., Qin HL, et al. Solitary rectal ulcer syndrome: Clinical features, pathophysiology, diagnosis and treatment strategies. *World J Gastroenterol*. 2014;21:Is. 20(3): 748–744.
31. Kairaluoma MV, Kellokumpu IH. Epidemiologic aspects of complete rectal prolapsed. *Scand J Surg*. 2005;94:207–210.
32. Soares FA, Regadas FS, Murad-Regadas SM, et al. LRole of age, bowel function and parity on anorectocoele pathogenesis according to cinedefecography and anal manometry evaluation. *Colorectal Dis*. 2009;11(9):947–950.
33. Blandon R.E. Bharucha AE, Melton LJ 3rd, et al. Risk factors for pelvic floor repair after hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):601–608.
34. Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, et al. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapsed. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:751–756.
35. Cullen J, Rosselli JM, Gurland BH. Ventral Rectopexy for Rectal Prolapse and Obstructed Defecation. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012;25:34–36.
36. Tou S, Brown SR, Malik AI, et al. Surgery for complete rectal prolapse in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD001758.
37. Fomenko O.Yu., Mudrov A.A., Belousova S.V., et al. The role of a comprehensive neurophysiological algorithm for examining patients with perineal prolapse syndrome in detecting genital nerve neuropathy. *Koloproktologia*. 2023; (4): 80–88. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-4-80-88](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-80-88)
38. Pershina A.E., Trubacheva Y.L., Veselov V.V., et al. Ultrasound semiotics of solitary rectal ulcer. *Koloproktologia*. 2024;23(2):68–75. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-2-68-75](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-68-75)
39. Zarodnyuk I.V. X-ray defecography in the examination of coloproctological patients. *Radiology — practice*. 2004;2:26–30. (in Russ.).
40. Baek HN, Hwang YH, Jung YH. Clinical Significance of Perineal Descent in Pelvic Outlet Obstruction Diagnosed by using Defecography. *J Korean Soc Coloproctol*. 2010;26(6):395–401.
41. Hutchinson R, Kumar D. Colonic and small-bowel transit studies. In: Wexner S.D., Bartolo D.C., eds. Constipation: etiology, evaluation and management. Oxford: Butterworth-Heinemann, Ltd. 1995; p.52–62.
42. Van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, et al. Radioisotope determination of regional colonic transit in severe constipation: comparison with radiopaque markers. *Gut*. 1993;34:402–408.
43. McLean RG, Smart RC, Gaston-Parry D, et al. Colon transit scintigraphy in health and constipation using oral iodine-131-cellulose. *J Nuc Med*. 1990;31:985–989.
44. Podmarenkova L.F., Alieva E.I., Polet N.N., et al. The role of functional research methods of the rectal occlusion apparatus in the identification of pathogenetic mechanisms of anal incontinence. *Koloproktologia*. 2006;2:24–30. (in Russ.).
45. Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., Biryukov O.M., et al. Diagnosis and conservative treatment of functional defecation disorders. *Koloproktologia*. 2016;3:48–54. (in Russ.).
46. Morren GL, Walter S, Lindehammar H, et al. Evaluation of the sacroanal motor pathway by magnetic and electric stimulation in patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(2):167–172.
47. Tantiplachiva K, Attaluri A, Valestin J, et al. Translumbar and Transsacral Motor Evoked Potentials: a novel test for spino-anorectal neuropathy in spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):907–914.
48. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:936–971.
49. Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, et al. Randomized clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):822–8.
50. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011;365(6):527–536.
51. Andromanos N, Skandalakis P, Troupis T, et al. Constipation of anorectal outlet obstruction: pathophysiology, evaluation and management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(4):638–646.
52. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology*. 2006;130:657–664.
53. Wang J, Luo MH, Qi QH, et al. Prospective study of biofeedback retraining in patients with chronic idiopathic functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2003;9:2109–2113.
54. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009;19(1):117–39.
55. Fomenko O.Yu., Biryukov O.M., Belousova S.V., et al. Search for factors causing functional disorders of the pelvic floor muscles in patients with rectal prolapse. *Koloproktologia*. 2019;18(3s):51. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-3-pril](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-pril)
56. Shelygin Y.A., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., et al. Sphincterometric pressure readings in the anal canal are normal. *Koloproktologia*. 2016;2:32–36. (in Russ.).
57. Bharucha AE, Wald A, Enck P, et al. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1510–1518.
58. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd, et al. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):218–238.

59. Senapati A, Gray RG, Middleton LJ, et al. PROSPER Collaborative Group. PROSPER: a randomized comparison of surgical treatments for rectal prolapse. *Colorectal Dis.* 2013;15(7):858–68.
60. Gunner CK, Senapati A, Northover JM, et al. Life after PROSPER. What do people do for external rectal prolapse? *Colorectal Dis.* 2016;18(8):811–814.
61. Boons PR, Collinson R, Cunningham C, et al. Laparoscopic ventral rectopexy for external rectal prolapse improves constipation and avoids de novo constipation. *Colorectal Dis.* 2010;12(6):526–32.
62. D'Hoore A, Cadoni R, Penninckx F. Long-term outcome of laparoscopic ventral rectopexy for total rectal prolapse. *Br J Surg.* 2004;91(11):1500–1505.
63. Volkov A.V., Salamov K.N. Classification and choice of treatment for rectal prolapse. *Problems of proctology: Interinstitutional collection of scientific papers.* 1981; Issue 2: 43–45. (in Russ.).
64. Rickert A, Kienle P. Laparoscopic surgery for rectal prolapse and pelvic floor disorders. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(12):1045–1054.
65. D'Hoore A. Effectiveness of laparoscopic ventral mesh rectopexy in adults with internal rectal prolapse and defecatory disorders. *Techniques in Coloproctology.* 2022;26:927–928.
66. Samaranayake CB, Luo C, Plank AW, et al. Systematic review on ventral rectopexy for rectal prolapse and intussusception. *Colorectal Dis.* 2010;12(6):504–512.
67. Lundby L, Laurberg S. Laparoscopic ventral mesh rectopexy for obstructed defecation syndrome: time for a critical appraisal. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2014;17:102–103.
68. Boccasanta P, Venturi M, Reitano MC, et al. Laparotomic vs. laparoscopic rectopexy in complete rectal prolapse. *Dig Surg.* 1999;16(5):415–419.
69. Purkayastha S, Tekkis P, Athanasiou T, et al. A comparison of open vs. laparoscopic abdominal rectopexy for full-thickness rectal prolapse: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(10):1930–1940.
70. Solomon MJ, Young CJ, Eysers AA, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open abdominal rectopexy for rectal prolapse. *Br J Surg.* 2002;89(1):35–39.
71. Luukkonen P, Mikkonen U, Järvinen H. Abdominal rectopexy with sigmoidectomy vs rectopexy alone for rectal prolapse: a prospective, randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 1992;7:219–222.
72. Azimuddin K, Khubchandani IT, Rosen L, et al. Rectal prolapse: a search for the “best” operation. *Am Surg.* 2001;67:622–627.
73. O'Brien DP. Rectal prolapsed. *Clinics in Colon and rectal Surgery.* 2007;20(2):125–132.
74. Watts AM, Thompson MR. Evaluation of Delorme's procedure as a treatment for full-thickness rectal prolapse. *Br J Surg.* 2000;87:218–222.
75. Watkins BP, Landercasper J, Belzer GE, et al. Long-term follow-up of the modified Delorme procedure for rectal prolapse. *Arch Surg.* 2003;138(5):498–502 (discussion 502–503).
76. Lieberth M, Kondylis LA, Reilly JC, et al. The Delorme repair for full-thickness rectal prolapse: a retrospective review. *Am J Surg.* 2009;197(3):418–423.
77. Tsunoda A, Yasuda N, Yokoyama N, et al. Delorme's procedure for rectal prolapse: clinical and physiological analysis. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(9):1260–1265.
78. Gregorczyk S.G. Perineal proctosigmoidectomy: the procedure of choice for rectal prolapse. *Clin Colon Rectal Surg.* 2003;16:263–269.
79. Altomare DF, Binda G, Ganio E, et al. Rectal Prolapse Study G. Long-term outcome of Altemeier's procedure for rectal prolapse. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(4):698–703.
80. Riansuwan W, Hull TL, Bast J, et al. Comparison of perineal operations with abdominal operations for full-thickness rectal prolapse. *World J Surg.* 2010;34(5):1116–1122.
81. Chun SW, Pikarsky AJ, You SY, et al. Perineal rectosigmoidectomy for rectal prolapse: role of levatorplasty. *Tech Coloproctol.* 2004;8(1):3–8.
82. Habr-Gama A, Jacob CE, Jorge JM, et al. Rectal procidentia treatment by perineal rectosigmoidectomy combined with levator ani repair. *Hepatogastroenterology.* 2006;53(68):213–217.
83. Boccasanta P, Venturi M, Salamina G, et al. New trends in the surgical treatment of outlet obstruction: clinical and functional results of two novel transanal stapled techniques from a randomised controlled trial. *Int J Colorectal Dis.* 2004;19(4):359–369.
84. Reboa G, Gipponi M, Ligorio M, et al. The impact of stapled transanal rectal resection on anorectal function in patients with obstructed defecation syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(9):1598–1604.
85. Titu LV, Riyad K, Carter H, et al. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation: a cautionary tale. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(10):1716–1722.
86. Gagliardi G, Pescatori M, Altomare DF, et al. Italian Society of Colo-Rectal S. Results, outcome predictors, and complications after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(2):186–195.
87. Pescatori M, Gagliardi G. Postoperative complications after procedure for prolapsed hemorrhoids (PPH) and stapled transanal rectal resection (STARR) procedures. *Tech. Coloproctol.* 2008;12:7–19.
88. Arezzo A, Pescatori M. Surgical procedures for evacuatory disorders. *Ann Ital Chir.* 2009;80:261–266.
89. Boccasanta P, Venturi M, Calabro G, et al. Stapled transanal rectal resection in solitary rectal ulcer associated with prolapse of the rectum: A prospective study. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:348–354.
90. Xynos E. Functional results after surgery for obstructed defecation. *Acta Chir Iugosl.* 2012;59(2):25–29.
91. Weber AM, HE. Richter Pelvic organ prolapsed. *Obstet Gynecol.* 2005;106:615–634.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-23-32>



Clinical manifestations and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel

Denis V. Aleshin¹, Sergey I. Achkasov^{1,2}, Dmitriy G. Shakhmatov^{1,2},
Evgeniy S. Surovegin¹, Oksana Yu. Fomenko¹, Maria A. Ignatenko¹,
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, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT AIM: to compare the clinical and diagnostic features and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel.

PATIENTS AND METHODS: 157 patients with idiopathic megacolon/megarectum, confirmed by barium enema, were divided on 3 groups: 1) distal idiopathic megabowel (megarectum ± distal third of sigmoid colon dilatation); 2) idiopathic megacolon (variable extent of colon dilatation with a normal size rectum); 3) idiopathic megabowel (megarectum ± variable extent of colon dilatation). Hirschsprung's disease was excluded in all patients based on complex of clinical features, barium enema and anorectal manometry results and (if needed) rectal Swenson's biopsy.

RESULTS: the cohort included 70 (44.6%) patients with distal idiopathic megabowel, 50 (31.8%) patients with idiopathic megacolon and 37 (23.6%) patients with idiopathic megabowel. Wexner constipation scale rate, rate of integral parameters "abdominal discomfort" and "defecation difficulties", summary assessment of quality of life by IBSQOL questionnaire did not differ between groups ($p > 0.05$). At the same time patients with distal idiopathic megabowel were statistically significant younger ($p < 0.01$), had significant higher rate of faecal incontinence due to faecal impaction overflow ($p < 0.01$), had less often bowel movement. Also these patients had significant higher rate of distal contrast retention ($p < 0.01$) during gut transit test, but their colonic transit time was slight faster ($p = 0.04$). In multivariate analysis both megarectum (OR = 25.42; 95% CI 5.01–128.92) and insufficiency of anal sphincter (OR = 4.71; 95% CI 1.38–16.14) were independent predictors of faecal incontinence. The surgical treatment was performed most often in idiopathic megacolon group ($p < 0.01$), mainly due to colon volvulus. The most patients with distal idiopathic megabowel (97.1%) were successfully maintained with a conservative treatment.

CONCLUSION: there was not substantial difference in clinical features and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel, except of significant higher rate of faecal incontinence and less often bowel movement in distal idiopathic megabowel group. Faecal incontinence in these patients is linked disturbance rather intestinal, than anal component of continence. The necessity in surgical treatment was rising most often in cases of idiopathic megacolon. The conservative treatment was quite effective in most patients with distal idiopathic megabowel.

KEYWORDS: idiopathic megacolon, idiopathic megarectum, idiopathic megabowel, quality of life, barium enema

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Aleshin D.V., Achkasov S.I., Shakhmatov D.G., Surovegin E.S., Fomenko O.Yu., Ignatenko M.A., Sushkov O.I. Clinical manifestations and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel. *Koloproktologia*. 2024;23(3):23–32. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-23-32>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Aleshin D.V., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: aleshin_dv@gnck.ru

Received — 31.05.2024

Revised — 04.07.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

INTRODUCTION

Idiopathic megabowel/megarectum is usually understood as chronic dilatation of the entire large intestine or any part of it, developing for unknown reasons. The term 'idiopathic' just emphasizes the uncertainty of the etiological factor. Accordingly,

the diagnosis is established by excluding all known causes, primarily Hirschsprung's disease, anorectal malformations and extra-intestinal etiology associated with endocrinological, neuropsychiatric disorders and connective tissue diseases. The entire large intestine, as well as one or more of its parts, can be pathologically dilated.

In English-language literature, 3 types of megabowels are usually described:

1. Idiopathic megabowel — dilatation of the colon or its section;
2. Idiopathic megarectum — rectal dilatation;
3. Idiopathic megabowel/megarectum is a dilatation of the entire large intestine, that is, a combination of megabowel with megarectum [1,2].

The dilatation of the colon itself can also be of various lengths and site. According to the Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic megabowel, approved in 2021, the following types of megabowels are distinguished by length:

1. Megasigma — dilatation of the sigmoid colon;
2. Left — sided megabowel — dilatation of the sigmoid and descending colon;
3. Subtotal megabowel — spreading of the lesion to the hepatic flexure;
4. Total megabowel — dilatation of the entire colon and caecum [3].

However, in our clinical practice, there have been patients with an isolated megatransversum or with localization of megabowels in the area of the splenic flexure. Earlier, we tried to characterize the clinical picture of idiopathic megabowel and its relationship with the results of objective diagnostic methods, as well as patients' assessment of quality of life [4,5]. However, it is logical to assume that different types of megabowel can manifest themselves in different ways and have a different impact on the quality of life of patients. Therefore, the purpose of this analysis was to compare the severity of clinical symptoms, quality of life and diagnostic test results in patients with different types of megabowel.

PATIENTS AND METHODS

The retrospective cohort single-center study included 157 patients with idiopathic megabowel/megarectum who were under control from 2002 to 2023. The presence of megabowel/megarectum in all cases was confirmed by barium enema on the cleansed bowel (irrigoscopy) in accordance with

Russian clinical guidelines for the treatment of idiopathic megabowel [3]. Hirschsprung's disease was excluded in all patients based on the combination of the by clinical data, irrigoscopy and anorectal manometry. In doubtful cases ($n = 24$), in the presence of contradictions in these tests, a full-layer Swenson's biopsy of the rectal wall was performed using a modified technique [6] and the preservation of the ganglia of the intermuscular and submucosal plexuses was confirmed by morphology.

Based on the results of irrigoscopy, the patients were divided into 3 subgroups. The first group included patients with distal large intestine dilatation, which meant megarectum or megarectum in combination with distal third sigmoid colon dilatation. The second subgroup (isolated megabowel) consisted of patients who had colon dilatation of various localization and extent with a normal size of the rectum. The third subgroup included those patients in whom megarectum was combined with megabowel. The comparison of clinical symptoms was carried out both by binary features of the presence or absence of symptoms and history data, and by quantitative features of the severity of symptoms on a point scale, which were evaluated using a special questionnaire in 121 patients. In this way, the severity of the indicators 'abdominal discomfort' and 'defecation difficulties' was calculated, as well as the time of the disease and the preservation of the urge to defecate, the frequency of independent stools and the frequency of defecation, provided that enemas and laxatives were not used, the severity of constipation according to the modified Wexner's scale. The calculation method was described in more detail earlier [4]. A comparative assessment of the quality of life (QOL) was performed in 93 patients using the IBSQOL questionnaire [7]. The analysis took into account the aggregated assessment, as well as the impact of megabowel on the emotional sphere, mental health, sleep, general tone, physical activity, nutrition, social activity, ability to perform basic activities and sexual relations on a point scale.

A study of transit through the gastrointestinal tract (GIT) was performed in 95 patients. At the same time, the total transit time (TTT) was taken into account on a point scale, where TTT was up to 24 hours, 24–48 hours, 49–72 hours, 73–96 hours and more than 96 hours corresponded to 1, 2, 3, 4 and 5 points, as well as the presence or absence of distal delay, that is, predominant contrast delay in the sigmoid and the rectum. The recto-anal inhibitory reflex test, as a way to exclude Hirschsprung's disease, was performed in all patients included in the study. In addition, the functional state of the anal sphincter was assessed in 90 patients. The test was performed on various diagnostic devices and in various ways, including high-resolution anorectal manometry using open stationary perfusion sensors, profilometry (stretching open perfusion sensors), sphincterometry (closed stationary manometric sensors) and total surface electromyography. Thus, comparative analysis was not possible. Therefore, a qualitative assessment was performed on the binary basis of the presence/absence of anal sphincter incontinence according to the conclusion of a pathophysiological study in accordance with previously defined norms for each of the methods [8,9].

It should be noted that due to the retrospective nature of the analysis, defects in filling out questionnaires by patients, as well as the unequal scope of the examination and the technical limitations of the diagnostic tests themselves, the number of observations for each of the compared signs could be different. Therefore, the tables indicate the number of cases in the corresponding lines.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the STATISTICA software version 13.3 (TIBCO, USA). Qualitative signs were described by absolute and relative rates. Quantitative variables were represented by medians (Me) and 1st and 3rd quartiles (Q1; Q3). The comparison of subgroups by binary features was performed using Pearson's criterion χ^2 . In the case of statistically significant differences, a pairwise comparison of subgroups was

performed using the two-way accurate Fisher's exact test with the Benjamin-Hochberg's correction. Differences in quantitative characteristics were assessed using the analysis of variance of the Kruskal-Wallis H-test, with pairwise comparison by the Mann-Whitney U-test, also with the Benjamin-Hochberg's correction. The effect of the functional state of the anal sphincter and the presence or absence of megarectum on the rate of fecal incontinence was assessed by the method of multiple logistic regression. The differences were considered as statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

The distribution of patients by megabowel types was as follows: the majority of patients with distal large intestine dilatation (1st subgroup) were 70 (44.6%) cases. Isolated megabowel with normal rectal size (subgroup 2) occurred in 50 (31.8%) cases. At the same time, the majority of patients — 38 (76.0%) out of 50 — were diagnosed with megasigma. In the remaining 12 (24.0%) cases, an isolated megatransversum was detected in 6 patients, in 1 patient — a combination of it with a dilatation of the right colon, in 1 more — a dilatation of only the ascending colon and caecum. In 4 cases, there was a subtotal (up to the hepatic flexure) or total megabowel. Finally, the combination of megarectum with megabowel (3rd subgroup) was found in 37 (23.6%) patients. Of these, three, in addition to the expansion of the sigmoid colon, revealed an expansion of the proximal sections — subtotal megacolon in two and total in one patient. There were no significant differences in gender between the subgroups of patients. The frequency of complaints of constipation and lack of independent stools was also very close. Statistically significant differences were noted in the frequency of complaints of fecal incontinence and the detection of distal contrast delay in the study of transit through the gastrointestinal tract ($p < 0.0001$ for both features). Thus, fecal incontinence most often bothered patients with distal large intestine dilatation, less

Table 1. Comparison of subgroups by binary features (Pearson's criterion (χ^2), with pairwise comparison — two-sided exact Fisher criterion)

Feature		Megabowel type			p
		Distal n / N (%) (1)	Megabowel n / N (%) (2)	Megarectum + megabowel n / N (%) (3)	
Gender	Male	46/70 (65.7)	22/50 (44.0)	21/37 (56.8)	0.0608
	Female	24/70 (34.3)	28/50 (56.0)	16/37 (43.2)	
Complaints of constipation		61/67 (91.0)	41/49 (83.7)	31/35 (88.6)	0.4783
Independent stool preserved		53/61 (86.9)	39/46 (84.8)	25/33 (75.8)	0.3670
Complaints of fecal incontinence		47/68 (69.1)	5/50 (10.0)	10/34 (29.4)	< 0.0001 p ₁₋₂ < 0.0001 p ₁₋₃ = 0.0004 p ₂₋₃ = 0.040
Distal delay (transit test)		18/25 (72.0)	1/35 (2.9)	6/18 (33.3)	< 0.0001 p ₁₋₂ < 0.0001 p ₁₋₃ = 0.016 p ₂₋₃ = 0.0066
Anal sphincter in continence		16/39 (41.0)	7/28 (25.0)	4/23 (17.4)	0.1146
History of volvulus		4/70 (5.7)	28/46 (60.9)	12/32 (37.5)	< 0.0001 p ₁₋₂ < 0.0001 p ₁₋₃ = 0.0002
Surgical treatment		2/69 (2.9)	36/49 (73.5)	18/37 (48.6)	< 0.0001 p ₁₋₂ < 0.0001 p ₁₋₃ < 0.0001 p ₂₋₃ = 0.025

Table 2. The relationship of fecal incontinence with the presence of megarectum and the anal sphincter incontinence (two-side Fisher's exact test)

Feature		Fecal incontinence		p
		Yes (n (%))	No (n (%))	
Megarectum	Yes	57 (55.9)	45 (44.1)	< 0.0001
	No	5 (10.0)	45 (90.0)	
	Total	62 (40.8)	90 (59.2)	
Anal sphincter in continence	Yes	17 (65.4)	9 (34.6)	0.0177
	No	22 (35.5)	40 (64.5)	
	Total	39 (44.3)	49 (55.7)	

often — when combining megarectum with megabowel, and even less often — in patients with isolated megabowel. The differences were significant for all pairwise comparisons. A similar pattern was observed with respect to distal contrast delay: its frequency in the 1st subgroup was statistically significantly higher than in the 2nd and than in the 3rd. And in the 3rd subgroup — more than in the 2nd. The need for surgical treatment most often arose in patients with isolated megabowel, mainly due to the sigmoid colon volvulus. On the contrary, the vast majority of patients with distal-only dilatation responded satisfactorily to conservative treatment (Table 1).

To clarify the mechanism of fecal incontinence, an assessment of its relationship with the presence of megarectum and the functional state of the anal sphincter was carried out. According to the analysis of the conjugacy tables, the detection rate of fecal incontinence was significantly higher in the presence of both megarectum and anal sphincter incontinence (Table 2). In multivariate analysis by the method of multiple logistic regression, the presence of megarectum and/or incontinence of the anal sphincter were significant independent predictors of the occurrence of fecal incontinence. The odds ratio for megarectum was 25.42 (95% CI: 5.01–128.92),

Table 3. The effect of the presence of megarectum and the functional state of the anal sphincter on the detection rate of fecal incontinence (multiple logistic regression)

Feature	OR	95% Coincidence Interval		<i>p</i>
		Lower margin	Upper margin	
Megarectum	25.42	5.01	128.92	< 0.0001
Anal sphincter in continence	4.71	1.38	16.14	0.0136

for sphincter incontinence — 4.71 (95%CI: 1.38–16.14) (Table 3). It should also be noted that operations on the perineum and anal canal in the past were performed in 5 (3.2%) of 157 patients, none of whom complained of fecal incontinence, and manometric features of anal sphincter incontinence were detected in only one.

When comparing the severity of those features and symptoms that could be assessed on a point scale, quality of life indicators in patients with different types of megabowel/megarectum using the Kruskal-Wallis H-test of variance analysis, significant differences were found in age, defecation rate (provided that laxatives and enemas are not used) and the ability to perform basic activities. A significant difference was also noted in the degree of severity of transit difficulties according to the passage of barium suspension in the gastrointestinal tract. At the same time, no significant differences were found in the magnitude of the integral indicators ‘abdominal discomfort’ and ‘defecation difficulties’, as well as the intensity of constipation on the Wexner’s scale and the overall assessment of quality of life. According to a pairwise comparison of subgroups using the Mann-Whitney U-test, patients with distal large intestine dilatation alone were significantly younger than patients with both isolated megabowel and in the case of a combination of megabowel and megarectum. The defecation rate, provided that laxatives and enemas were not used, was also significantly lower than in patients with megabowel. The assessment of the ability to perform basic work (business, education, household) by patients with a combination of megabowel and megarectum was significantly lower than in the subgroup of patients with isolated megabowel. It was not possible to confirm the difference in the degree of transit difficulties by pairwise analysis (Table 4).

Additionally, a comparative analysis of the values of the integral indicators ‘abdominal discomfort’, ‘defecation difficulties’ and the intensity of constipation on the Wexner’s scale, as well as the degree of preservation of urge to defecate, depending on the presence or absence of megabowel and megarectum, was carried out. In the first case, for this purpose, the 1st subgroup was compared with the combined 2nd and 3rd ones (Table 5), in the second case — the 2nd subgroup was compared with the combined 1st and 3rd ones (Table 6). The presence of megabowel was significantly associated with a lower severity of bowel movement difficulties and constipation on the Wexner’s scale ($p = 0.03$ and $p = 0.02$, respectively). There were no significant differences in these clinical parameters in patients with and without megarectum (Table 6).

DISCUSSION

The present analysis largely confirmed the results of the classic work by Gattuso, J.M. and Kamm, M.A. (1997), which described the features of clinical symptoms and tests results for patients with idiopathic megabowel and megarectum [10]. In dividing patients into subgroups, we relied on the methodology described in this publication. It should be noted, however, that the above-mentioned authors, singling out a group of patients with idiopathic megarectum, attributed to it those who demonstrated dilatation of the rectum and ‘various degrees of sigmoid colon’, without specifying the extent of the dilatation. Thus, patients of the 1st and most of the 3rd subgroups in the study belong to this type. In many ways, the approach of Gattuso J.M. and Kamm M.A. is determined by the method of diagnosis. On the one hand, in the retrospective, more representative

Table 4. Clinical symptoms and assessment of quality of life in various types of megabowel (Kruskal-Wallis H-test, pairwise comparison — Mann-Whitney U-test)

Feature		Megabowel type						p
		Distal (1)		Megabowel (2)		Megarectum + Megabowel(3)		
		n	Me (Q1;Q3)	n	Me (Q1;Q3)	n	Me (Q1;Q3)	
Age (years)		70	18.0 (17.0; 22.0)	50	36.5 (28.0; 51.0)	37	30.0 (22.0; 46.0)	< 0.0001 p ₁₋₂ < 0.0001 p ₁₋₃ < 0.0001
Independent stool (points)		56	2.0 (1.0; 5.0)	36	3.0 (1.0; 4.0)	28	2.0 (1.0; 4.0)	0.2760
Defecation rate (points)		55	3.0 (2.0; 3.0)	40	4.0 (2.5; 5.0)	26	4.0 (2.0; 5.0)	0.0152 p ₁₋₂ = 0.024
Urge to defecate (points)		53	2.0 (1.0; 4.0)	33	2.0 (1.0; 3.0)	24	2.0 (1.0; 2.0)	0.6263
‘Abdominal discomfort’ (points)		42	11.5 (7.0; 15.0)	33	11.0 (8.0; 14.0)	25	11.0 (7.0; 15.0)	0.9833
‘Defecation difficulties’ (points)		43	9.0 (6.0; 12.0)	33	7.0 (4.0; 10.0)	22	6.0 (5.0; 10.0)	0.1001
Anamnesis duration (points)		63	4.0 (3.0; 4.0)	47	4.0 (2.0; 5.0)	31	4.0 (2.0; 5.0)	0.7897
Constipation intensity (Wexner’s scale)		43	14.0 (10.0; 17.0)	33	10.0 (7.0; 15.0)	22	12.5 (9.0; 15.0)	0.0703
IBSQOL	Emotional sphere	41	68.8 (56.3; 75.0)	28	75.0 (53.1; 87.5)	22	59.4 (37.5; 81.3)	0.2779
	Mental health	40	75.0 (60.0; 85.0)	29	70.0 (60.0; 85.0)	22	70.0 (55.0; 75.0)	0.2509
	Sleep	41	75.0 (66.7; 83.3)	29	75.0 (58.3; 91.7)	23	66.7 (50.0; 75.0)	0.0512
	Tone	39	50.0 (37.5; 62.5)	29	50.0 (50.0; 75.0)	23	50.0 (25.0; 62.5)	0.4359
	Physical activity	37	75.0 (58.3; 83.3)	26	75.0 (58.3; 100.0)	21	66.7 (50.0; 83.3)	0.2865
	Nutrition	40	60.0 (53.3; 73.3)	29	60.0 (53.3; 66.7)	23	60.0 (46.7; 66.7)	0.6087
	Social activity	40	53.1 (31.3; 75.0)	28	68.8 (46.9; 90.6)	23	56.3 (33.1; 68.8)	0.1932
	Basic activity	39	43.8 (25.0; 75.0)	26	65.6 ⁴ (31.3; 75.0)	22	46.9 ⁴ (0.0; 62.5)	0.0456 p ₂₋₃ = 0.028
	Sexual relations	22	66.7 (26.7; 80.0)	16	70.0 (46.7; 80.0)	10	63.3 (53.3; 73.3)	0.9039
	Aggregated assessment	40	57.5 (49.9; 76.4)	29	67.7 (53.5; 81.3)	23	57.9 (44.6; 67.6)	0.1720
Transit through GIT (points)		35	5.0 (3.0; 5.0)	39	5.0 (5.0; 5.0)	21	5.0 (5.0; 5.0)	0.0366

Table 5. Severity of clinical manifestations depending on the presence or absence of megabowel (Mann-Whitney’s test)

Feature	Megabowel				<i>p</i>
	Present (2 nd + 3 rd subgroups)		Absent (1 st subgroup)		
	<i>n</i>	Me (Q1;Q3)	<i>n</i>	Me (Q1;Q3)	
Urge to defecate (points)	57	2.0 (1.0; 2.0)	53	2.0 (1.0; 4.0)	0.4634
‘Abdominal discomfort’ (points)	58	11.0 (7.0; 15.0)	42	11.5 (7.0; 15.0)	0.9695
‘Defecation difficulties’ (points)	55	7.0 (4.0; 10.0)	43	9.0 (6.0; 12.0)	0.0349
Constipation intensity (Wexner’s scale)	55	11.0 (8.0; 15.0)	43	14.0 (10.0; 17.0)	0.0223

Table 6. Severity of clinical manifestations depending on the presence or absence of megarectum (Mann-Whitney's U-test)

Feature	Megarectum				p
	Present (1 st + 3 rd subgroups)		Absent (2 nd subgroup)		
	n	Me (Q1;Q3)	n	Me (Q1;Q3)	
Urge to defecate (points)	77	2.0 (1.0; 3.0)	33	2.0 (1.0; 3.0)	0.9845
‘Abdominal discomfort’ (points)	67	11.0 (7.0; 15.0)	33	(11.0 (8.0; 14.0)	0.9071
‘Defecation difficulties’ (points)	65	8.0 (5.0; 11.0)	33	7.0 (4.0; 10.0)	0.2977
Constipation intensity (Wexner’s scale)	65	13.0 (10.0; 17.0)	33	10.0 (7.0; 15.0)	0.0923

part of the work, the presence of megabowel was confirmed by the results of irrigoscopy and intra-operative revision, as well as its prevalence in the proximal direction. On the other hand, in the prospective group, the megabowel criterion was a gut width of more than 6.5 cm on a lateral irrigogram performed using water-soluble contrast without preliminary preparation of the intestine, along a line drawn perpendicular from the 2nd sacral vertebra. This method was proposed by Preston D.M., Lennard-Jones J.E., and Thomas B.M. in 1985, although they used it under conditions of standard double contrast with barium suspension [11]. With all the advantages in terms of simplicity and radiation load, the disadvantages of the technique are the inability to estimate the length of the megabowel in the proximal direction, as well as the risk of missing an isolated dilatation of the proximal colon without a megasigma. In particular, there were 8 patients in our group with isolated megatransversum or a combination of it with dilatation of the ascending colon and caecum. In the prospective part of the study, Gattuso J.M. and Kamm M.A. (1997) identify 6 patients with 'sigmoid and proximal colon dilatation', as well as 1 patient with total megabowel and megarectum, but do not specify how they established the degree of involvement of the colon. Actually, due to the small number of patients with isolated megabowel, and also assuming that it is the presence or absence of megarectum that determines the clinical isolation of subgroups, the authors further compare 2 types of megabowel: megarectum with or without colon dilatation and megabowel with normal rectal size. Having a larger sample of patients, we considered it justified to divide them into 3 subgroups for comparative analysis: those with a dilatation

of only the distal large intestine (1), a dilatation of only the colon (2) and a combination of both (3). This approach seems justified to us from the point of view of choosing surgical tactics in the future. At the same time, in determining the size of the intestine, we relied on the results of irrigoscopy performed after preparation with laxatives and/or enemas. According to a 2018 systematic review, most researchers also use irrigoscopy to confirm megabowel [12]. CT-colography, having potential advantages in terms of standardization of the methodology and accuracy of estimating the length and width of the intestine, has not yet been widely used [13,14]. In addition, irrigoscopy is best to exclude Hirschsprung's disease, which is a necessary condition for the diagnosis of idiopathic megabowel [3].

In a comparative analysis, we did not find significant gender differences. The number of men and women in the subgroups was approximately the same, except for some predominance of the former in distal large intestine dilatation. Gattuso J.M. and Kamm M.A. also noted a high rate of megarectum in men [10]. Patients with distal large intestine dilatation alone were significantly younger than patients with both isolated megabowel and a combination of megabowel and megarectum. And this also coincides with the findings of other authors [10,15].

Surprisingly, we found almost no significant differences in clinical symptoms in patients with different types of megabowel. Most patients complained of constipation and their frequency in all groups, as well as the magnitude of the integral indicators 'abdominal discomfort' and 'defecation difficulties', as well as the intensity of constipation on the Wexner's scale were very close. By and

large, the only symptom in which the subgroups statistically significantly differed from each other was fecal incontinence — it was most often observed in patients with distal large intestine dilatation, significantly less often in patients with a combination of megabowel and megarectum, and even less often in patients having isolated megabowel.

Perhaps this is due to a statistically significantly worse assessment of the ability to perform basic job by patients of the 1st subgroup, although this did not affect the overall assessment of quality of life, in which we could not identify significant differences.

Complaints of fecal incontinence were significantly associated with the presence of megarectum. It should be noted that fecal incontinence was also correlated with the functional state of the anal sphincter — the sphincter incontinence rate according to anorectal manometry was significantly higher in patients with complaints of malaise ($p = 0.02$). Similar data were obtained by Gattuso J.M. and Kamm M.A. (1997): fecal incontinence was a characteristic feature of megarectum. At the same time, in the prospective part of their study, it was shown that the mean resting pressure in the anal canal in patients with idiopathic megarectum was significantly lower than in patients with megabowel and healthy volunteers [10]. The authors note that the reason for this may be lesion of the anal sphincter, in particular, during manual emptying of the rectum under anesthesia, as well as the inhibitory effect on the internal sphincter of constant filling of the rectum with feces or a muscular anomaly of the internal sphincter itself. In the study, with multivariate logistic regression analysis, both megarectum and anal sphincter incontinence were independent statistically significant predictors of fecal incontinence. But at the same time, the odds ratio (OR) for megarectum was 25.4, more than 5 times higher than the same indicator for anal incontinence (4, 7). In our opinion, this confirms the conditionality of fecal incontinence in these patients to a greater extent by a disorder of the intestinal component of retention than the

anal one. Accordingly, it is hoped that improving the reservoir function of the rectum in one way or another, including surgically, can lead to the relief of fecal incontinence, or at least a decrease in its severity. Moreover, we did not find any correlation between anal sphincter incontinence among patients who had previously undergone anal canal and perineal procedures.

Another feature that distinguished patients with isolated megarectum (subgroup 1) was a significantly higher rate of distal contrast delay in the barium suspension transit time through the gastrointestinal tract. However, the total transit time in this group was slightly less than in the other two, although this could not be confirmed by pair wise comparison. In previous paper, when analyzing the relationship between the clinical picture of idiopathic megabowel and megarectum with the results of diagnostic tests, we found a significant, but contrary to common sense, inverse correlation between the severity of symptoms of defecation difficulties and the size of the sigmoid colon [5]. It has been suggested that this dependence could be due to the presence in some patients of a megarectum with a normal size of the sigmoid colon or a megasigma and a non-dilated rectum. Thus, evacuation difficulties caused by megarectum could be the cause of defecation difficulties in patients with a smaller sigmoid colon. And, on the contrary, the normal function of the rectum in megasigma is to cause a lower severity of defecation difficulties and the preservation of the urge to defecate. This assumption has not been confirmed in the present analysis. Indeed, patients with dilatation of only the distal large intestine (subgroup 1) were characterized by a significantly lower defecation rate, if additional means of stimulating emptying were not used, compared with patients having isolated megabowel (subgroup 2). However, it is unlikely that this indicator should be considered a reflection of the actual evacuation difficulties. At the same time, we did not find significant differences in the value of the integral indicator 'defecation difficulties and the degree of preservation of urge to defecate in patients with different types of

megabowel. Moreover, the presence or absence of megarectum (comparison of the 2nd and combined 1st and 3rd subgroups) did not affect these parameters ($p = 0.98$ and $p = 0.30$, respectively). Another unexpected finding noted in a previous publication, namely, the inverse correlation of the width of the sigmoid colon with the value of the indicator 'abdominal discomfort' and the intensity of constipation on the Wexner's scale, also did not find its explanation. In both parameters, the subgroups did not differ from each other. But at the same time, in patients with megabowel (combined 2nd and 3rd subgroups), the severity of constipation on the Wexner's scale was significantly less than without it, that is, in the presence of distal dilatation only ($p = 0.02$). Thus, the revealed dependencies are probably not a reflection of a biological pattern, but a consequence of the shortcomings of retrospective analysis and the problem of multiple comparisons.

The need for surgical treatment most often in patients with isolated megabowel. First of all, this was due to volvulus, which occurred significantly more often in this subgroup than in the other two, that is, in the presence of megarectum. On the contrary, in patients with isolated megarectum, in most cases it was possible to achieve relief of symptoms by conservative methods. In this regard, our results differ somewhat from the results of Gattuso J.M. and Kamm M.A., which have been repeatedly mentioned above. (1997) — 7 out of 22 of the prospectively followed patients with idiopathic megarectum, as well as the only patient with total megabowel and megarectum, required surgery. Of the 6 patients with isolated megabowel, 1 was operated due to recurrent volvulus. Generalization of the prospective group with a more numerous retrospective group is not correct in this case, since only operated patients were included in the latter. The difference in the surgery rate is most likely due to the above-described differences in the criteria for distribution by types of megabowel, namely, the inclusion by colleagues in the 'megarectum' group of patients with proximal dilatation, that is, those who in our analysis

made up the 3rd subgroup. It should be noted that patients with isolated megabowel were statistically significantly older than patients of both the first and second subgroups. This may be the reason for a systematic error in assessing the causal relationship between the rate of surgical treatment and the type of megabowel. At the same time, the main indication for surgical treatment was sigmoid colon volvulus, and according to our previous work on the assessment of risk factors for volvulus in patients with idiopathic megabowel/megarectum, age was a less significant predictor than the ratio of intestine sizes [16].

CONCLUSION

There were no significant differences in clinical symptoms and quality of life assessment in patients with different types of megabowel, except for a higher rate of fecal incontinence and rarer defecation with distal large intestine dilatation. At the same time, fecal incontinence in these patients is caused to a greater extent by a disorder of the intestinal component of retention than the anal one. The need for surgical treatment most often in patients with an isolated megabowel with a normal rectal size, mainly due to intestinal volvulus. In the vast majority of patients with dilatation of only the distal large intestine, it was possible to achieve satisfactory well-being by conservative methods.

AUTHORS CONTRUBUTION

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

Processing of the material: *Denis V. Aleshin*

Writing of the text and statistical data processing: *Denis V. Aleshin, Maria A. Ignatenko*

Editing: *Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Dmitriy G. Shakhmatov, Evgeniy S. Surovegin, Oksana Yu. Fomenko*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

Denis V. Aleshin — 0000-0001-8863-2229

Dmitry G. Shakhmatov — 0000-0001-9780-7916
 Evgeniy S. Surovegin — 0000-0001-5743-1344
 Oksana Yu. Fomenko — 0000-0001-9603-6988

Maria A. Ignatenko — 0009-0005-1182-419X
 Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916

REFERENCES

1. Gladman MA, Knowles CH. Novel concepts in the diagnosis, pathophysiology and management of idiopathic megabowel. *Colorectal Dis.* 2008;10(6):531–538. doi: [10.1111/j.1463-1318.2007.01457.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2007.01457.x)
2. Gladman MA, Scott SM, Lunniss PJ, et al. Systematic review of surgical options for idiopathic megarectum and megacolon. *Ann Surg.* 2005;241(4):562–574. doi: [10.1097/01.sla.0000157140.69695.d3](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000157140.69695.d3)
3. Clinical Recommendations. Idiopathic megacolon. (in Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/182_2
4. Aleshin D.V., Achkasov S.I., Sushkov O.I., et al. Clinical features and quality of life of patients with idiopathic megacolon. *Koloproktologia.* 2023;22(2):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)
5. Aleshin D.V., Shakhmatov D.G., Surovegin E.S., et al. Idiopathic megacolon: relationship between clinical features and diagnostic tests results. *Koloproktologia.* 2024;23(2):35–45. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-2-35-45](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-35-45)
6. Vorob'ev GI, Zhuchenko AP, Achkasov SI, et al. Modification of Svenson's biopsy of rectal wall in diagnosis of malformations of intramural nervous system in adults. *Khirurgiya.* 2005;(10):4–7. (in Russ.).
7. Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(3):547–552. doi: [10.1046/j.1365-2036.1997.00168.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.00168.x)
8. Shelygin Y.A., Fomenko O.Y., Titov A.Y., et al. Normal values of anal sphincter pressure measured with non-perfusion water sphincterometer. *Koloproktologia.* 2016;(2):32–36. (In Russ.) doi: [10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36)
9. Shelygin Y.A., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., et al. Normal measurements of pressure in anal canal during sphincterometry on S4402 MSM and WMP Solar GI DEVICES. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(8):46–50. (In Russ.).
10. Gattuso JM, Kamm MA. Clinical features of idiopathic megarectum and idiopathic megacolon. *Gut.* 1997;41(1):93–99. doi: [10.1136/gut.41.1.93](https://doi.org/10.1136/gut.41.1.93)
11. Preston DM, Lennard-Jones JE, Thomas BM. Towards a radiologic definition of idiopathic megacolon. *Gastrointest Radiol.* 1985;10(2):167–169. doi: [10.1007/BF01893094](https://doi.org/10.1007/BF01893094)
12. Cuda T, Gunnarsson R, de Costa A. Symptoms and diagnostic criteria of acquired Megacolon — a systematic literature review. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):25. doi: [10.1186/s12876-018-0753-7](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0753-7)
13. Patrick JL, Bakke JR, Bannas P, et al. Objective volumetric comparison of room air versus carbon dioxide for colonic distention at screening CT colonography. *Abdom Imaging.* 2015;40(2):231–236. doi: [10.1007/s00261-014-0206-x](https://doi.org/10.1007/s00261-014-0206-x)
14. Hanson ME, Pickhardt PJ, Kim DH, Pfau PR. Anatomic factors predictive of incomplete colonoscopy based on findings at CT colonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(4):774–779. doi: [10.2214/AJR.07.2048](https://doi.org/10.2214/AJR.07.2048)
15. Wang XJ, Camilleri M. Chronic Megacolon Presenting in Adolescents or Adults: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Genetic Associations. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2750–2756. doi: [10.1007/s10620-019-05605-7](https://doi.org/10.1007/s10620-019-05605-7)
16. Aleshin D.V., Achkasov S.I., Shakhmatov D.G., et al. Risk factors of sigmoid volvulus in patients with idiopathic megacolon. *Koloproktologia.* 2024;23(1):32–41. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-32-41](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-32-41)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-33-40>



Effectiveness of 0.3% nifedipine gel combined with 2.0% lidocaine and BTA 80 U in treatment of chronic anal fissure. Pilot randomized study. Preliminary results.

Evgeny E. Zharkov¹, Nikolay A. Goloktionov¹, Karina I. Sagidova¹, Ekaterina Yu. Lebedeva¹, Ivan V. Kostarev^{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, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

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

PATIENTS AND METHODS: the study included 22 patients randomized by random numbers generation method into 2 groups. Eleven patients were included in main group and were treated with 0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel, 11 patients of the control group received injections of botulinum toxin A into the internal anal sphincter at a dose of 80 U (BTA 80).

RESULTS: by day 30, there was a decrease of maximal resting pressure in anal canal (MRPAC) in both the main and control groups [$p = 0.015$ and $p = 0.004$, respectively] and the average resting pressure in anal canal (ARPAC) [$p = 0.01$ and $p = 0.02$, respectively]. There was no difference between the groups in pain severity both after stool and during the day ($p = 0.5$ and $p = 0.6$, respectively). On day 60, the defect was epithelized in 6/11 (54.6%) patients of the study group and in 9/11 (81.8%) patients of the BTA 80 group [$p = 0.36$], respectively. The reason of treatment failure in 4/11 (36.4%) patients of the main group and 2/11 (18.2%) patients of the control group was a preserved internal sphincter spasm. It was found that these patients used a lower amount of the drug product — 2.2 (1.8; 2.5) mg/day compared to 2.4 (1.9; 2.7) mg/day in other patients. On the day 30 after surgical treatment, complaints about gas incontinence were registered in 1/11 (9.1%) patients of the main group and 1/11 (9.1%) patients of the control group [$p = 1$]. Such a complication as external hemorrhoid thrombosis occurred only in 1/11 (9.1%) patients in the BTA 80 group [$p = 0.87$].

CONCLUSION: the study results show that gel containing 0.3% nifedipine and 2% lidocaine produces an effect on the tone of the internal sphincter comparable to BTA. However, the lack of accurate dosage of the drug product and/or low patient compliance reduce the effectiveness of treatment and make the use of BTA preferable for medical relaxation of the internal sphincter.

KEYWORDS: chronic anal fissure, CAF, internal sphincter spasm, botulinum toxin A, BTA, nifedipine, conservative treatment

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Zharkov E.E., Goloktionov N.A., Sagidova K.I., Lebedeva E.Yu. Kostarev I.V. Effectiveness of 0.3% nifedipine gel combined with 2.0% lidocaine and BTA 80 U in treatment of chronic anal fissure. Pilot randomized study. Preliminary results. *Koloproktologia*. 2024;23(3):33–40. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-33-40>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Zharkov E.E., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: zee@gnck.ru

Received — 26.06.2024

Revised — 19.07.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

INTRODUCTION

In recent years, there has been a trend in clinical practice to the growth of indications for surgery of chronic anal fissure (CAF), which is the reason for the search for new sphincter-saving and minimally invasive methods [1]. To date, among drug products for relaxation of the internal sphincter, studies have been done in Russia to assess the

effectiveness of organic nitrates [2,3]. Current clinical guidelines provide a clear description of botulinum toxin A (BTA) for patients with chronic anal fissure [4]. However, the main problem with organic nitrates is the incidence of side effects and, as a result, low patient compliance. Besides, there are no official dosage forms of products with organic nitrates in Russia, and, therefore, there are no indications for their use

in national clinical guidelines [4]. At the same time, in recent years, modern combined products have appeared in Russia: 0.3% nifedipine and 2% lidocaine gel.

AIM

To assess the results of chronic anal fissure treatment.

PATIENTS AND METHODS

From January 2023, a randomized study included 22 patients with chronic anal fissure and spasm of the internal anal sphincter. Using randomization in a computer program by random number generation, the patients were divided into 2 groups. The main group included 11 patients who were treated with a combined product — 0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel in accordance with the information leaflet (a small amount of gel was applied to the perianal skin and into the anus to a depth of 1 cm). The amount of the drug product used was controlled by weighing the tube on analytical scales before the start of use and at the end of treatment. The control group included 11 patients who received injections with botulinum A toxin into the internal anal sphincter at a dosage of 80 U according to the standard procedure in the clinical guidelines [4] (Fig. 1).

Inclusion criteria: patients with chronic anal fissure with verified spasm of the internal anal sphincter by profilometry; age of patients over 18 years; patient's informed consent to participate in the study.

Non-inclusion criteria: patients with a history of anal canal and rectal surgery (except for minimally invasive techniques); presence of anal incontinence stage 1–3 (Wexner scale score above 0 points); inflammatory bowel diseases; external and internal hemorrhoids of stage 3–4; anal fistula; severe comorbidities; fibrous polyp of the anal canal or sentinel tag with clinical manifestations; anal fissure complicated by fistula.

Exclusion criteria: anal fistula (detected intra-operatively); patient's refusal at any stage; non-compliance with the study protocol.

The groups were homogenous in general clinical characteristics: gender, age, time of disease, number of fissures, intensity of pain syndrome after stool and during the day, the presence of fibrous polyps of the anal canal and sentinel tags, external and internal hemorrhoids, type of defecation (Table 1). All patients underwent profilometry before the treatment, as well as on the days 30 and 60. Patients were assessed daily for pain syndrome according to the visual analog scale, as well as for the degree of anal incontinence by Wexner's scale. On days 30 and 60, digital rectal examination and anoscopy were performed to control the epithelialization of the anoderm defect.

RESULTS

The amount of the drug product (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) used by patients during treatment was 2.4 (1.9; 2.7) mg per day. There was no significant difference in the intensity of pain syndrome between the main and control groups after defecation ($p = 0.5$) (Fig. 2).

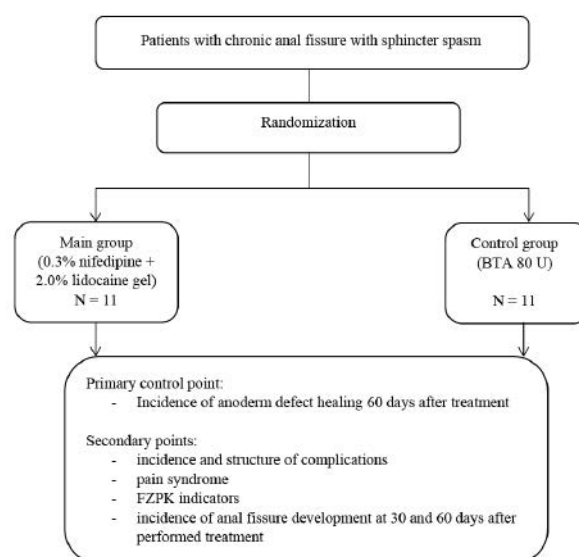


Figure 1. Study design

Table 1. Clinical and functional characteristics of patients with chronic anal fissure

Parameter	Method of spasm elimination		p
	Main group (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) n = 11	Control group (BTA 80) n = 11	
Median age	41 (34; 43)	37 (30; 51)	0.6
Sex:			
male	2 (18.2%)	3 (27.3%)	1.0
female	9 (81.8%)	8 (72.7%)	
Duration of disease (months)	8 (5; 24)	24 (8;36)	1.0
Number of fissures:			
One	10 (91%)	9 (81.9%)	1.0
Two	1 (9%)	2 (18.1%)	
Median pain after stool (quartiles)	4 (2; 6)	6 (1;8)	0.66
Sentinel tag			
One	1 (9%)	2 (18.1%)	0.5
Two	0 (0%)	1 (9%)	
Constipation	2 (22.2%)	7 (77.8%)	0.08

Table 2. Distribution of patients according to the level of maximum resting pressure in anal canal 60 days after treatment

Maximum resting pressure in anal canal	Main group (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) n = 11	Control group BTA 80 n = 11	p
Increased (> 112.2 mmHg)	4 (36.4%)	3 (27.2%)	0.67
Normal (89.4–112.2 mmHg)	3 (27.2%)	5 (45.6%)	
Decreased (< 89.4 mmHg)	4 (36.4%)	3 (27.2%)	

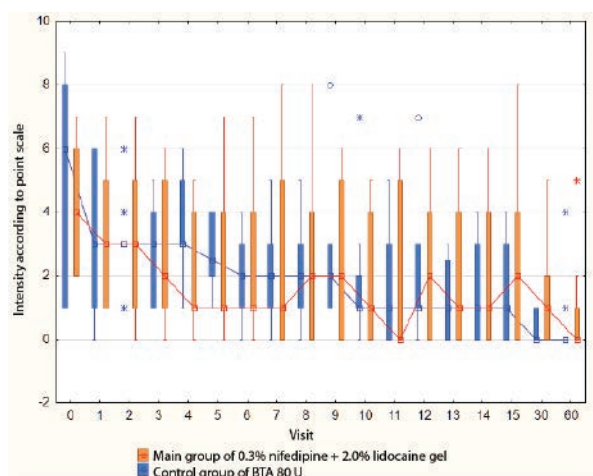
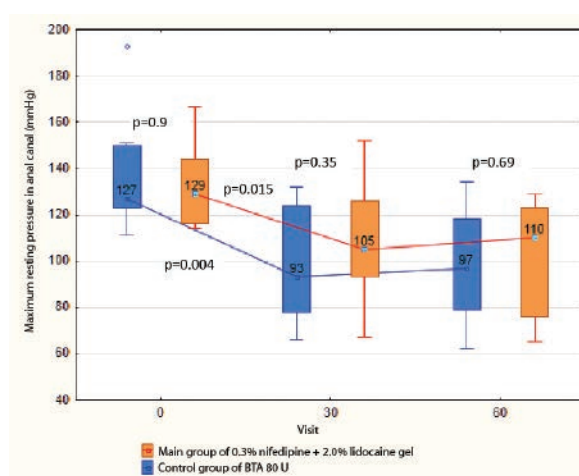
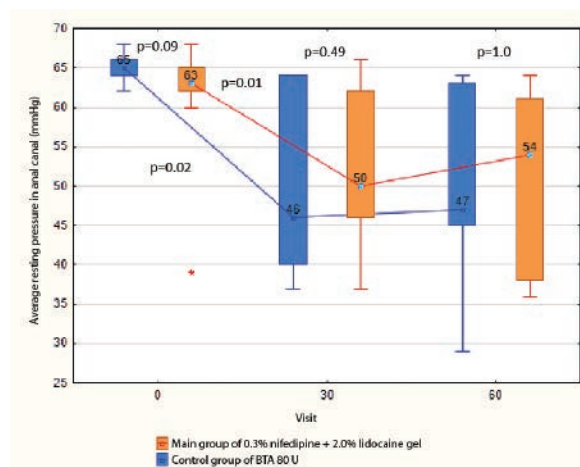
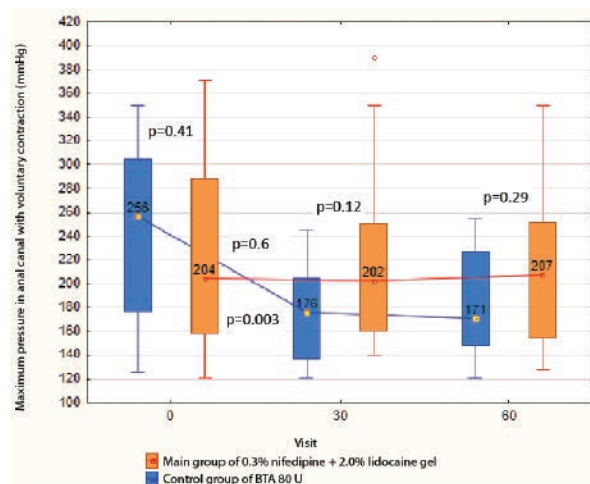
**Figure 2.** The intensity of pain syndrome after defecation before and after treatment**Figure 3.** Maximum resting pressure in anal canal before, on day 30, and on day 60 after the treatment

Table 3. Distribution of patients according to the level of average resting pressure in anal canal 60 days after treatment

Average resting pressure in anal canal	Main group (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) n = 11	Control group (BTA 80) n = 11	p
Increased (> 60.4 mmHg)	3 (27.2%)	3 (27.2%)	0.58
Normal (44.0–60.4 mmHg)	4 (36.4%)	6 (54.6%)	
Decreased (< 44.0 mmHg)	4 (36.4%)	2 (18.2%)	

By day 30, there was a significant decrease in the maximum resting pressure in anal canal (MRPAC) both in the main (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) and in the control group (BTA 80), if compared with the baseline values [$p = 0.015$ and $p = 0.004$, respectively]. There were no differences between the groups [$p = 0.35$] (Fig. 3).

**Figure 4.** Average resting pressure in anal canal before treatment, on day 30, and on day 60 after the treatment**Figure 5.** Maximum pressure in anal canal with voluntary contraction before surgery and on days 30 and 60 after surgery

The groups were comparable in anal maximum resting pressure on day 60 against the reference values [$p = 0.67$] (Table 2).

There was a significant decrease in mean anal resting pressure (ARPAC) by day 30 in patients in the groups [$p = 0.01$ and $p = 0.02$, respectively]. There were no differences in this parameter between the groups [$p = 0.49$] (Fig. 4).

According to the studied parameter, the groups were comparable on day 60 against the reference values [$p = 0.58$] (Table 3).

On the day 30 after the treatment, there was a significant decrease in the maximum pressure in the anal canal with voluntary contraction in the control group only (BTA 80) [$p = 0.003$]. However, there were no differences between the groups for the studied parameter [$p = 0.12$] (Fig. 5).

The groups were comparable against the reference values in maximum pressure in anal canal with voluntary contraction on day 60 [$p = 0.58$] (Table 4). There were no differences between the main and control groups in the change of the mean pressure in anal canal with voluntary contraction by day 30 after treatment [$p = 0.3$], as well as by day 60 against the reference values [$p = 0.58$] (Table 5).

On the day 30 after the treatment, defect healing occurred in 2/11 (18.2%) patients of both the main and control groups [$p = 1$]. By the follow-up day 60, defect healing was detected in 6/11 (54.6%) patients of the main group and in 9/11 (81.8%) patients of the control group (Table 6).

The analysis of causes of treatment failure showed that 4/11 (36.4%) patients of the main group and 2/11 (18.2%) patients of the control group retained internal sphincter spasm. When

Table 4. Distribution of patients according to the maximum pressure in anal canal with voluntary contraction on the day 60 after surgery

Maximum pressure in anal canal with voluntary contraction	Main group (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) <i>n</i> = 11	Control group (BTA 80) <i>n</i> = 11	<i>p</i>
Increased (> 149.7 mmHg)	9 (81.8%)	8 (72.7%)	0.58
Normal (124.5–149.7 mmHg)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	
Decreased (< 124.5 mmHg)	0 (0%)	1 (9.1%)	

Table 5. Distribution of patients according to the average pressure in anal canal with voluntary contraction on the day 60 after surgery

Average pressure in anal canal with voluntary contraction	Main group (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) <i>n</i> = 11	Control group (BTA 80) <i>n</i> = 11	<i>p</i>
Increased (> 85.5 mmHg)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	0.58
Normal (67.7–85.5 mmHg)	8 (72.7%)	10 (90.9%)	
Decreased (< 67.7 mmHg)	0 (0%)	0 (0%)	

Table 6. The timing of defect epithelialization

Day	Treatment method		<i>p</i>
	Main group (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) <i>n</i> = 11	Control group (BTA 80) <i>n</i> = 11	
30	2 (18.2%)	2 (18.2%)	1.0
60	6 (54.6%)	9 (81.8%)	0.36

Table 7. The number of patients with transient anal incontinence before and after performed treatment according to the Wexner scale (norm = 0 points)

Time points	The number of patients with transient anal sphincter insufficiency		<i>p</i>
	Main group (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) <i>n</i> = 11	Control group (BTA 80) <i>n</i> = 11	
Preop	0	0	–
Day 30	1 (9%)	1 (9%)	1.0
Day 60	0	0	1.0

evaluating the use of the drug product, it was found that in 4/11 patients with spasm, compared with 7/11 patients without spasm, a slightly lower amount of the drug product used was noted [2.2 (1.8; 2.5) mg vs. 2.4 (1.9; 2.7) mg, $p = 0.7$]. Patients in the control group were treated locally with suppositories containing dioxomethyltetrahydropyrimidine. Along with this, a cytomegalovirus infection was detected in 1/4 patients of the main group in wound sampling. In order to

eliminate spasm of the internal sphincter, BTA was administered at a dose of 80 U in 3 out of 11 (27.3%) cases in the main group on day 80. In 1 (9%) follow-up case in the main group and in 2/11 (18.2%) in the control group, lateral subcutaneous sphincterotomy (LSS) was performed on day 80. In all the above-described patients, the elimination of spasm of the internal sphincter and epithelialization of the anal fissure was achieved within a month after the treatment.

The remaining patient of the main group with cytomegalovirus infection was prescribed specific antiviral therapy, which also provided healing of the anal fissure within a month.

The anal incontinence in the form of gas incontinence on the day 30 after treatment occurred 1/11 (9%) patients of the main group and 1/11 (9%) patients of the control group [$p = 1.0$]. On day 60, no transient anal incontinence developed in both groups [$p = 1.0$] (Table 7).

One (9%) patient in the control group only had external hemorrhoids thrombosis [$p = 0.87$]. This complication was treated conservatively in accordance with clinical recommendations for the treatment of acute hemorrhoids.

DISCUSSION

The most significant characteristic of drug products used for medical relaxation of internal sphincter is the ability to reduce pressure in the anal canal at rest, which determines their clinical effectiveness in the treatment of anal fissure. The ability of BTA to reduce pressure in the anal canal was confirmed in a number of randomized studies [5,6,7], whereas functional results of the use of ointment forms of nifedipine are not so convincing. In most randomized studies, a physiological assessment of anal pressure was not performed [8,9,10]. Authors reported a significant decrease of the mean pressure in the anal canal

at rest in a group of patients treated with 0.3% nifedipine and 2% lidocaine gel [11].

According to the preliminary results of the study, the combined drug product (0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel) results in a significant decrease in both mean and maximum pressure in the anal canal at rest. Despite the fact that this decrease is less significant than in the group of patients receiving BTA at a dose of 80 U, the differences between the groups do not reach significant values.

In addition to the ability to reduce the internal sphincter tone, each of the assessed drug products has its own characteristics. The indisputable disadvantage of nifedipine 0.3% + lidocaine 2% gel, like other ointment forms, is the inability to dose it accurately. Thus, if the dose of botulinum toxin A injected into the internal sphincter in all cases was 80 U, the amount of 0.3% nifedipine + 2% lidocaine gel used by patients during the day varied on the active substance (nifedipine) basis from 1.7 to 2.8 mg, averaging 2.4 (1.9; 2.7) mg. At the same time, in 4 patients of the main group with a non-healing anoderm defect and persistent spasm of the sphincter, the mean amount of the drug product used was 2.2 (1.8; 2.5) mg. Despite the absence of a significant difference in the amount of the drug product used in patients with persistent sphincter spasm and the rest of the patients in the study group, it can be stated that one of the reasons for the failure of 0.3% nifedipine + lidocaine 2% gel may be a decrease in the product dose due to the impossibility of its accurate dosing, or low patient compliance. With a comparable effect of drug products on the tone of the internal sphincter, BTA has advantages due to accurate dosing and the absence of the need for frequent repeated use. This confirms the fact of its successful use in 3 out of 4 patients of the main group with an unhealed anal fissure and persistent spasm of the internal sphincter. In this regard, it is very likely that with further recruitment of patients, these differences in the incidence of anal fissure epithelialization between the groups will reach significant values.

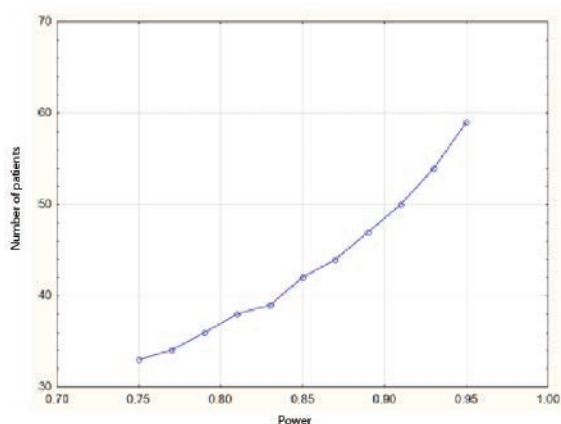


Figure 6. Calculation of the planned study power

To achieve the primary control point of the study at 80% power and the difference between the incidence of anal fissure epithelialization in the main and control groups of 27.2% ($p = 0.36$), 37 patients should be enrolled into each group (Fig. 6).

In turn, the possible advantages of 0.3% nifedipine + 2% lidocaine gel include the presence of a local anesthetic in its formulation, which additionally contributed to pain relief. Despite this, according to preliminary data, the differences between the groups in terms of pain intensity did not reach statistically significant values. However, based on its dynamics, it is likely that they will be achieved along with further enrollment of patients.

CONCLUSION

The primary results of the study demonstrate that 0.3% nifedipine + 2% lidocaine gel has an effect on the tone of the internal sphincter comparable

to BTA. However, further study is required for the final decision.

AUTHORS CONTRIBUTION

Study concept and design: Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva, Ivan V. Kostarev

Collection and processing of materials: Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva

Statistical processing: Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov

Writing: Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva

Editing: Evgeny E. Zharkov, Ivan V. Kostarev

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

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

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

Karina I. Sagidova — 0000-0001-7373-9103

Ekaterina Yu. Lebedeva — 0000-0002-3590-112X

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

REFERENCES

1. Veselov A.V. Analysis of medical statistics on the provision of coloproctological care to the population of Moscow. *Klinicheskij opyt Dvadcatki*. 2014;24(4):26–29. (In Russ.).
2. Zharkov E.E. Complex treatment of chronic anal fissure. Abstract diss. cand. med. sciences. 2009; M., 113 p. (in Russ.).
3. Shelygin Yu.A., Podmarenkova L.F., Zharkov E.E. et al. Possibilities of drug relaxation of the internal sphincter in patients with chronic anal fissure. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2005;15(1):87–92. (in Russ.) DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-105-110
4. Agapov M.A., Aliev F.Sh., Achkasov S.I. et al. Clinical guidelines. Anal fissure. *Koloproktologia*. 2021;20(4):10–21. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21
5. Khryukin R.Yu., Kostarev I.V., Arslanbekova K.I., et al. Botulinum toxin type A and lateral subcutaneous sphincterotomy for chronic anal fissure with the sphincter spasm. What to choose? (systematic literature review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020;19(2):113–128. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128
6. Khryukin R.Yu., Zharkov E.E., Goloktionov N.A., et al. Treatment of chronic anal fissure botulinum toxin type A 40 U in comparison with lateral subcutaneous sphincterotomy (NCT03855046). *Koloproktologia*. 2022;21(1):60–70. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70
7. Shelygin YA, Tklich OV, Ponomarenko AA, et al. Follow-Up results of combination treatment of chronic anal fissure. *International journal of pharmaceutical research*. 2020;2(12):244–249. doi: 10.31838/ijpr/2020.SP2.040
8. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, et al. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 14;12(38):6203–6206. doi: 10.3748/wjg.v12.i38.6203
9. Nevins EJ, Kanakala V. Topical diltiazem and glyceryl-trinitrate for chronic anal fissure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Turk J Surg*. 2020 Dec 29;36(4):347–352. doi: 10.47717/turksurg.2020.4895 PMID: 33778393; PMCID: PMC7963299.
10. Seliverstov D.V., Getman M.A., Khubezov D.A., et al. The efficacy and safety of the new drug Fissario in clinical usage for the topical treatment of the acute anal fissure associated with chronic hemorrhoid disease. *Koloproktologia*. 2017;(3):45–51. (In Russ.)

DOI:10.33878/2073-7556-2017-0-3-45-51

11. Perrotti P, Bove A, Antropoli C, et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospec-

tive, randomized, double-blind study. *Dis Colon Rectum*. 2002 Nov;45(11):1468–75. doi: [10.1007/s10350-004-6452-1](https://doi.org/10.1007/s10350-004-6452-1) PMID: 12432293

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-41-49>



Этапное хирургическое лечение ранений внебрюшинного отдела прямой кишки

Песикин И.Н.², Переходов С.Н.¹, Онницев И.Е.², Артемкин Э.Н.²,
Соколов А.А.², Харитонов Л.С.², Мытников А.Д.², Козлов Н.С.¹,
Кельзин А.И.², Кузьминов А.Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (ул. Долгоруковская, д. 4, г. Москва, 127006, вн. тер. г. Муниципальный Округ Тверской, Россия)

²ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (Госпитальная пл., д. 3, г. Москва, 105094, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: улучшить алгоритм и результаты хирургического лечения боевых ранений прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: работа основана на анализе результатов хирургического лечения 31 раненого с огнестрельными повреждениями прямой кишки, находившихся на стационарном лечении в Главном военном клиническом госпитале имени Н.Н. Бурденко.

РЕЗУЛЬТАТЫ: из 31 пострадавшего 27 (87,1%) были выписаны в удовлетворительном состоянии. У 4 (12,9%) пострадавших был летальный исход. У всех четырех умерших развился сепсис, при этом у двух из них сепсис развился на фоне некротического фасциита, а у одного — на фоне перитонита. С помощью эндоскопических методов исследования удалось выявить 10 ранений внебрюшинной части прямой кишки, недиагностированных на 1 и 2 этапах оказания медицинской помощи. Хирургическая помощь, которая включала в себя все четыре основных компонента: выведение проксимальной стомы, дистальное вымывание (механическое очищение прямой кишки до чистой воды), ушивание повреждения со стороны промежности при показаниях, дренирование или тампонирование пресакрального пространства была оказана 20 (64,5%) раненым из 31. С помощью эндолюминальной VAC-терапии было проведено лечение 12 раненым. В 11 из 12 случаев лечение с использованием данной методики было успешным и привело к полному заживлению ранений стенки прямой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: четырёхкомпонентный способ лечения является оптимальным вариантом при ранениях внебрюшинной части прямой кишки. Отказ от формирования стомы и дистального вымывания просвета кишки сопряжен с более высокой частотой развития тяжелых инфекционных осложнений и летальных исходов. Эндолюминальная VAC-терапия, в некоторых случаях, может использоваться как альтернатива пресакральному дренированию и ушиванию дефекта стенки кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ранения прямой кишки, методы диагностики повреждений прямой кишки, вакуумная аспирационная терапия (терапия отрицательным давлением, VAC-терапия)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Песикин И.Н., Переходов С.Н., Онницев И.Е., Артемкин Э.Н., Соколов А.А., Харитонов Л.С., Мытников А.Д., Козлов Н.С., Кельзин А.И., Кузьминов А.Д. Этапное хирургическое лечение ранений внебрюшинного отдела прямой кишки. Колопроктология. 2024; т. 23, № 3, с. 41–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-41-49>

Staged surgical treatment of wounds of the extra-abdominal rectum

Igor N. Pesikin², Sergey N. Perekhodov¹, Igor E. Onnitsev², Eduard N. Artemkin²,
Aleksey A. Sokolov², Ludmila S. Kharitonova², Aleksey D. Mytnikov²,
Nikolay S. Kozlov¹, Aleksey I. Kelzin², Aleksey D. Kuzminov¹

¹Russian University of Medicine (Dolgorukovskaya st., 4, Moscow, 127006, Russia)

²N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital (Hospitalnaya sq., 3, Moscow, 105094, Russia)

ABSTRACT

AIM: to improve the algorithm and results of surgical treatment of combat wounds of the rectum.

PATIENTS AND METHODS: thirty-one patients with combat injuries of the rectum were included in the cohort.

RESULTS: twenty-seven (87.1%) patients were discharged in satisfactory condition, 4 (12.9%) patients died. Sepsis developed in all four patients: in two of them sepsis was on the background of necrotising fasciitis and one had

peritonitis. Endoscopic control revealed 10 wounds of the extraperitoneal part of the rectum undiagnosed at the 1st and 2nd stages of medical care. Surgical care included all four main components: diverting stoma, distal washout (mechanical cleansing of the rectum to clear water), suturing of the lesion through perineal access, drainage or tamponisation of the presacral space was done in 20 (64.5%) patients. Endoluminal VAC therapy was used in 12 patients. In 11 of them, VAC treatment was successful with complete healing of rectal wall wounds.

CONCLUSION: the four-component treatment approach is the optimal option for wounds of the extraperitoneal part of the rectum. Diverting stoma and distal bowel washout prevents severe infection. Endoluminal VAC therapy, in some cases, can be used as an alternative to presacral drainage and suturing of the rectal wall lesion.

KEYWORDS: rectal injuries, methods for diagnosing rectal injuries, vacuum aspiration therapy

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Pesikin I.N., Perekhodov S.N., Onnitsev I.E., Artemkin E.N., Sokolov A.A., Kharitonova L.S., Mytnikov A.D., Kozlov N.S., Kelzin A.I., Kuzminov A.D. Staged surgical treatment of wounds of the extra-abdominal rectum. *Koloproktologia*. 2024;23(3):41–49. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-41-49>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Песикин Игорь Николаевич, отделение неотложной хирургии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Госпитальная пл., д. 3, Москва, 105094, Россия; тел.: +7 (925) 902-80-29; e-mail: Pesikin@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Igor N. Pesikin, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Hospitalnaya sq., 3, Moscow, 105094, Russia; tel.: +7 (925) 902-80-29; e-mail: Pesikin@mail.ru

Дата поступления — 04.06.2024
Received — 04.06.2024

После доработки — 26.06.2024
Revised — 26.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024
Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Во время современных боевых конфликтов военная и гражданская медицина столкнулась с большим количеством раненых с огнестрельными минно-взрывными повреждениями внебрюшинной части прямой кишки, которые были получены в ходе контакта военнослужащих с заводскими или самодельными взрывными устройствами.

Современные достижения медицины позволили установить, что минно-взрывные повреждения возникают при одномоментном действии на организм неоднородных по характеристике поражающих факторов взрывного устройства (ударная волна, газопламенная струя, осколки мин, вторичные ранящие снаряды) с вовлечением в патологический процесс органов и систем в различных сочетаниях. Этот процесс качественно отличается от аналогичного при политравме вследствие транспортных, производственных и бытовых повреждений. Такие особенности минно-взрывной травмы обуславливают особый подход к тактике лечения подобных ранений.

Военно-полевыми хирургами обобщен значительный опыт лечения огнестрельных минно-взрывных ранений внебрюшинной части прямой кишки в локальных военных конфликтах в Афганистане и Чечне, а также опыт зарубежных коллег, участвовавших в оказании хирургической помощи раненым военнослужащим своих стран. В современных реалиях необходимо учитывать тот факт, что вооружение многих стран постоянно модернизируются, в связи с чем изменяется характер и тяжесть ранений, с которыми приходится сталкиваться врачам и опыт работы хирургов

в предыдущих военных конфликтах не актуален и требует усовершенствования и модернизации некоторых подходов к лечению.

Обзор литературы

Травмы прямой кишки являются относительно редкими, но крайне опасными для жизни повреждениями. К примеру, ретроспективный анализ национальной базы данных о травмах (NTDB) комитета по травматологии американской коллегии хирургов (ACS) за 2018 год сообщил только о 1472 травмах прямой кишки в США за двухлетний период с общей частотой 0,1%. Этот показатель значительно ниже, чем частота зарегистрированных травм прямой кишки (ПК) во время войны в Ираке, которая составила 1,4% среди пациентов, получивших ранения [1]. Это говорит о более частых повреждениях прямой кишки во время боевых действий.

Наиболее частыми причинами изолированных повреждений ПК являются перфорации инородными телами, ятрогенные повреждения при медицинских манипуляциях, а также проникающие ранения ягодичной области и промежности. В экстренной хирургии повреждения ПК представляют собой актуальную проблему. Так, даже в мирное время такие ранения сопровождаются осложнениями в 3,6–27,7% случаев, летальность достигает 38,4%, а при сочетанной травме — 50%, что требует дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения данного вида ранений прямой кишки [2].

В зависимости от локализации повреждения прямой кишки, в научной литературе их разделяют на внутрибрюшинные и внебрюшинные повреждения

[3,4]. Хирургическая тактика лечения внебрюшинных повреждений прямой кишки является наиболее обсуждаемой.

Повреждения ПК следует подозревать, при всех повреждениях малого таза, области промежности и ягодичной области. Диагностика повреждений ПК основана на жалобах пострадавшего, выяснении обстоятельств травмы, физикальном обследовании и использовании инструментальных методов. При пальцевом исследовании прямой кишки в 80–95% случаев удается заподозрить ее повреждения [5]. Эффективность обследования повышается, если осмотр проводится с помощью ректальных зеркал под внутривенной седацией. Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет определить наличие свободного газа, проследить траекторию полета ранящего агента, обнаружить инородные тела и повреждения костных структур. При невозможности проследить ход раневого канала выполняется вульнерография или контрастная проктография. Золотым стандартом диагностики повреждения ПК считается сочетание эндоскопических методов исследования и КТ брюшной полости и малого таза. Компьютерная томография является достаточно чувствительным методом, но плохо определяет точное местоположение повреждения прямой кишки. Эндоскопические методы позволяют определить количество ранений, размер дефекта и локализацию повреждения [1].

При повреждениях внутрибрюшинного отдела ПК хирургическая тактика зависит от характера повреждения. Ушивание дефектов стенки производят только при наличии небольших ранений (до 2 см) с давностью получения травмы не более 3 часов при отсутствии признаков перитонита. Обязательным условием завершения операции является формирование отключающей двустольной сигмостомы и дренирование брюшной полости. При множественных повреждениях ПК или обширных дефектах ее стенки показано выполнение обструктивной резекции с ушиванием культи ПК [5,6].

По данным литературы, до первой мировой войны лечение внебрюшинных повреждений прямой кишки в военное время обычно было неоперативным, а летальность составляла порядка 90%. Во время первой мировой войны были введены наружное дренирование и санация ран промежности и прямой кишки, а также выборочное наложение отводящей колостомы при самых тяжелых травмах, в результате чего летальность снизилась примерно до 70%. Во время второй мировой войны частота летальных исходов снизилась до 36% благодаря выведению отводящей стомы при всех повреждениях прямой кишки и проведению дренирования пресакрального пространства. Во время войны во Вьетнаме к выведению

проксимальной стомы и пресакральному дренированию были добавлены ликвидация дефекта стенки кишки, при его наличии, а также проведение дистального промывания прямой кишки. При таком подходе летальность составляла не более 17% [7]. Однако такое улучшение результатов обусловлено не только изменением тактики лечения, но и прогрессивным развитием медицины, в частности, совершенствованием реанимационно-анестезиологического пособия, антибиотикотерапии, инфузионно-трансфузионной терапии, а также модернизацией эвакуационных мероприятий, что приводило к раннему оказанию хирургической помощи.

С тех пор тактика лечения боевых повреждений внебрюшинной части прямой кишки не изменялась и включает в себя четыре основных этапа:

1. Выведение отводящей стомы;
2. Дистальное промывание прямой кишки;
3. Восстановление стенки прямой кишки при её повреждении;
4. Дренирование пресакрального пространства [7].

Существует ряд научных статей, в которых при травмах внебрюшинной части прямой кишки в мирное время хирурги отходили от этой четырёхкомпонентной тактики лечения. Ряд авторов утверждает, что пресакральное дренирование и ирригация дистальных отделов прямой кишки не являются обязательными компонентами в лечении таких повреждений и существенно не влияют на результаты лечения, а в ряде случаев увеличивают риск инфекционных и абдоминальных осложнений [1,3]. Некоторые авторы полагают, что в определённых ситуациях возможно проведение лечения таких пациентов без устранения дефекта прямой кишки или делать это с помощью трансанального доступа [1]. Однако подавляющее большинство авторов настаивает на необходимости выведения проксимальной стомы всем пациентам с повреждением внебрюшинной части прямой кишки [1,4].

Стоит отметить, что, как замечают сами авторы многих исследований по поводу гражданской травмы внебрюшинной части прямой кишки, их выводы нельзя проецировать на тактику лечения боевых повреждений прямой кишки. Травмы в мирное время наносятся агентами с низкой передачей кинетической энергии, а сами повреждения не настолько массивны, что существенно отличает их от ранений в военное время. Боевые ранения обладают определёнными особенностями, которые отличают их от гражданских травм. Это наличие трёх зон повреждения: раневой канал, зона первичного некроза, зона вторичного некроза (молекулярного сотрясения); наличие обширного загрязнения раны землёй и повреждающими агентами; наличие обширных некротических

изменений; наличие ожогов повреждённых тканей; как правило, наличие тяжёлых сопутствующих и комбинированных повреждений. Эти особенности определяют необходимость особой тактики хирургического лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить алгоритм и результаты хирургического лечения боевых ранений прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на ретроспективном анализе результатов хирургического лечения 31 раненого с огнестрельными повреждениями прямой кишки, находившихся на стационарном лечении в Главном военном клиническом госпитале имени Н.Н. Бурденко. По степени тяжести повреждений 23 (74%) раненых получили тяжёлые повреждения, 8 (26%) раненых получили крайне тяжёлые повреждения. Степень тяжести повреждения оценивалась с помощью шкалы ВПХ-ОР (военно-полевая хирургия для огнестрельных ранений). Эта шкала ориентирована на определение окончательного исхода травмы и позволяет предсказать не только вероятность летального исхода, в отличие от большинства отечественных и зарубежных методик, но и вероятность постоянной инвалидизации (изменения категории годности к военной службе), а также ориентировочную длительность утраты бое- или трудоспособности. Тяжесть повреждения оценивают путём присвоения каждому конкретному повреждению соответствующего балла тяжести. При этом каждый балл шкалы является преобразованным суммарным индексом тяжести, полученным в результате сложения произведений значений уровней летальности, постоянной инвалидизации и длительности утраты боеспособности на их коэффициенты вклада в окончательный исход ранения или травмы. При оценке тяжести множественных, сочетанных и/или комбинированных травм производится определение тяжести каждого повреждения с последующим суммированием баллов. Такой подход возможен благодаря математической обоснованности этих шкал [11].

По локализации: 16 (52%) пострадавших получили ранения верхнеампулярного отдела прямой кишки; 4 (13%) — ранения среднеампулярного отдела прямой кишки; 11 (35%) — ранения нижнеампулярного отдела прямой кишки.

Диагностика выполнялась с помощью КТ, УЗИ и эндоскопических методов. При выполнении эндоскопического осмотра прямой кишки определялись:

Таблица 1. Тяжесть анатомических повреждений
Table 1. Severity of anatomical injuries

Показатели	Проникающие ранения живота и таза с повреждениями прямой кишки, n = 31
Баллы ВПХ-ОР: Легкие повреждения (0,05–0,4)	0
Повреждения средней тяжести (0,5–0,9)	0
Тяжелые повреждения (1–12)	23 (74%)
Крайне тяжелые повреждения (≥ 13)	8 (26%)

количество, размеры и локализация дефектов стенки кишки, наличие инородных тел и источника кровотечения. При КТ и УЗИ мягких тканей оценивалось состояние параректальной клетчатки, размеры полостей затеков и раневого канала.

При лечении внебрюшинных ранений ПК нами использовалась оригинальная методика VAC. Эндолюминальная VAC-терапия проводилась с помощью систем, установленных трансанально. Локально создаваемое разряжение передается на рану через специальную полипропиленовую пористую губчатую систему. Отрицательное давление в ране позволяет эффективно удалять раневой секрет, устранять отек тканей и способствует притоку крови. Улучшение микроциркуляции способствует формированию грануляций и заживлению раны. При выставлении показаний к проведению VAC-терапии данное вмешательство проводилось в условиях операционной под внутривенной седацией.

Под эндоскопическим контролем за зону дефекта стенки кишки (при наличии двух дефектов — за зону проксимального повреждения) проводилась шинирующая трубка диаметром 20 мм. После этого эндоскоп извлекался. Для каждого конкретного случая изготавливалась система VAC, которая состояла из сформированной полипропиленовой губки, фиксированной к проксимальному краю силиконового зонда диаметром 18–22 Fr. Далее систему для VAC проводили через

Локализация повреждения

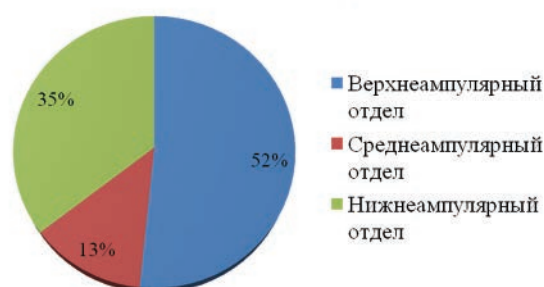


Диаграмма 1. Локализация повреждения
Figure 1. Localization of damage

Таблица 2. Виды хирургических вмешательств на разных этапах
Table 2. Types of surgical interventions at different stages

Квалифицированная хирургическая помощь		Специализированная хирургическая помощь			
1 этап		2 этап		3 этап	
Ушивание	5	Ушивание	1	Без ушивания + петл. сигмостома	4
Без ушивания + сигмостома	11	Без ушивания + сигмостома	3	Ушивание	1
Резекция + сигмостома	6	Резекция + стома	2	Резекция	1
Дренирование	6	Дренирование	2	Экстирпация + стома	3
				Резекция + стома	2
				Дренирование	5
				Использование VAC-систем (эндолюминально или на мягкие ткани) отдельно или в сочетании с одним из видов хирургического лечения	16
Всего	28		8		32

внутренний просвет шинирующей трубки в просвет кишки. Правильное расположение вакуумной системы контролировали визуально и при необходимости выполняли ее коррекцию. Выведенную через анальный канал трубку фиксировали, подсоединяли к ней вакуумный аспиратор в режиме разрежения 90–120 мм рт.ст. Замена VAC-системы проводилась через 3–6 суток. В процессе проведения лечения следили за уровнем разрежения и количеством отделяемого по VAC-системе и дренажам, установленным в параректальной клетчатке.

Методика эндолюминальной VAC-терапии использовалась в лечении 12 пациентов с изолированными и сочетанными ранениями внебрюшинного отдела прямой кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего был пролечен 31 пострадавший с огнестрельными ранениями прямой кишки. Медиана возраста пострадавших составила 30 (28;33) лет. Из них 27 (87,1%) было выписано в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание, а у 4 (12,9%) пострадавших зарегистрирован летальный исход. Стоит отметить, что у всех 4 пострадавших с летальным исходом на 1 этапе оказания медицинской помощи не было выявлено повреждений прямой кишки. У всех четырех умерших развился сепсис, при этом у двух из них сепсис развился на фоне некротического фасциита, а у одного — на фоне перитонита.

Хирургическая помощь, которая включала в себя все четыре основных компонента: формирование проксимальной стомы, ирригация прямой кишки (механическое очищение прямой кишки до чистой воды), ушивание повреждения со стороны промежности при показаниях, дренирование или тампонирующее пресакральное пространство была оказана 20 (64,5%) раненым из 31.

На 1 и 2 этапах медицинской помощи проводилось хирургическое (ушивание дефекта кишки, сигмостомия, сигмостомия + резекция поврежденного участка кишки) или консервативное лечение. У 9 раненых на 1 этапе и еще у 1 раненого на 2 этапе повреждения прямой кишки диагностированы не были. На 3 этапе медицинской помощи проводилось хирургическое лечение (сигмостомия, резекция прямой кишки, экстирпация прямой кишки, резекция прямой кишки + сигмостомия), которое сочеталось с ирригацией прямой кишки и дренированием или тампонирующим пресакральным пространством, а также лечение с помощью эндолюминальной VAC терапии в сочетании с хирургическим лечением.

С помощью эндолюминальной VAC-терапии было проведено лечение 12 раненым. Стоит отметить, что во всех случаях была сформирована проксимальная стома. Пострадавшие поступали в госпиталь на 2–4 сутки после оказания квалифицированной медицинской помощи. У 7 пациентов был выявлен 1 дефект стенки кишки, у 5 больных — 2 и более, при этом размер дефектов варьировал от 7 мм до полуциркулярного. Признаки кровотечения из места повреждения имели место в одном случае (выполнен эндоскопический гемостаз). В зависимости от степени повреждения стенки ПК для полного закрытия раневого дефекта потребовалось проведение от 1 до 6 сеансов VAC с интервалом от 3 до 6 дней. После одного сеанса VAC полное закрытие дефектов стенки кишки удалось достигнуть у 4 пациентов, после двух сеансов — у 4 больных, 3 пациентам потребовалось 4, 5 и 6 сеансов VAC, соответственно. Сроки проведения эндолюминальной VAC-терапии зависели от количества и размера дефектов стенки прямой кишки, наличия затеков в параректальную клетчатку, времени от момента получения травмы до начала лечения и имеющих сочетанных повреждений. В 11 из 12 случаев лечение с использованием данной методики было успешным и привело к полному заживлению ранений

стенки прямой кишки. В одном случае добиться положительного результата лечения не удалось, что обусловлено наличием тяжелых гнойно-септических осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для диагностики ранений внебрюшинного отдела прямой кишки на этапах эвакуации крайне редко используется эндоскопическое исследование или осмотр в зеркалах. В результате у 10 (32,3%) из 31 пострадавшего ранение прямой кишки выявлено только в центральном ВМУ. В 3 (30%) случаях недиагностированных повреждений прямой кишки из 10, поступивших в центральное ВМУ, наступил летальный исход.

На сегодняшний день четырехкомпонентное лечение ранений внебрюшинной части прямой кишки является наиболее оптимальной хирургической тактикой и приводит к хорошим результатам лечения.

Формирование проксимальной стомы является важнейшим этапом хирургического лечения, которое способствовало ускорению заживления ран и снижению риска инфекционных осложнений. Это обусловлено прекращением поступления кишечного содержимого в область раны и в параректальную клетчатку. В зависимости от ситуации выводилась как концевая, так и петлевая колостома. Концевую колостому формировали, как правило, после обструктивной резекции по Гартману или после экстирпации прямой кишки, которые применялись при обширных повреждениях стенки кишки и явлениях перитонита. В остальных случаях формировали петлевую колостому. При первом этапе оказания хирургической помощи стомы сформированы у 17 пострадавших. В последующем на этапе специализированной помощи 30 пострадавшим были сформированы отключающие стомы с целью предупреждения развития гнойно-септических осложнений.

Трансанальное ушивание дефекта внебрюшинной части прямой кишки выполнено при повреждениях более четверти окружности кишки на уровне нижеампулярного отдела. При массивных разрушениях проксимальных отделов прямой кишки выполнена обструктивная резекция. При массивном разрушении прямой кишки, повреждениях сфинктерного аппарата, флегмонах тазовой клетчатки и промежности выполняли экстирпацию прямой кишки.

Ирригация прямой кишки проводилась с целью устранения остатков кала в зоне ранения, которая была причиной серьезных гнойно-септических осложнений. Это особенно важно при наличии некротизированных и диваскуляризованных мягких тканей



Рисунок 1. Огнестрельное проникающее ранение прямой кишки. Осмотр при поступлении на 6 сутки после ранения. На 11 см от ануса обширный полный дефект стенки средне-ампулярного отдела прямой кишки, размер дефекта не менее 28 мм. В просвете дефекта — открытая раневая полость диаметром до 10 см

Figure 1. Gunshot penetrating wounds of the rectum. Examination at admission on the 6th day after injury. At 11 cm from the anus, there is a large complete defect in the wall of the middle ampullary rectum, the defect size is at least 28 mm. There is an open wound cavity with a diameter of up to 10 cm in the lumen of the defect



Рисунок 2. Минно-взрывное ранение. Осколочное ранение таза с размозжением мягких тканей ягодичных областей с полным отрывом средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки с сохранением анального сфинктера

Figure 2. Mine explosion injury. Splinter wound of the pelvis with crushing of the soft tissues of the gluteal regions with complete separation of the middle and lower ampullary rectum with preservation of the anal sphincter

промежности, что является субстратом для развития инфекционных осложнений. Причиной летального исхода послужили гнойно-септические осложнения, что подчеркивает актуальность санации просвета поврежденной кишки.

При установке дренажей вслепую через промежность у 6 из 8 пациентов не удалось добиться адекватного дренирования параректальной клетчатки в области раны прямой кишки. Это обусловлено тем, что установленные вслепую дренажи не достигали зоны повреждения. Полноценная хирургическая обработка раневого канала с широким доступом

в параректальную клетчатку создает условия для эффективного дренирования зоны ранения стенки кишки. Так же выполнение ревизии и дренирования клетчатки через разрез между анальным сфинктером и копчиком позволяли адекватно санировать полость. В случае наличия дефектов стенки прямой кишки эндолуминальная VAC- терапия позволяет дренировать параректальную клетчатку, что способствует восстановлению целостности стенки кишки.

На передовых этапах из 31 пострадавшего стомированы 17 (54,8%) пациентов, из них у 6 выполнена обструктивная резекция прямой кишки, еще у 5 выполнены попытки ушивания дефектов стенки при лапаротомии. Лишь одному пострадавшему ранение стенки ушивалось трансанально, так же выполнено дистальное вымывание прямой кишки. Параректальное дренирование выполнено у 6 пострадавших. Таким образом, лишь 1 пациент получил 4-х компонентное лечение. Чаще всего пренебрегали дистальным вымыванием.

На этапе центрального ВМУ повторно оперировано 30 (96,8%) из 31 пострадавших. Лишь у 1 пациента шов дефекта внебрюшинного отдела прямой кишки из лапаротомного доступа оказался состоятельным и не потребовал наложения стомы. Несостоятельность культи прямой кишки, осложненная абсцессом пресакрального пространства, развилась у 4 из 11 пострадавших с обструктивными резекциями, выполненными на различных этапах эвакуации. На этапе специализированной помощи основным показанием к оперативным вмешательствам являлось развитие перитонита, по поводу чего выполнялось ушивание дефекта стенки кишки, формирование стомы, обструктивная резекция, дренирование.

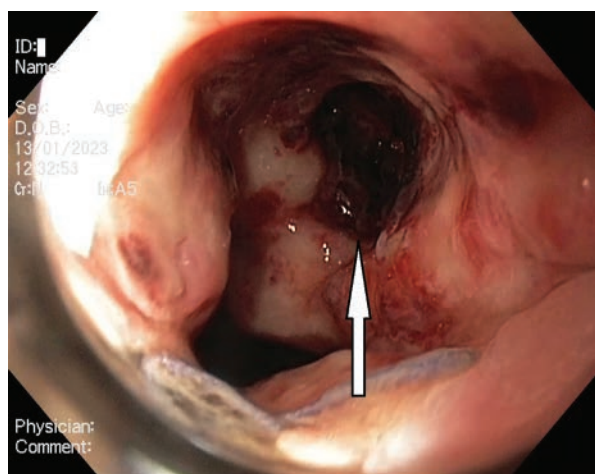


Рисунок 3. Эндоскопическая картина. Ранение нижнеампулярной части прямой кишки. Дефект передней стенки 20 мм

Figure 3. Endoscopic picture. Injury to the lower ampullary part of the rectum. The defect of the front wall is 20 mm

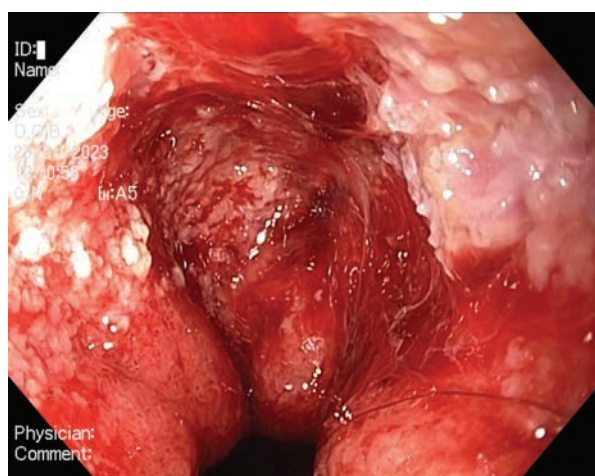


Рисунок 4. Эндоскопическая картина. Ранение нижнеампулярной части прямой кишки. Дефект передней стенки 20 мм. Полное закрытие дефекта после второго сеанса VAC-терапии

Figure 4. Endoscopic picture. Injury to the lower ampullary part of the rectum. The defect of the front wall is 20 mm. Complete closure of the defect after the second session of VAC therapy

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного клинического исследования можно сделать вывод, что внебрюшинные ранения прямой кишки представляют собой серьезную проблему. Они сложны в диагностике на ранних этапах, имеют тяжелое течение и часто становятся причиной гнойно-септических осложнений. В случае ранений в области таза целесообразно активно исключать повреждения прямой кишки, в частности с использованием эндоскопических методов, ректоскопии или осмотра в зеркалах, рентген-контрастного исследования прямой кишки.

Отказ от формирования стомы и ирригации просвета кишки сопряжен с более высокой частотой развития тяжелых инфекционных осложнений и летальных исходов.

Обструктивная внутрибрюшная резекция при внебрюшинных ранениях не имела преимуществ, в сравнении с двустольной стомией и санацией просвета раненой кишки.

Эндолюминальная VAC-терапия, в сочетании с формированием стомы, способна эффективно дренировать зону ранения, отводить экссудат из параректальной клетчатки, создать оптимальные условия для заживления дефекта стенки, является органосохраняющим и малотравматичным методом, применима в случаях сочетания ранения прямой кишки с повреждениями таза, конечностей, при сочетанных ранениях.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Песикин И.Н., Переходов С.Н., Онницев И.Е.*

Сбор и обработка материалов: *Песикин И.Н., Артемкин Э.Н., Соколов А.А., Харитонов Л.С., Мытников А.Д., Кельзин А.И.*

Статистическая обработка: *Мытников А.Д., Кельзин А.И., Козлов Н.С., Кузьминов А.Д.*

Написание текста: *Песикин И.Н., Переходов С.Н., Онницев И.Е., Харитонов Л.С., Кузьминов А.Д.*

Редактирование: *Песикин И.Н., Онницев И.Е.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Igor N. Pesikin, Sergey N. Perekhodov, Igor E. Onnitsev*

Collection and processing of the material: *Igor N. Pesikin, Eduard N. Artemkin, Aleksey A. Sokolov, Ludmila S. Kharitonova, Aleksey D. Mytnikov, Aleksey I. Kelzin*

Statistical processing: *Aleksey D. Mytnikov, Aleksey I. Kelzin, Nikolay S. Kozlov, Aleksey D. Kuzminov*

Writing of the text: *Igor N. Pesikin, Sergey N. Perekhodov, Igor E. Onnitsev, Ludmila S. Kharitonova, Aleksey D. Kuzminov*

Editing: *Igor N. Pesikin, Igor E. Onnitsev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Песикин Игорь Николаевич — к.м.н., начальник отделения неотложной хирургии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; ORCID 0009-0008-4687-9504

Переходов Сергей Николаевич — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; ORCID 0000-0001-7166-0290

Онницев Игорь Евгеньевич — д.м.н., главный хирург; ORCID 0000-0002-3858-2371

Артемкин Эдуард Николаевич — к.м.н., заведующий эндоскопического отделения; ORCID 0000-0002-4843-2000

Соколов Алексей Анатольевич — д.м.н., профессор, врач-эндоскопист; ORCID 0000-0003-4139-9954

Харитонов Людмила Сергеевна — заведующий эндоскопическим кабинетом; ORCID 0000-0003-0705-0812

Мытников Алексей Дмитриевич — старший ординатор отделения неотложной хирургии; ORCID 0009-0008-7266-6625

Козлов Николай Сергеевич — к.м.н., доцент кафедры госпитальной и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; ORCID 0000-0002-0873-1380

Кельзин Алексей Иванович — ординатор отделения неотложной хирургии; ORCID 0000-0001-8645-2099

Кузьминов Алексей Дмитриевич — аспирант кафедры госпитальной и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; ORCID 0009-0000-9040-4022

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Igor N. Pesikin — 0009-0008-4687-9504

Sergey N. Perekhodov — 0000-0001-7166-0290

Igor E. Onnitsev — 0000-0002-3858-2371

Eduard N. Artemkin — 0000-0002-4843-2000

Aleksey A. Sokolov — 0000-0003-4139-9954

Ludmila S. Kharitonova — 0000-0003-0705-0812

Aleksey D. Mytnikov — 0009-0008-7266-6625

Nikolay S. Kozlov — 0000-0002-0873-1380

Aleksey I. Kelzin — 0000-0001-8645-2099

Aleksey D. Kuzminov — 0009-0000-9040-4022

ЛИТЕРАТУРА

- Emigh B, Inaba K, Schellenberg M. Contemporary diagnosis and management of traumatic rectal injuries». *Surgery in practice and science*. 2021; v.8, Article 100024
- Шугаев А.И., Ерестов А.М., Дворонкин Д.В. Травма прямой кишки в мирное время (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013; Сер. 11. Вып. 1, pp. 127–133
- Carlos V.R. Brown, MD, Pedro G. Contemporary management of traumatic rectal injuries at Level I trauma centers: The results of an

- American Association for the Surgery of Trauma multi-institutional study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2018;84(2):225–233.
- Osterberg EC, Veith J, Carlos VR. Contaminant bladder and rectal injuries: results from the American Association for the surgery of trauma (AAST) multi-center rectal injury study group. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019;88(2):286–291.
- Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; II, 832 с.
- Lunevicius R, Schulte K-M. Analytical review of 664 cases of pen-

etrating buttock trauma. *World Journal of Emergency surgery*. 2011;6(33):2–11.

7. Brogden TG, Garner JP. Anorectal injury in pelvic blast. *Journal of the royal army medical corps*. 2013;159 Suppl 1:26–31

8. Крюков Е.В., Соколов А.А., Артемкин Э.Н., и соавт. Усовершенствованная методика эндоскопической локальной вакуумной терапии при несостоятельности пищеводно-желудочно-кишечных анастомозов. *Хирург*. 2018;(11–12):41–50.

9. Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия: национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2023; pp. 974–975.

10. Жианну К., Балдан М., Молде А. Военно-полевая хирургия. ММКК. 2013; II:519–521.

11. Гуманенко Е.К., Самохина И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2011; 672 с.

REFERENCES

1. Emigh B, Inaba K, Schellenberg M. Contemporary diagnosis and management of traumatic rectal injuries». *Surgery in practice and science*. 2021; v.8, Article 100024

2. Shugaev A.I., Berestov A.M., Dvoryankin D.V. Injury of the rectum in peacetime (literature review). *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2013; Ser. 11. Issue 1, pp. 127–133. (in Russ.).

3. Carlos V.R. Brown, MD, Pedro G. Contemporary management of traumatic rectal injuries at Level I trauma centers: The results of an American Association for the Surgery of Trauma multi-institutional study. *Journal of Trauma and Acute Care Surger*. 2018;84(2):225–233.

4. Osterberg EC, Veith J, Carlos VR. Contaminant bladder and rectal injuries: results from the America Association for the surgery of trauma (AAST) multi-center rectal injury study group. *Journal of Trauma and Acute Care Surger*. 2019;88(2):286–291.

5. Saveliy V.S., Kiriyeenko A.I. Clinical surgery: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2009; II, 832 p. (in Russ.).

6. Lunevicius R, Schulte K-M. Analytical review of 664 cases of penetrating buttock trauma. *World Journal of Emergency surgery*. 2011;6(33):2–11.

7. Brogden TG, Garner JP. Anorectal injury in pelvic blast. *Journal of the royal army medical corps*. 2013;159 Suppl 1:26–31

8. Kryukov E.V., Sokolov A.A., Artemkin E.N., et al. An improved technique of endoscopic local vacuum therapy in case of failure of esophageal-gastrointestinal anastomoses. *Surgeon*. 2018;(11–12):41–50. (in Russ.).

9. Samokhvalov I.M. Military field surgery: national guidelines. GEOTAR Media. 2023; pp. 974–975. (in Russ.).

10. Gianu K., Baldan M., Molde A. Military field surgery. *The ICRC*. 2013; II:519–521. (in Russ.).

11. Gumanenko E.K., Samokhina I.M. Military field surgery of local wars and armed conflicts: a guide. GEOTAR Media. 2011; 672 p. (in Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-50-58>



Интракорпоральный изоперистальтический линейный колоректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз: концепция создания и первые результаты

Сажин А.В.^{1,2}, Ермаков И.В.^{1,2}, Ивахов Г.Б.^{1,2}, Лебедев И.С.^{1,2}, Далгатов К.Д.^{1,2}, Полторацкий М.В.¹, Шихин И.С.², Тимошенко Н.А.¹

¹ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

²ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗ города Москвы» (ул. Сосенский стан, д. 8, г. Москва, 108814, Россия)

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: аппаратный циркулярный анастомоз долгие годы остается вариантом выбора при лапароскопической передней резекции прямой кишки, хотя частота несостоятельности и стриктур составляют 11,2% и 13,0%, соответственно. Техника формирования данного анастомоза сопряжена с техническими особенностями фиксации упорного устройства циркулярного сшивающего аппарата, что в большинстве случаев требует экстракорпорального этапа операции. Последний увеличивает продолжительность операции и уменьшает преимущества лапароскопического доступа, в том числе делает нецелесообразным удаление препарата через естественные отверстия (Natural Orifice Specimen Extraction, NOSE).

ЦЕЛЬ: описать опыт применения нового интракорпорального линейного колоректального анастомоза по методике «overlap» при лапароскопической передней резекции прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в статье представлены результаты применения нового линейного «overlap» анастомоза у пациентов, перенесших лапароскопическую переднюю резекцию прямой кишки в период с октября 2023 г. по февраль 2024 г. Результаты оценивались по продолжительности операции, частоте и тяжести послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo, частоте конверсий, длительности госпитализации, оценке качества жизни (опросник SF-36) через 30 дней после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ: интракорпоральный линейный «overlap» анастомоз сформирован у 10 пациентов (5 женщин и 5 мужчин), средний возраст которых составил $62,0 \pm 9,03$ лет, а среднее значение ИМТ составило $27,5 \pm 7,2$ кг/м². Интраоперационных осложнений не отмечено. У 1 пациента имела место серома послеоперационной раны (Clavien–I). Первое отхождение кала наблюдалось на 1 (0–3) сутки. Среднее послеоперационное пребывание в стационаре составило $5,7 \pm 1,89$ койко-дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: первые результаты демонстрируют простоту и безопасность интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap». Требуется проведение дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, интракорпоральный анастомоз, линейный колоректальный «overlap» анастомоз, лапароскопическая передняя резекция

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сажин А.В., Ермаков И.В., Ивахов Г.Б., Лебедев И.С., Далгатов К.Д., Полторацкий М.В., Шихин И.С., Тимошенко Н.А. Интракорпоральный изоперистальтический линейный колоректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз: концепция создания и первые результаты. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 50–58. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-50-58>

Intracorporeal isoperistaltic linear colorectal “side-to-side” (overlap) anastomosis: invention concept and primary results

Alexander V. Sazhin^{1,2}, Igor V. Ermakov^{1,2}, Georgy B. Ivakhov^{1,2}, Igor S. Lebedev^{1,2}, Kamil D. Dalgatov^{1,2}, Mikhail V. Poltoratsky¹, Ivan S. Shikhin², Nikita A. Timoshenko¹

¹Pirogov Russian national research medical university (Ostrovitianova st., 1, Moscow, 117513, Russia)

²State Budgetary Institution of healthcare of the city of Moscow «Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Department of Healthcare of the City of Moscow» (Moscow, 108814, Russia)

ABSTRACT

AIM: to present the primary experience of performing intracorporeal linear colorectal anastomosis using the “overlap” technique in laparoscopic anterior rectal resection.

MATERIALS AND METHODS: the study presents the outcomes of intracorporeal linear “overlap” anastomosis in patients who underwent laparoscopic anterior rectal resection between October 2023 and February 2024. The results were evaluated based on various parameters including operation time, the postoperative morbidity rate (by Clavien-Dindo scale), conversion rates, hospital stay, quality of life by SF-36 questionnaire 30 days after surgery.

RESULTS: the linear “overlap” anastomosis was done in 10 patients (5 females), aged 62.0 ± 9.03 years and BMI of 27.5 ± 7.2 kg/m². No intraoperative complications occurred. One patient developed a seroma at the incision site (Clavien-Dindo I). The first bowel movement was at 1 (0–3) days after surgery. The post-op hospital stay was 5.7 ± 1.9 days.

CONCLUSION: primary results demonstrate the simplicity and safety of intracorporeal linear “overlap” anastomosis technique. The further advanced study is justified.

KEYWORDS: colorectal cancer, intracorporeal anastomosis, linear colorectal “overlap” anastomosis, laparoscopic anterior resection

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Sazhin A.V., Ermakov I.V., Ivakhov G.B., Lebedev I.S., Dalgatov K.D., Poltoratsky M.V., Shikhin I.S., Timoshenko N.A. Intracorporeal isoperistaltic linear colorectal “side-to-side” (overlap) anastomosis: invention concept and primary results. *Koloproktologia*. 2024;23(3):50–58. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-50-58>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Ермаков И.В., ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия; e-mail: iermakov0588@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ermakov I.V., Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianova Str. 1, Moscow, 117513, Russia; e-mail: iermakov0588@gmail.com

Дата поступления — 09.04.2024

Received — 09.04.2024

После доработки — 26.06.2024

Revised — 26.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире сохраняется тенденция к росту заболеваемости колоректальным раком (КРР) [1]. Хирургическое лечение является основным методом радикального лечения КРР [2]. Лапароскопический доступ рассматривается как альтернатива открытой операции, имеющий преимущества в виде уменьшения операционной травмы, быстрого восстановления функций желудочно-кишечного тракта, ранней активизации и ранней выписки пациента из стационара со схожими онкологическими результатами [3–5]. Двустеплерная методика (double-stapling technique, DST) является наиболее распространенной при формировании аппаратного циркулярного колоректального анастомоза. Частота несостоятельности и развития стриктуры анастомоза после передней резекции прямой кишки с применением методики DST составляет, по данным литературы, 11,2% и 13%, соответственно [6,7]. Основными причинами развития данных осложнений считаются неадекватное кровоснабжение и натяжение зоны анастомоза [8,9]. Способ формирования анастомоза также влияет на его прочность и сегодня рассматривается как один из факторов риска несостоятельности [7,10–11]. При формировании циркулярного аппаратного анастомоза в половине случаев несостоятельность анастомоза развивалась по линии циркулярного шва в зоне перекрытия скоб циркулярного и линейного степлеров [10], а также в месте формирования так

называемых «собачьих ушей» — «dog-ears» [7]. В основном исследования направлены на поиск новых способов профилактики несостоятельности и дополнительных методов укрепления зоны циркулярного аппаратного шва, позволяющих избежать несостоятельности анастомоза при передней резекции прямой кишки [7,12,13]. На этом фоне поиск новых и альтернативных аппаратному циркулярному анастомозу методов формирования колоректального анастомоза сохраняет свою актуальность. Так, например, техника формирования интракорпорального анастомоза с помощью линейных сшивающих аппаратов (delta-shaped anastomosis) была предложена в 2002 году [14]. Позже, в 2010 году, Inaba K. предложил «overlap» метод формирования эзофагоэнтероанастомоза [15]. Объединив эти два варианта интракорпорального анастомоза, Zhou H.T. в 2017 г. выполнил полностью лапароскопическую резекцию толстой кишки [16].

В проанализированной отечественной и мировой литературе отсутствуют данные о применении линейного «overlap» анастомоза при передних резекциях прямой кишки.

ЦЕЛЬ

Цель данной работы описать опыт применения нового интракорпорального линейного колоректального «overlap» анастомоза при лапароскопической передней резекции прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой анализ серии операций, выполненных в период с октября 2023 г. по февраль 2024 г. в ММКЦ «Коммунарка», являющимся базой кафедры факультетской хирургии №1 РНИМУ им Н.И. Пирогова. Исследование не противоречит действующим рекомендациям по лечению KPP [2]. Критериями включения в исследование являлись возраст 18–80 лет, подписанное информированное добровольное согласие, ASA I-II, ECOG 0-1, клиническая стадия cT1-T4, гистологически подтвержденная аденокарцинома дистальной трети сигмовидной кишки, ректосигмоидного отдела ободочной кишки или верхнеампулярного отдела прямой кишки. Пациенты, которым в итоге анастомоз был сформирован с помощью циркулярного сшивающего аппарата, в рамках исследования не рассматривались. Безопасность предложенного нового метода формирования анастомоза оценивалась по частоте и тяжести осложнений в послеоперационном периоде (до 30 дней после операции) с использованием классификации Clavien–Dindo [17] и длительности госпитализации. Сложность формирования анастомоза оценивалась по частоте технических конверсий, продолжительности операции и объему интраоперационной кровопотери. Оценка функциональных результатов проводилась путем анкетирования пациентов через 30 дней после операции с использованием опросника SF-36.

Статистическая обработка выполнена с использованием коммерческого пакета программного обеспечения Jamovi версии 2.3.28 для MacOS. Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений для количественных нормально распределенных переменных ($M \pm SD$); в виде медианы, максимального и минимального значений — Me (Min–Max) при распределении, отличном от нормального, а также в виде абсолютных значений для категориальных данных. Анализ на нормальное распределение проведен с помощью теста Шапиро–Уилка.

Техника операции. За 30 минут до операции проводится антибиотикопрофилактика. Пациент находится на операционном столе в литотомическом положении. Используется стандартная для лапароскопической передней резекции прямой кишки расстановка троакаров: 10 мм порт в надпупочной области для 30° оптики, 12 мм порт в правой подвздошной области для диссекции, клипирования и заведения сшивающего аппарата, два порта 5 мм в правом верхнем и левом нижнем квадрантах живота, дополнительный 5 мм порт в левой подвздошной области для тракции и манипуляций в тазу. Операционный

стол в положении Тренделенбурга с наклоном направо, тонкую кишку и большой сальник отводят краниально. После визуализации всех анатомических ориентиров выполняется тракция сигмовидной кишки за брыжейку в направлении передней брюшной стенки. Медиа-латеральным доступом выделяется нижняя брыжеечная артерия (НБА) и вена (НБВ). Далее выполняется лимфаденэктомия из области основания НБА с высокой перевязкой НБА и НБВ. Придерживаясь принципов CME (complete mesocolic excision) и под визуальным контролем фасции Толдта и левого мочеточника с сохранением гипогастральных нервов и тазового парасимпатического сплетения, выполняется мобилизация нисходящей, сигмовидной кишки, а затем и верхнеампулярного отдела прямой кишки. Мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки выполняется в случае риска натяжения предполагаемого анастомоза. Предварительно выделяется лимфоваскулярная ножка, проксимальная и дистальная границы резекции. Дистальная граница резекции, согласно клиническим рекомендациям, составляет не менее 10,0 см для рака сигмовидной кишки и не менее 5 см — при локализации рака в ректосигмоидном отделе или в верхнеампулярном отделе прямой кишки [2]. Проксимальная граница резекции намечается с учетом линии демаркации после пересечения краевой артерии и составляет не менее 10,0 см (Рис. 1). После предварительного выделения стенки кишки из клетчатки по границам резекции, кишка пересекается линейным сшивающе-режущим аппаратом (длина кассеты 60 мм с высотой скрепки 3,5 мм) (Рис. 2А). Препарат (кишка с опухолью на лимфоваскулярной ножке) помещается в контейнер. Культи прямой кишки санируется раствором повидон-йода через анус. С помощью ультразвукового скальпеля задняя полуокружность культи прямой кишки освобождается от мезоректальной клетчатки с целью создания площадки для упорной бранши линейного сшивающего аппарата при формировании межкишечного анастомоза. Далее с помощью ультразвукового скальпеля на 5 см проксимальнее линии степлерного шва на противобрыжеечном крае низводимой кишки выполняется колотомия для введения рабочей бранши сшивающего аппарата (Рис. 2В). В центре линии степлерного шва дистальной культи перпендикулярно последней вскрывается просвет прямой кишки (Рис. 2С) и через сформированные отверстия заводятся бранши эндоскопического линейного степлера (длина кассеты 45 мм с высотой закрытия скрепки 3,5 мм) так, чтобы линия степлерного шва располагалась по задней стенке прямой кишки, упорной браншей аппарата вверх (Рис. 3А–С, Рис. 4В). После чего формируется интракорпоральный линейный



Рисунок 1. Схематичное изображение границ резекции
Figure 1. Schematic depiction of resection margins

изоперистальтический колоректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз (Рис. 4А). Технологическое отверстие ушивается в поперечном направлении однорядным непрерывным швом монофиламентной длительно рассасывающейся нитью 3-0 или 4-0 (Рис. 4С). Дополнительное укрепление вторым рядом швов допускается. Обязательно выполняется оценка герметичности сформированного анастомоза с помощью теста с красителем (р-р повидон-йода) или воздухом (bubble-test), выполненного через анус. Препарат удаляется через поперечную минилапаротомию по Пфанненштилю или через поперечный трансректальный доступ. У женщин извлечение препарата возможно через кольпотомию, выполненную

с помощью ультразвукового скальпеля с последующим трансвагинальным доступом с обязательным использованием раневого протектора. Дефект задней стенки влагалища восстанавливается однорядным непрерывным швом нитью викрил 2-0. Операция заканчивается дренированием брюшной полости и послойным ушиванием послеоперационных ран.

Видеозапись формирования анастомоза можно просмотреть по ссылке <https://www.youtube.com/watch?v=mUhAgM7cCzE> [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с октября 2023 г. по февраль 2024 г. на базе кафедры факультетской хирургии № 1 в отделении абдоминальной онкологии в ММКЦ «Коммунарка» разработан новый вариант формирования интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap» у 10 пациентов (5 женщин и 5 мужчин). Основные параметры пациентов представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил $62 \pm 9,03$ лет, индекс массы тела составил $27,5 \pm 7,2$ кг/м². Двое пациентов оперированы после проведения курсов неoadъювантной химиотерапии — сТ4. Во всех случаях анастомоз был сформирован ниже промонториума на уровне с тазовой брюшиной. Герметичность анастомоза оценивалась посредством проведения пробы с повидон-йодом у 4 пациентов, воздушной пробы у 5 пациентов и интраоперационной эндоскопии у 1 пациента. Во всех случаях проба на герметичность оказалась отрицательной. У 8 пациентов препарат удален

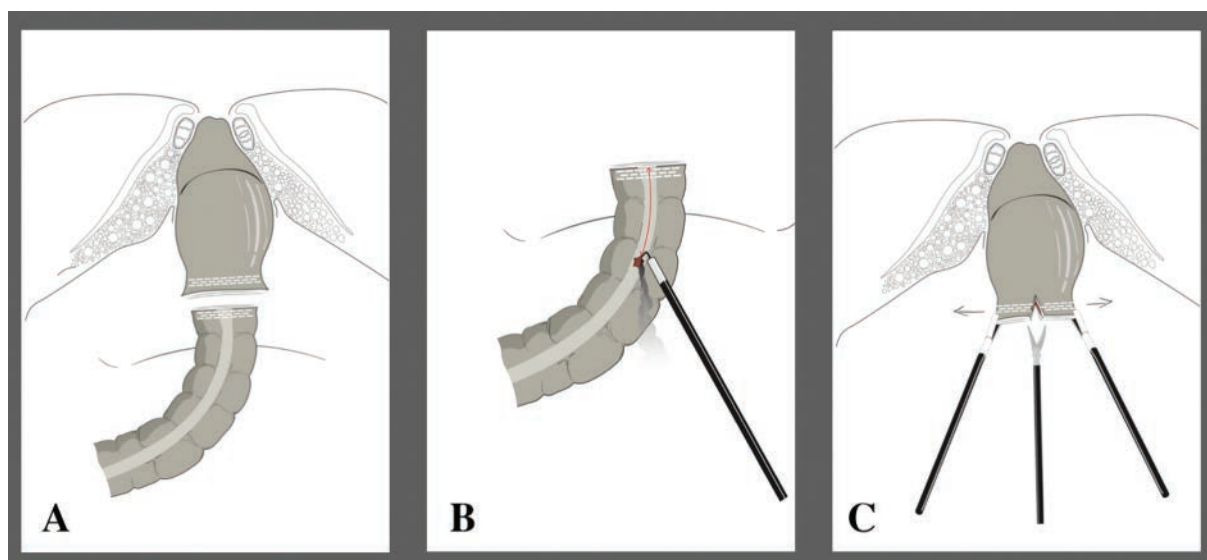


Рисунок 2. Схематичное изображение формирования интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap», часть 1.

Figure 2. Scheme of creation intracorporeal linear anastomosis using the “overlap” technique, part 1.

через минилапаротомный доступ по Пфанненштилю, у 1 пациента через трансректальный доступ и у 1 пациентки через кольпотомию с трансвагинальным извлечением препарата. Интраоперационных осложнений, а также случаев конверсии во время формирования анастомоза не наблюдалось. Средняя продолжительность операции составила $272 \pm 73,15$ минут. Объем кровопотери, в среднем, составил 15 мл (10–220 мл). Медиана количества удаленных лимфатических узлов составила 12 (12–40). Первый стул наблюдался на 1 (0–3) сутки. Средняя длительность госпитализации после операции составила $5,7 \pm 1,89$ койко-дней. Период наблюдения

за пациентами составил 30 дней. У 1 пациента имела место серома послеоперационной раны (Clavien-I), других послеоперационных осложнений и 30-дневной реадмиссии в анализируемой группе пациентов не отмечено. Признаков прогрессирования заболевания не выявлено. По данным контрольной эндоскопии через 30 дней после операции в анализируемой группе пациентов эндоскоп диаметром 12 мм свободно проходит через зону анастомоза (Рис. 5). Анкетирование пациентов с использованием опросника SF-36 через 30 дней показало, что 9 из 10 пациентов оценивает свой уровень качества жизни, как высокий.

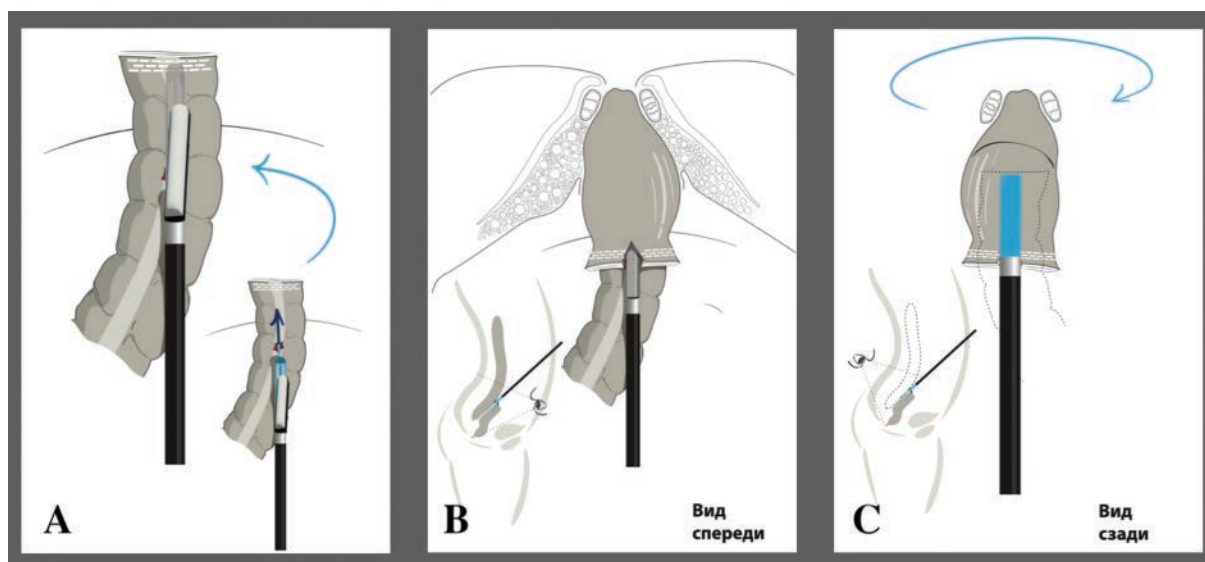


Рисунок 3. Схематичное изображение формирования интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap», часть 2.

Figure 3. Scheme of creation intracorporeal linear anastomosis using the “overlap” technique, part 2.

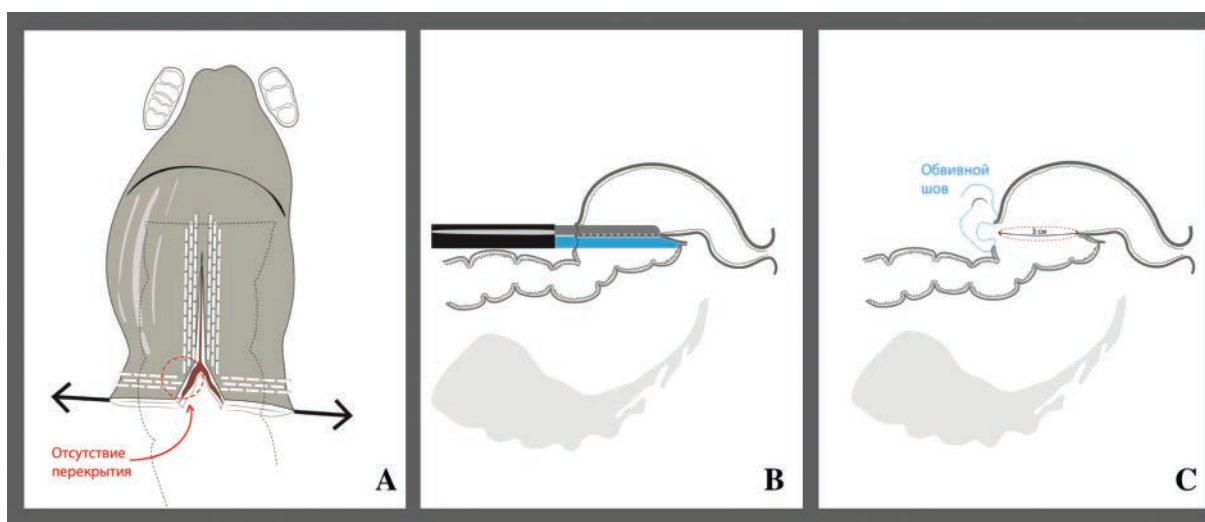


Рисунок 4. Схематичное изображение формирования интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap», часть 3

Figure 4. Scheme of creation intracorporeal linear anastomosis using the “overlap” technique, part 3

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

№	Пол	Возраст	ИМТ	ASA	Время операции	Кровопотеря	Стадия TNM	Стадия pT	Койко-день*
1	муж	59	20,2	II	295	10	IIA	3	7
2	муж	47	27,7	II	335	50	I	1	4
3	муж	72	22,7	II	405	220	IIIB	3	4
4	муж	46	27,4	II	235	10	IIIB	3	4
5	жен	69	32,7	II	175	10	IIA	3	9
6	жен	67	21,4	II	215	50	IIA	3	7
7	жен	64	25,3	II	250	10	IIIC	4b	6
8	жен	61	35,7	II	245	10	I	2	6
9	муж	69	41,7	II	355	200	I	2	3
10	жен	66	20,2	II	210	20	IIIB	4a	7

Примечание: * — учитывалось количество дней пребывания пациента после операции

ОБСУЖДЕНИЕ

Лапароскопическая передняя резекция прямой кишки сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающих 26,1% [19]. Применяемая у пациентов при передней резекции прямой кишки техника формирования циркулярного колоректального анастомоза double-stapling technique является наиболее распространенной в мировой практике [7]. Однако данная техника имеет свои недостатки. Во-первых, такой вариант формирования анастомоза в большинстве случаев требует наличие экстракорпорального этапа операции, во время которого происходит выведение участка кишки с опухолью в минилапаротомную рану для резекции участка кишки, а также погружения и фиксации упорной части циркулярного аппарата в просвете низводимой кишки. Вариант формирования циркулярного колоректального анастомоза исключительно интракорпорально при лапароскопической передней резекции прямой кишки сопряжен с техническими

особенностями фиксации упорной части циркулярного сшивающего аппарата непосредственно в брюшной полости. В литературе предложены различные авторские методики заведения в брюшную полость и в просвет кишки упорного устройства и варианты его фиксации [20,21]. Последние сложны, требуют необходимого опыта, расходного материала, и поэтому хирурги отдают предпочтение ставшему уже традиционным экстракорпоральному варианту заведения и фиксации упорного устройства. Такой подход уменьшает преимущества лапароскопического доступа, а сам процесс формирования циркулярного анастомоза требует ассистенции оператором циркулярного сшивающего аппарата и создает неэргономичную ситуацию в случае необходимости укрепления аппаратного шва. Применение интракорпорального линейного колоректального «overlap» анастомоза несет в себе все преимущества интракорпорального анастомоза и позволяет выполнить переднюю резекцию прямой кишки полностью лапароскопическим доступом. В нашей серии из 10 случаев



Рисунок 5. Эндоскопическая картина анастомоза при колоноскопии через 30 дней после операции

Figure 5. Endoscopic image of anastomosis during colonoscopy 30 days after surgery

не было отмечено ни одного интраоперационного осложнения и технической конверсии лапароскопического доступа, что, по нашему мнению, позволяет считать данный метод формирования анастомоза технически не сложным (простым). У 1 пациентки интракорпоральное формирование анастомоза позволило удалить препарат через кольпотомию, выполненную с помощью ультразвукового скальпеля с последующим трансвагинальным извлечением препарата.

Частота несостоятельности циркулярного аппаратного анастомоза, по данным Yang Y., составляет 11,2% и не имеет тенденции к снижению на протяжении последних лет [7]. В половине случаев несостоятельность анастомоза развивалась по линии циркулярного шва в зоне перекрытия скоб циркулярного и линейного степлеров, а также на месте формирования так называемых «собачьих ушей» — «dog-ears» [7,10]. В то время, когда большинство исследований направлены на поиск дополнительных методов укрепления циркулярного аппаратного шва, позволяющих избежать несостоятельности анастомоза при передней резекции прямой кишки [7,10,11], мы предлагаем подойти к проблеме со стороны самого способа формирования анастомоза. Техника формирования интракорпорального анастомоза с помощью линейных сшивающих аппаратов на левой половине ободочной кишки ниже уровня промонториума в литературе мало изучена.

Интракорпоральный анастомоз с применением линейных степлеров наиболее часто формируется при лапароскопической правосторонней гемиколэктомии. По данным литературы, частота несостоятельности интракорпорального анастомоза при правосторонней гемиколэктомии составляет 1,4% [22]. Частота несостоятельности интракорпорального анастомоза при левосторонней гемиколэктомии немного выше и составляет 2,17% [23]. Снижение частоты несостоятельности объясняется тем, что интракорпоральный анастомоз требует меньшей мобилизации кишки из-за отсутствия экстракорпорального этапа операции. Кроме того, отсутствие экстракорпорального этапа снижает риск травмы брыжейки при ее тракции и, соответственно, снижает риск кровотечения и ишемии стенки. Пересечение кишки выполняется под визуальным контролем с учетом линии демаркации [22,23]. По сравнению с циркулярным аппаратным анастомозом, предложенный «overlap» анастомоз исключает появление зоны перекрытия скоб линейного и циркулярного степлеров, формируется с использованием линейного 3-х рядного степлера, что, по нашему мнению, влияет на прочность данного анастомоза и, возможно, на частоту развития несостоятельности. Интраоперационное рутинное выполнение теста на герметичность анастомоза

среди анализируемой группы пациентов положительных тестов не выявило.

В-третьих, частота развития стриктур колоректального анастомоза после применения методики DST составляет, по данным литературы, 13% [6]. Применение интракорпорального линейного аппаратного «overlap» анастомоза можно рассматривать как альтернативу циркулярному аппаратному анастомозу. При измерении диаметра плоскости изо-перистальтического анастомоза, сформированного с помощью линейного сшивающего аппарата, сначала в эксперименте, а затем у пациента при КРР было получено увеличение площади анастомоза практически в 3 раза по сравнению с применением циркулярного аппарата ($p < 0,001$) [24]. На основании этих данных можно рассчитывать на подобную ситуацию и при низком «overlap» анастомозе.

Наблюдение за пациентами в течение 30 дней после операции по данным проведенных эндоскопических исследований стриктур в области анастомоза не выявило.

При оценке функциональных результатов путем анкетирования пациентов с использованием опросника SF-36 через 30 дней после операции 9 из 10 пациентов оценивает свой уровень качества жизни, как высокий.

Таким образом, наша серия клинических случаев показывает, что интракорпоральный линейный «overlap» анастомоз сопровождается низкой частотой послеоперационных осложнений при отсутствии несостоятельности. Функциональные результаты показывают отсутствие у пациентов ограничений, а уровень качества жизни оценивается, как высокий. Данный анастомоз требует выполнения экстракорпорального этапа операции только с целью экстракции препарата и может быть использован в сочетании с технологией NOSE (Natural Orifice Specimen Extraction). Применяя данный вариант формирования колоректального анастомоза, мы выполнили 10 лапароскопических передних резекций прямой кишки. При проведении нами литературного поиска в отечественной и иностранной литературе на сегодняшний день это единственная серия случаев использования линейного сшивающего аппарата при лапароскопической передней резекции прямой кишки. Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, включая РКИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный новый интракорпоральный линейный колоректальный «overlap» анастомоз можно рассматривать как технически простой и безопасный метод

формирования анастомоза. По нашему мнению, такой анастомоз может обеспечить определённые преимущества перед циркулярным анастомозом в аспекте снижения частоты несостоятельности и стриктур. Требуется проведение дальнейших исследований.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Лебедев И.С., Далгатова К.Д.

Сбор и обработка материала: Ермаков И.В., Шихин И.С., Тимошенко Н.А.

Написание текста: Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Ермаков И.В.

Иллюстрации: Полторацкий М.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Alexander V. Sazhin, Georgy B. Ivakhov, Igor S. Lebedev, Kamil D. Dalgatov

Collection and processing of material: Igor V. Ermakov, Ivan S. Shikhin, Nikita A. Timoshenko

Text writing: Alexander V. Sazhin, Georgy B. Ivakhov, Igor V. Ermakov

Illustrations: Mikhail V. Poltoratsky

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Сажин А.В. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор НИИ клинической хирургии, врач-хирург, онколог ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0001-6188-6093
Ивахов Г.Б. — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующий отделом абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, врач-хирург ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0002-9773-4953
Лебедев И.С. — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, заместитель главного врача по хирургической помощи ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0001-7956-3807

Далгатова К.Д. — к.м.н., ведущий научный сотрудник абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, заведующий отделением онкологии №2 ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0001-5324-4752

Ермаков И.В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, старший научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, врач-хирург, онколог ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0001-9103-6073

Полторацкий М.В. — ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ORCID 0000-0002-7050-6926

Шихин И.С. — младший научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, врач-хирург ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0009-0003-2697-3441

Тимошенко Н.А. — аспирант кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ORCID 0009-0001-2598-9965

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Alexander V. Sazhin — 0000-0001-6188-6093

Georgy B. Ivakhov — 0000-0002-9773-4953

Igor S. Lebedev — 0000-0001-7956-3807

Kamil D. Dalgatov — 0000-0001-5324-4752

Igor V. Ermakov — 0000-0001-9103-6073

Mikhail V. Poltoratsky — 0000-0002-7050-6926

Ivan S. Shikhin — 0009-0003-2697-3441

Nikita A. Timoshenko — 0009-0001-2598-9965

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):425–482. doi: [10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482) / Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant tumors.* 2023;13(3s2-1):425–482. (in Russ.). doi: [10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482)
3. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010

Nov;97(11):1638–45. doi: [10.1002/bjs.7160](https://doi.org/10.1002/bjs.7160) PMID: 20629110.

4. Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, et al. Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study Group. Long-term outcomes of the australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):915–9. doi: [10.1097/SLA.0b013e3182765ff8](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182765ff8) PMID: 23154392.

5. McCombie AM, Frizelle F, Bagshaw PF, et al. ALCCaS Trial group. The ALCCaS Trial: A Randomized Controlled Trial Comparing Quality of Life Following Laparoscopic Versus Open Colectomy for Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2018 Oct;61(10):1156–1162. doi: [10.1097/DCR.0000000000001165](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001165) PMID: 30192324.

6. Polese L, Vecchiato M, Frigo AC, et al. Risk factors for colorectal anastomotic stenoses and their impact on quality of life: what are the lessons to learn? *Colorectal Dis.* 2012 Mar;14(3):e124–8.

doi: [10.1111/j.1463-1318.2011.02819.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02819.x) PMID: 21910814.

7. Yang Y, Ding F, Xu T, et al. Double-stapled anastomosis without “dog-ears” reduces the anastomotic leakage in laparoscopic anterior resection of rectal cancer: A prospective, randomized, controlled study. *Front Surg.* 2023 Jan 6;9:1003854. doi: [10.3389/fsurg.2022.1003854](https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1003854) PMID: 36684218; PMCID: PMC9852307.
8. Fawcett A, Shembekar M, Church JS, et al. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut.* 1996 May;38(5):714–8. doi: [10.1136/gut.38.5.714](https://doi.org/10.1136/gut.38.5.714) PMID: 8707117; PMCID: PMC1383153.
9. Man J, Hrabec J. Anastomotic Technique-How to Optimize Success and Minimize Leak Rates. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021 Nov 23;34(6):371–378. doi: [10.1055/s-0041-1735267](https://doi.org/10.1055/s-0041-1735267) PMID: 34853557; PMCID: PMC8610634.
10. Ikeda T, Kumashiro R, Oki E, et al. Evaluation of techniques to prevent colorectal anastomotic leakage. *J Surg Res.* 2015 Apr;194(2):450–457. doi: [10.1016/j.jss.2014.11.045](https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.11.045) Epub 2014 Nov 29. PMID: 25544478.
11. Deng K, Zhang J, Jiang X, et al. Factors associated with anastomotic leakage after anterior resection in rectal cancer. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2018;21:425–30.
12. Choy KT, Yang TWW, Heriot A, et al. Does rectal tube/transanal stent placement after an anterior resection for rectal cancer reduce anastomotic leak? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Jun;36(6):1123–1132. doi: [10.1007/s00384-021-03851-8](https://doi.org/10.1007/s00384-021-03851-8) Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515307.
13. Shen Y, Yang T, Yang J, et al. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to prevent anastomotic leak after low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2020 Nov;90(11):2193–2200. doi: [10.1111/ans.15809](https://doi.org/10.1111/ans.15809) Epub 2020 Mar 11. PMID: 32159273.
14. Kanaya S, Gomi T, Momoi H, et al. Delta-shaped anastomosis in totally laparoscopic Billroth I gastrectomy: new technique of intraabdominal gastroduodenostomy. *J Am Coll Surg.* 2002 Aug;195(2):284–7. doi: [10.1016/s1072-7515\(02\)01239-5](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01239-5) PMID: 12168979.
15. Inaba K, Satoh S, Ishida Y, et al. Overlap method: novel intracorporeal esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy. *J Am Coll Surg.* 2010 Oct;211(6):e25–9.
16. Zhou HT, Wang P, Liang JW, et al. Short-term outcomes of overlapped delta-shaped anastomosis, an innovative intracorporeal anastomosis technique, in totally laparoscopic colectomy for coloncancer. *World J Gastroenterol.* 2017 Sep;23(36):6726.
17. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187–96. doi: [10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2) PMID: 19638912.
18. Лапароскопический линейный изоперистальтический колоректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз на YouTube: <https://www.youtube.com/watch?v=mUhAgM7cCzE&t=2s> / Colorectal overlap anastomosis video on YouTube: <https://www.youtube.com/watch?v=mUhAgM7cCzE&t=2s> (in Russ.).
19. Трищенко С.Ю., Ерыгин Д.В., Невольских А.А., и соавт. Несостоятельность колоректального анастомоза после передней резекции прямой кишки: частота, факторы риска. *Тазовая хирургия и онкология.* 2023;1:27–32. doi: [10.17650/2686-9594-2023-13-1-27-32](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-1-27-32) / Trishchenkov S.Yu., Erygin D.V., Nevolskikh A.A., et al. Failure of colorectal anastomosis after anterior rectal resection: frequency, risk factors. *Pelvic surgery and oncology.* 2023;1:27–32. (in Russ.). doi: [10.17650/2686-9594-2023-13-1-27-32](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-1-27-32)
20. Höglund OV, Maxon O, Grönberg A. A self-locking loop as an alternative to purse-string suture in colon anastomosis: a feasibility study. *BMC Res Notes.* 2017 Feb 8;10(1):89. doi: [10.1186/s13104-017-2412-4](https://doi.org/10.1186/s13104-017-2412-4) PMID: 28179015; PMCID: PMC5299739.
21. Liang H, Zhu Z, Zhang C, et al. A safe and feasible technique: laparoscopic manual binding technique for intracorporeal anastomosis in totally laparoscopic anterior resection of high-mid rectal cancer. *Surg Endosc.* 2021 Apr;35(4):1927–1930. doi: [10.1007/s00464-021-08294-4](https://doi.org/10.1007/s00464-021-08294-4) Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492507.
22. Allaix ME, Degiuli M, Bonino MA, et al. Intracorporeal or Extracorporeal Ileocolic Anastomosis After Laparoscopic Right Colectomy: A Double-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2019 Nov;270(5):762–767. doi: [10.1097/SLA.0000000000003519](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003519) PMID: 31592811.
23. Milone M, Angelini P, Berardi G, et al. Intracorporeal versus extracorporeal anastomosis after laparoscopic left colectomy for splenic flexure cancer: results from a multi-institutional audit on 181 consecutive patients. *Surg Endosc.* 2018 Aug;32(8):3467–3473. doi: [10.1007/s00464-018-6065-8](https://doi.org/10.1007/s00464-018-6065-8) Epub 2018 Jan 17. PMID: 29344788.
24. Takeyama H, Sawai H, Sato M, et al. A new technique for intestinal isoperistaltic anastomosis utilizing a linear stapler for enlargement after anastomosis performed with a circular stapler. *Surg Endosc.* 2007 Oct;21(10):1891–4. doi: [10.1007/s00464-007-9336-3](https://doi.org/10.1007/s00464-007-9336-3) Epub 2007 Apr 13. PMID: 17436044.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-59-68>



Evagination method for rectovaginal fistulas

Alena B. Serebriy¹, Aleksandr Yu. Titov¹, Ivan V. Kostarev^{1,2}, Ivan S. Anosov¹, Dmitry O. Kiselev¹, Anastasiya S. Ivanova¹, Mariya A. Ignatenko¹, Roman Yu. Khryukin¹, Andrei A. Mudrov^{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, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT *AIM: to assess early and late results of the evagination method for the treatment of rectovaginal fistulas (RVF) in patients with anal incontinence due to muscle defect in the anterior semicircle.*

PATIENTS AND METHODS: the study included 45 patients. The prevailing etiology of RVF was delivery lesion in 19/45 (42.2%). The median follow-up was 6 (4; 8.5) months. On day 30 after surgery, the outcome was assessed clinically. Late outcomes were assessed in all patients 3–12 months including clinical control, transanal ultrasound and sphincterometry.

RESULTS: recurrence occurred in 9/45 (20%) patients. The significant improvement of continence was revealed: in mean pressure in rest ($p = 0.004$), in maximum contraction pressure ($p < 0.0001$), in Wexner incontinence score ($p < 0.0001$). With a fistula opening less than 16 mm, the recurrence risk increases ($p = 0.0003$).

CONCLUSIONS: the evagination method is effective option in extent septal defects and correcting additional anal sphincter insufficiency.

KEYWORDS: rectovaginal fistula, evagination, evagination method, defect of rectovaginal septum, anal sphincter insufficiency

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Serebriy A.B., Titov A.Yu., Kostarev I.V., Anosov I.S., Kiselev D.O., Ivanova A.S., Ignatenko M.A., Khryukin R.Yu., Mudrov A.A. Evagination method for rectovaginal fistulas. *Koloproktologia*. 2024;23(3):59–68. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-59-68>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Serebriy Alena Borisovna, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: serebriy1@mail.ru

Received — 06.05.2024

Revised — 26.06.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

INTRODUCTION

The possible etiology of rectovaginal fistulas (RVF) is extremely diverse (purulent-inflammatory diseases of the perineum, perianal manifestations of Crohn's disease, congenital fistulas, trauma, a radiation complications). However, the most common cause of RVF is complicated childbirth. Thus, rectovaginal fistulas develop in 0.05% of patients after episiotomy, in 1% — after ruptures III-IV grades [1]. In addition, the severity of the condition is associated not only with a lesion in the rectovaginal septum, but also with the presence of the anal incontinence (AI) due to its lesion along the anterior semicircle [2]. In the Russia grade III-IV injuries range from 0.15 to 1.78 per 1000 births [3].

Usually, bright clinical manifestations of RVF (the release of gases and/or intestinal contents through the vagina), patients do not focus the attention on the presence of AI. Only after successful elimination of the fistula, they may experience AI. At the same time, a complete clinical and instrumental examination of patients with RVF in the preoperative period, including pathophysiological methods and transrectal ultrasound (TRUS), allows us to identify signs of a lesion in the anal sphincter along the anterior semicircle and determine indications for surgical correction not only of RVF, but also of AI [4]. Despite more than 100 proposed operative methods for RVF, there are no correct methods for simultaneous elimination of lesions in the rectovaginal septum and anal sphincter. First of all, this is due to the

difficulty of adequate disposition of suture lines in the low rectum and on the anal sphincter during simultaneous surgery aimed at both eliminating RVF and correcting AI and, accordingly, the risk of surgical site infection.

All this was the reason for the development of an evagination method for RVF [5]. This method is aimed not only at the elimination of extended lesions of the rectovaginal septum, but also at the simultaneous correction of the anal sphincter incontinence.

PATIENTS AND METHODS

Hypothesis: the use of the evagination method will simultaneously eliminate extended lesions of the rectovaginal septum and improve the occlusive function of the anal sphincter in patients with RVF and AI caused by a muscle lesion of anal canal anterior semicircle.

Primary points of the study:

- the rate of RVF healing;
- the degree of AI according to sphincterometry after surgery.

Secondary points:

- the rate and structure of postoperative morbidity;
- the length of hospital-stay.

Inclusion criteria:

- women aged ≥ 18 years;
- confirmed lesion of the rectovaginal septum according to the TRUS data;
- confirmed AI according to sphincterometry.

Non-inclusion criteria:

- a severe inflammation in the rectovaginal septum;
- post-radiation fistula;
- inflammatory bowel diseases (IBD) in the acute stage;
- decompensation of comorbidities;

- pregnancy and lactation.

Exclusion criteria:

- violation of the study protocol;
- the patient's refusal to participate further.

Study Design

From July 2019 to February 2024, the evagination method was used in 45 women with lesions of the rectovaginal septum of various lengths and concomitant AI caused by a lesion of the anal sphincter along the anterior semicircle (Fig. 1).

The follow-up period for patients after surgery was 3–12 months, Me = 6 (4; 8.5). The group was dominated by young females (Me = 35). It should also be noted that in 55.6% fistulas were recurrent (Table 1).

Taking into account the significant number of recurrent RVF (55.6%), we assessed in detail the number and volume of previous operations in all 25 patients (Tables 2,3).

Among the patients included in the study, the most common cause of RVF was lesions sustained during childbirth — 19 (42.2%) women, 10 (22.2%) patients noted peculiar symptoms after acute inflammatory diseases (Table 4).

35 patients included in the study had a history of childbirth: one delivery in 22 (63%) women; two — in 12 (34%) women; three — in 1 (3%) patient. In 13/35 (37%) cases, childbirth was uncomplicated, and in 22/35 (63%), some kind of trauma to the perineum and birth canal was present (Table 5).

The diagnosis of rectovaginal fistula in all patients was established clinically, verified by transrectal ultrasound. The study also made it possible to assess the presence of congestion along the fistula, the presence and extent of a lesion in the muscular structures of the anal sphincter (Table 6).

The functional status of the anal sphincter was assessed using sphincterometry, which makes it possible to determine a decrease in the mean



Figure 1. The study design

Table 1. The clinical characteristics of RVF patients

Parameter	Value
Age (years), Me (Q1; Q3), (min-max)	35 (30; 44), (20–66)
BMI (kg/m ²), Me (Q1; Q3), (min-max)	22.6 (21.2; 27.9), (18.59–34.96)
Time of the disease (years), Me (Q1; Q3), (min-max)	1 (1; 3), (0.5–29)
Stoma, n (%)	9 (20)
Recurrent fistula, n (%)	25 (55.6)

Table 2. Distribution of patients by the number of operations

The number of previous surgeries	The number of female patients, %
1, n (%)	11 (44)
2, n (%)	6 (24)
3, n (%)	5 (20)
4, n (%)	3 (12)
Total, n (%)	25 (100)

Table 3. Characteristics of previous operations for RVF

Previous surgeries	Number, n (%)
Elimination of RVF with a split vaginal-rectal flap	14 (27)
Segmental proctoplasty	12 (23)
Excision of the fistula, ligature	11 (21)
Separate suturing of rectal and vaginal lesions	11 (21)
Flap surgery using a biological implant	3 (6)
The Martiusp rocedure	1 (2)
Total previous operations	52 (100)

Note: *One patient could undergo 1 or more different operations, based on the total number of operations performed

Table 4. Etiology of rectovaginal fistulas

Etiology		Number n (%)
Delivery		19 (42.2)
Acute inflammatory diseases	Perianal abscess	8 (17.8)
	Bartholinitis	2 (4.4)
Postoperative	Extrasphincter fistulectomy	3 (6.7)
	Coloprotectomy with ileal pouch	1 (2.2)
	Low anterior resection	1 (2.2)
	TEM*	1 (2.2)
IBD	Ulcerative colitis	1 (2.2)
	Crohn's disease	3 (6.7)
Other factors	Post-traumatic	4 (8.9)
	Congenital	2 (4.4)
Total		45 (100)

Note: *TEM — transanal endomicrosurgical tumor removal

Table 5. *Nature of perineal and birth canal trauma in RVF patients*

Peculiarities of childbirth	n (%)
Ruptures of 1 st degree	1 (4.6)
Ruptures of 2 nd degree	6 (27.3)
Ruptures of 3 rd degree	8 (36.4)
Ruptures of 4 th degree	1 (4.6)
Episiotomy	1 (4.6)
Episiotomy + ruptures	5 (22.7)
Total	22 (100)

Table 6. *Ultrasound in RVF patients*

Parameter	Value
Diameter of the fistula opening (mm), Me (Q1; Q3), (min-max)	20 (15; 25), (7–40)
The extent of the lesion of the anal sphincter along the anterior semicircle (hours), Me (Q1; Q3), (min-max)	2 (2;4), (1–8)
The presence of additional fistula tracks, n (%)	5 (12.2)

Table 7. *Distribution of patients by degrees of AI (according to sphincterometry)*

Parameter	Value
1 Degree, n (%)	22 (48.9)
2 Degree, n (%)	20 (44.4)
3 Degree, n (%)	3 (6.7)
Incontinence assessment as per Wexner's scale (n = 36), Me (Q1; Q3), (min-max)	11.5 (7; 14), (0–20)

pressure in rest and maximum pressure in the anal canal with volitional contraction, and to grade the degree of incontinence according to existing criteria [6]. In patients without intestinal stoma, a subjective assessment of the severity of AI phenomena was also performed on the Wexner scale (Cleveland Anal Incontinence Assessment Scale) (Table 7).

The Surgical Technique

Operation is performed under spinal anesthesia in a supine position with legs as close to the abdomen as possible. A revision of the operative area is carried out (Fig. 2). After injection the saline solution with the addition of adrenaline into rectovaginal septum, the location of the ends of the anal sphincter, muscle structures of levators with (Fig. 3), transvaginal incision around the lesion

of the rectovaginal septum, circular dissection of the posterior vaginal wall and allocation of the fistula to the wall of the rectum are performed. It should be noted that the distance from the edge of the lesion to the incision of the vaginal wall is determined individually and is, on average, 3 mm (Fig. 4). For the complete removal of the fistula (evaginate) beyond the anal canal, an important stage of the procedure is the splitting of the rectovaginal septum in all directions from the edges of the lesion to a distance of up to 5 cm (Fig. 5). After adequate mobilization of the rectal wall on the anterior semicircle, the anterior portions of the levators and the ends of the external anal sphincter (distal in the direction almost to the perianal skin) (Fig. 6).

Next, filaments are applied to the edges of the lesion from the vaginal side (Fig. 7), which are

brought out through the fistula, the lumen of the rectum and through the anus, and then evagination ('inversion') of the fistula passage and the segment of the intestinal wall bearing the lesion beyond the anal canal (Fig. 8). Sphincterolevatoroplasty

is performed with single sutures with mandatory capture of unaffected, proximal to the lesion, sections of the rectal wall into the line of sutures (Fig. 9). Sphincterolevatoroplasty is extremely important not only for correcting the AI



Figure 2. The rectovaginal septum defect



Figure 3. The rectovaginal septum hydropreparation



Figure 4. A circular incision of the vagina round the fistula



Figure 5. Cleavage of the rectovaginal septum in the proximal and distal directions

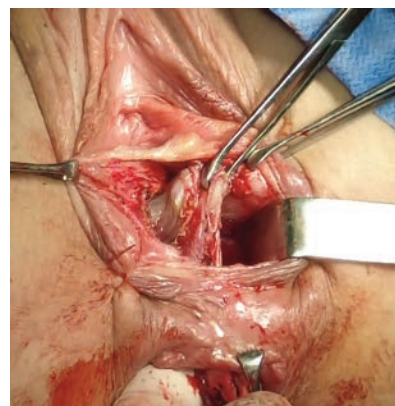
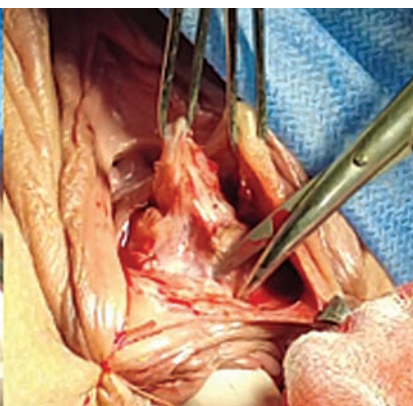


Figure 6. Separated right levator

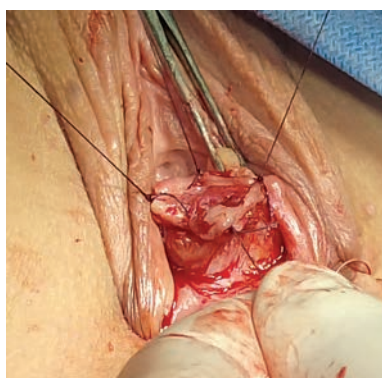


Figure 7. The imposition of filaments-holders from the side of the vagina

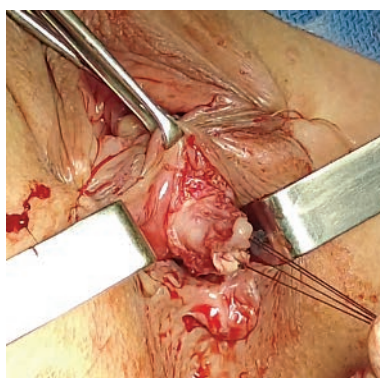


Figure 8. Evagination of the fistula through the anus of a rectal segment containing a rectovaginal septal defect

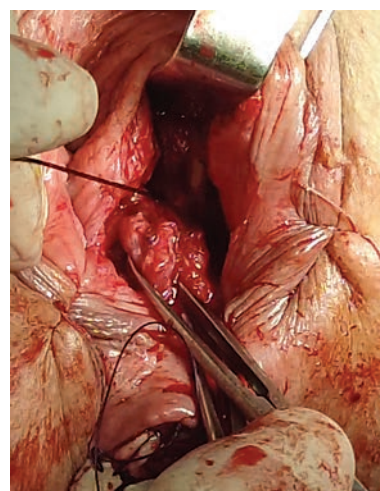


Figure 9. Sphincterolevatoroplasty



Figure 10. *Evaginate removed outside the intestinal lumen*



Figure 11. *Suturing a vaginal wound*

and eliminating its lesion, but also allows you to additionally fix the evaginate outside the anal canal. In turn, the evaginate is not cut off (Fig. 10), and the wound in the vagina is sutured with single sutures (Fig. 11).

In the early postoperative period, the condition of the wound from the vaginal side is assessed, as well as the presence and condition of evaginate in the perianal region. The first digital examination of the rectum was performed on all patients during a control on the 30th day after surgery and allowed them to suspect the presence of a recurrence of the disease already at this time. For the final assessment of the treatment result in 3–12 months after the surgery, in addition to the clinical study, the patients underwent control ultrasound and sphincterometry. We considered a recurrence to be the return of complaints about the discharge of intestinal contents through the vagina after surgery and/or the presence of a message according to the control TRUS.

Statistical analysis

Patient data was entered into a Microsoft Excel 2019 for Windows spreadsheet. Statistical data analysis was performed in the Statistica 13.3 program (TIBCO Software Inc., USA). Quantitative data are represented by the median (Me) and quartiles (Q1; Q3), (min-max). When comparing sphincterometry parameters before and after surgery, the Wilcoxon criterion was applied for

related samples. The significance level of the differences is at $p < 0.05$. To identify risk factors for recurrence, a univariate analysis of clinical and anamnestic parameters was performed using the logistic regression method, the results obtained are presented by the odds ratio (OR) and the coincidence interval (95% CI). The ROC analysis was performed in the GraphPad Prism program.

RESULTS

The surgery duration ranged from 25 to 106 minutes (Me = 60 (50;85)). In 2/45 (4.4%) cases, the overlying wall of the rectum was injured intraoperatively during the mobilization of the fistula, which was associated with a pronounced fibrous cicatricial process in the rectovaginal septum due to previous surgeries. In 14 (31.1%) women, a hematoma of the perianal region was detected on day 3–4. However, in no case did this complication require any surgical manipulations (Table 8). The median number of days spent by patients in the hospital was 14 (10; 17).

According to the clinical and instrumental examination, recurrence of the disease was diagnosed in 9/45 (20.0%) patients. It should be noted that in all patients, regardless of the presence or absence of a recurrence of the disease, during the control, we noted statistically significant improvements in retention function (Table 9).

Table 8. *Complications*

Complication	Number of female patients, <i>n</i> (%)
Perforation of the overlying wall of the rectum	2 (4.4)
Hematoma of the perianal area	14 (31.1)
Total	16 (35.5)

Table 9. *Functional outcomes*

Indicator, unit of measurement	Before surgery	After surgery	<i>p</i>
Pressure in rest (mm Hg), Me (Q1; Q3), (min–max)	36 (32; 38), (26–51)	38 (36; 39), (28–69)	0.004
Maximum contraction pressure (mm Hg), Me (Q1; Q3), (min–max)	104 (82; 132), (51–226)	114 (99; 146), (70–227)	< 0.0001
Incontinence scale by Wexner (points), Me (Q1; Q3), (min–max)	11.5 (7; 14), (0–20)	3.5 (1; 8), (0–13)	< 0.0001

Table 10. *Risk factors*

Factor	OR	<i>p</i>
Age (years)	1.03 (0.96; 1.11)	0.35
BMI (kg/m ²)	1.17 (0.99; 1.37)	0.053
Disease time (years)	1.02 (0.93; 1.12)	0.73
Number of deliveries	2.38 (0.83; 6.81)	0.1
Number of previous operations	1.29 (0.77; 2.17)	0.33
Diameter of the fistula opening (mm)	0.46 (0.26; 0.82)	0.008
Length of the fistula passage (mm)	0.95 (0.84; 1.08)	0.46
Comorbidities	0.72 (0.12; 4.38)	0.73
Stoma	1.38 (0.23; 8.36)	0.73
Presence of additional tracks	5.33 (0.86; 32.9)	0.07

In order to find factors affecting the risk of developing a recurrence of the disease, clinical and anamnestic parameters were analyzed. At first glance, such significant factors as: the presence of an intestinal stoma; age; the number of previous operations; the length of the fistula; the presence of purulent congestion did not affect the recurrence rate of RVF. When assessing BMI values, there was only a slight trend to have an association with the disease recurrence rate ($p = 0.053$) (Table 10).

The only factor we identified that increased the risk of RVF recurrence was the diameter of the fistula opening. Moreover, paradoxical is the fact that the risk of recurrence increased with a smaller in the size of the fistula opening in the intestinal wall. When constructing the ROC curve, it was revealed that with a diameter of the fistula opening less than 16 mm, the probability of recurrence increases (OR = 85.3 (95% CI 7.8; 933.2), $p = 0.0003$), (Fig. 12).

Of the 9 patients with recurrent RVF after the use of the evagination method, seven were re-operated in the following 3–7 months. Two patients, due to the absence of pronounced clinical picture, refused to undergo re-operation. Three more patients managed to eliminate the external fistula opening in the vagina and transfer the fistula to an anterior incomplete extrasphincteric, in connection with which they underwent surgery of eliminating the internal fistula opening with a lateral rectal flap. Four patients were re-examined and operated on by the method of elimination of RVF with a split vaginal-rectal flap (SVRF). After SVRF, a recurrence developed in one patient, in order to eliminate which, she underwent repeated surgery using a lateral split rectal flap. At the moment, there is no data for recurrence (Fig. 13).

DISCUSSION

Recently, due to changes in the tactics and strategy of treatment of RVF, the introduction of new

ROC curve: ROC of Col: ROC curve

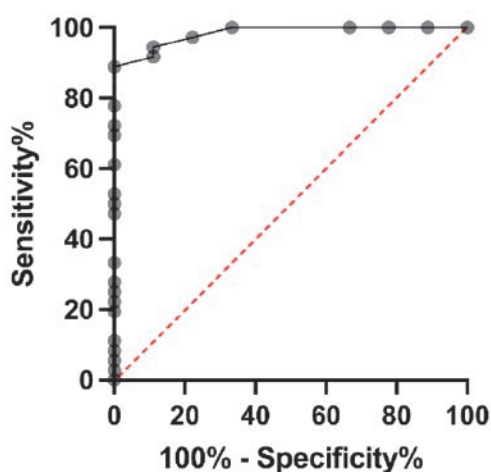


Figure 12. ROC is the curve of R VF recurrence versus fistula diameter. $AUC = 0.983 \pm 0.015$ (95% CI: 0.953–1.0), $p < 0.01$, cut-off point corresponds to 16 mm. $TPR = 100\%$ (95% CI 66.3–100%). $FPR = 88.9\%$ (95% CI 73.9–96.9%). PPV (positive predictive value) = 69.2% (95% CI: 38.6–90.9%). NPV (negative predictive value) = 100% (95% CI: 89.1–100%)

surgical methods, it has been possible to eliminate the pathological junction between the rectum and the vagina in more than 90% of patients. However, the issue of the treatment of patients with extensive lesions of the rectovaginal septum remains relevant, since with a diameter of the fistula opening of more than 16–20 mm, the method of choice is the method of separate suturing of the rectum wall and vagina. No less significant and relevant, given the characteristics of patients with R VF, is the problem of the presence of AI in this category of patients with a 'vivid' manifestation of its clinical symptoms in the case of successful elimination of the fistula. The evagination method allows us to try to solve both problems in one step. Moreover, the entire segment of the rectal wall with its lesion is removed from the intestinal lumen, which allows not only to eliminate R VF, but also to minimize the risk of infection of the muscle plasty zone, which is extremely high in the case of other methods due to the presence of a suture line in

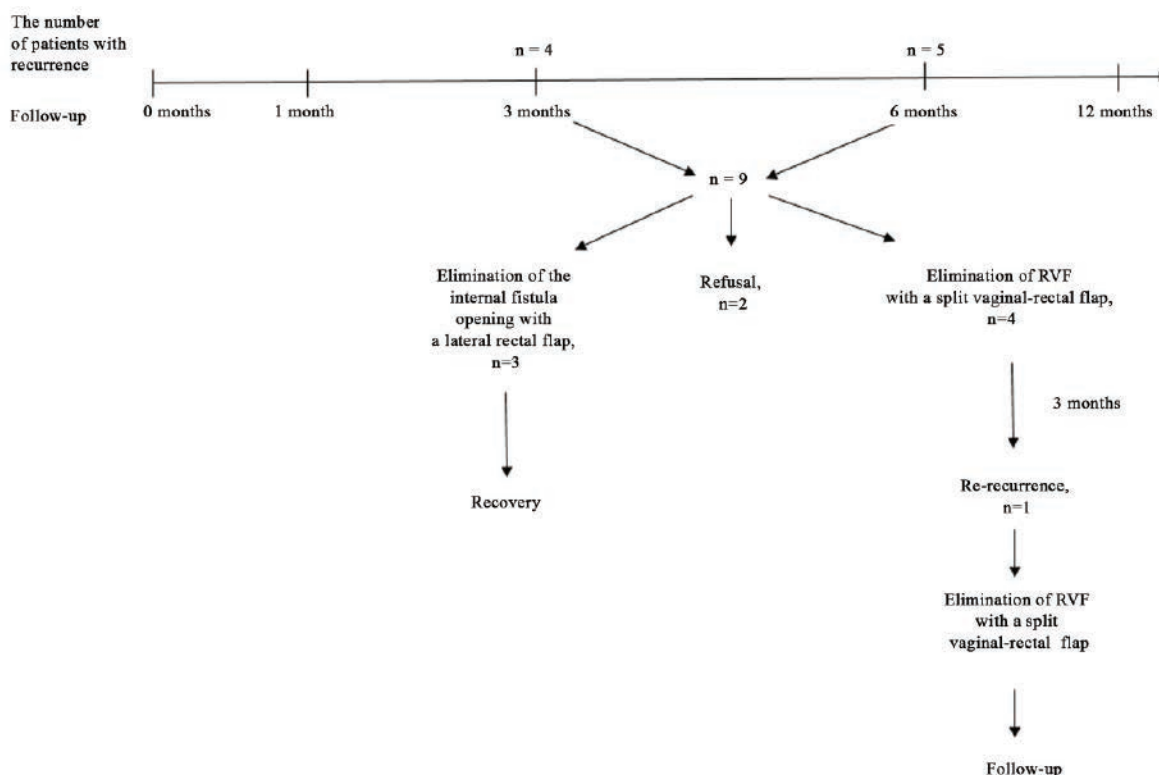


Figure 13. Approach to R VF recurrence after the use of the evagination method

the lower ampullary part of the rectum. It should also be noted that performing sphincterolevatoroplasty when using this method is an obligatory stage of the operation, aimed not only at eliminating the lesion of muscle structures, but mainly at additional fixation of the proximal sections of the rectal wall, which prevents the retraction of evaginate.

The paradoxical effect of the size of the rectal wall lesion on the results of the evagination method can only be explained by the fact that with a smaller diameter of the fistula opening, patients have more preserved structures of the perineum, including the anal sphincter, which may make it difficult to mobilize the rectal wall in the distal direction.

CONCLUSION

The invagination method has shown its high efficiency (80%) in eliminating extended lesions (more than 16 mm) of the rectovaginal septum. Also, this method allows you to simultaneously perform a plastic step aimed at correcting the anal sphincter incontinence.

Taking into account previous studies, the most significant parameters for choosing a surgical method for correcting lesions of the rectovaginal septum are such parameters as the diameter of the fistula and its localization in relation to the

surgical anal canal. Thus, the evagination method can justifiably occupy its 'niche' in the tactical 'line' of methods: up to 5 mm, the use of a split vaginal-rectal flap is effective [7]; from 5 to 16 mm, the invagination method [8]; and with a diameter of more than 16 mm, it is advisable to use the evagination method.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Andrei A. Mudrov, Alena B. Serebriy*

Collection and processing of the material: *Andrei A. Mudrov, Ivan S. Anosov, Alena B. Serebriy, Dmitry O. Kiselev*

Statistical processing: *Roman Yu. Khryukin, Mariya A. Ignatenko, Anastasiya S. Ivanova*

Writing of the text: *Andrei A. Mudrov, Alena B. Serebriy*

Editing: *Aleksandr Yu. Titov, Ivan V. Kostarev*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Alena B. Serebriy — 0000-0003-0160-2129

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

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

Ivan S. Anosov — 0000-0002-9015-2600

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

Anastasiya S. Ivanova — 0000-0001-7321-4323

Mariya A. Ignatenko — 0009-0005-1182-419X

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

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

REFERENCES

1. Homsy R, Daikoku NH, Littlejohn J, et al. Episiotomy: risks of dehiscence and rectovaginal fistula. *Obstet Gynecol Surv.* 1994;49(12):803–8. PMID: 7885655.
2. Mudrov A.A., Omarova M.M., Fomenko O.I., et al. Clinical and functional features of rectal sphincter in patients with rectovaginal fistulas before and after split vaginal-rectal flap application. *Surgeon.* 2021;5:49–59. (in Russ.). doi: [10.33920/med-15-2105-05](https://doi.org/10.33920/med-15-2105-05)
3. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines. Perineal ruptures during childbirth and other obstetric injuries (obstetric traumatism). 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/768_1. (in Russ.).
4. Sideris M, McCaughey T, Hanrahan JG, et al. Risk of obstetric anal sphincter injuries (OASIS) and anal incontinence: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:303–312. doi: [10.1016/j.ejogrb.2020.06.048](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.048)
5. Titov A.Yu., Mudrov A.A., Blagodarny L.A., et al. Combined method of surgical treatment of rectovaginal fistulas combined with anal sphincter insufficiency by evagination of an anterior rectal wall with fistulous opening, anterior sphincterolevatoroplasty. Patent for the invention of ru 2739133 c1, 21.12.2020. Application No.2020118443, dated 04.06.2020. (in Russ.).
6. Shelygin Y.A., Fomenko O.Yu., Veselov V.V., et al. Normative indicators of pressure in the anal canal with non-perfusion manometry. *Koloproctologia.*

2015;3(53):4–9. (in Russ.).

7. Mudrov A.A., Omarova M.M., Fomenko O.Yu., et al. Surgical treatment of rectovaginal fistula with vaginal rectangular flap. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;(7):5–11. (in Russ.). doi: [10.17116/hirurgia20210715](https://doi.org/10.17116/hirurgia20210715)

8. Mudrov A.A., Krasnopolsky V.I., Popov A.A., et al. Surgical treatment results for high rectovaginal fistulas using invagination technique. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;5:128–134. (in Russ.). doi: [10.18565/aig.2021.5.128-134](https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.128-134)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-69-78>



Открытое ведение раны прямой кишки после трансанальной эндомиохирургии. Результаты сравнительного рандомизированного проспективного исследования

Синицын Р.К.¹, Алексеев М.В.^{1,2}, Чернышов С.В.¹, Хомяков Е.А.^{1,2}, Рыбаков Е.Г.¹

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

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

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: рана после трансанальной эндомиохирургии (ТЭМ) традиционно ушивается, однако существуют исследования, которые предлагают в качестве альтернативы вести рану после ТЭМ открыто.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнить 2 метода ведения раны прямой кишки у пациентов после ТЭМ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: после установки диагноза и подписания добровольного информированного согласия пациенты распределялись на две группы: основная — группа открытого ведения раны прямой кишки и сравнения — группа ушивания раны прямой кишки. Первичной точкой исследования была частота послеоперационных осложнений, вторичными точками исследования являлись необходимость и длительность применения антибактериальных препаратов, продолжительность пребывания в стационаре после ТЭМ, выраженность воспалительной реакции, сроки заживления послеоперационной раны, качество жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ: за период с ноября 2021 по ноябрь 2023 гг. в рандомизированное исследование было включено 177 пациентов: 68 — в группу открытого ведения раны прямой кишки, 109 — в группу ушивания раны. В анализ включено по 50 пациентов в каждую группу. Установлено, что при открытом ведении раны продолжительность операции была статистически значимо меньше, чем при ушивании раны (30 [20; 40] против 55 [40; 60], $p < 0,0001$). Частота инфекционных осложнений в группе открытого ведения раны ниже: 11/50 (22%) против 16/50 (32%), $p = 0,26$; частота послеоперационных кровотечений выше: 4/50 (8%) против 2/50 (4%), $p = 0,7$; продолжительность послеоперационного койко-дня не отличалась: 6 (4; 7) против 6 (5; 7), $p = 0,22$, однако различия статистически не значимы. Длительность антибиотикотерапии при инфекционных осложнениях больше в группе открытого ведения раны: 6 (5; 6) дней против 5 (5; 6,5), $p = 0,02$. При развитии инфекционных осложнений выраженность воспалительной реакции была выше — уровень лейкоцитов $[15,9 (14,3; 19,5) \times 10^9/\text{л}$ против $13,1 (12; 15,6) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,01$] и гипертермия $[38,6 \pm 0,7$ против $38 \pm 0,6^\circ\text{C}$, $p = 0,02$] в группе открытого ведения раны. Раны в обеих группах зажили к тридцатому дню во всех наблюдениях, по качеству жизни группы не отличались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: результаты рандомизированного исследования продемонстрировали эффективность и безопасность открытого ведения раны прямой кишки после ТЭМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансанальная эндомиохирургия, ТЭМ, открытое ведение раны прямой кишки, ушивание раны прямой кишки

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Синицын Р.К., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г. Открытое ведение раны прямой кишки после трансанальной эндомиохирургии. Результаты сравнительного рандомизированного проспективного исследования. Колопроктология. 2024; т. 23, № 3, с. 69–78. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-69-78>

Open management of rectal wound after transanal endoscopic microsurgery: randomized prospective study

Roman K. Sinitsyn¹, Michael V. Alekseev^{1,2}, Stanislav V. Chernyshov¹, Evgeny A. Khomyakov^{1,2}, Evgeny 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, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT *INTRODUCTION:* the wound following Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) is traditionally closed by suturing. However, some studies suggest that leaving the wound open after TEM might be a viable alternative. *STUDY OBJECTIVE:* to compare two methods of managing rectal wounds in patients after TEM. *PATIENTS AND METHODS:* patients were divided into 2 groups: the main group (open wound management) and the control group (suture wound management). The primary endpoint of the study was the morbidity rate. The secondary endpoints included the need and duration of antibacterial therapy, post-op hospital stay, the severity of the inflammatory response, the wound healing time and the quality of life. *RESULTS:* from November 2021 to November 2023, 177 patients were included in the randomized study: 68 in the open wound management group and 109 in the suture wound group. The analysis included 50 patients in each group. It was found that the operation time in the main group was significantly shorter (30 (20; 40) minutes versus 55 (40; 60), $p < 0.0001$). The infectious complications rate was lower in the open wound management group: 11/50 (22%) versus 16/50 (32%), $p = 0.26$; the postoperative bleeding rate was higher: 4/50 (8%) versus 2/50 (4%), $p = 0.7$. Post-op hospital stay did not differ: 6 (4; 7) days versus 6 (5; 7), $p = 0.22$. The duration of antibiotic therapy for infectious complications was longer in the open wound management group: 6 (5; 6) days versus 5 (5; 6.5), $p = 0.02$. In the case of infectious complication the inflammatory response was higher in the group of the open wound management: white blood cell counts ($15.9 (14.3; 19.5) \times 10^9/L$ versus $13.1 (12; 15.6) \times 10^9/L$, $p = 0.01$) and temperature ($38.6 \pm 0.7^\circ C$ versus $38 \pm 0.6^\circ C$, $p = 0.02$). Wounds in both groups healed by the 30th day, and the quality of life did not differ between groups. *CONCLUSION:* the results of the randomized study demonstrated the efficacy and safety of open rectal wound management after TEM.

KEYWORDS: transanal endoscopic microsurgery, TEM, open rectal wound management, rectal wound suturing

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Sinitsyn R.K., Alekseev M.V., Chernyshov S.V., Khomyakov E.A., Rybakov E.G. Open management of rectal wound after transanal endoscopic microsurgery: randomized prospective study. *Koloproktologia*. 2024;23(3):69–78. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-69-78>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Синицын Роман Константинович, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: info@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Sinitsyn R.K., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya St. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: info@gnck.ru

Дата поступления — 11.07.2024
Received — 11.07.2024

После доработки — 12.07.2024
Revised — 12.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024
Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

За последние четыре десятилетия трансанальная эндомиохирургия (ТЭМ) стала широко применяться в лечении новообразований прямой кишки [1–4,9], при этом «классическая» ТЭМ обычно завершается ушиванием послеоперационной раны [1,4,5,10]. Предполагается, что это обеспечивает первичное заживление в большинстве случаев, однако эндолюминальное формирование швов — технически сложная методика, которая требует специального тренинга, длительного периода обучения, приводит к увеличению времени операции [9,11].

Существует ряд зарубежных исследований, проведенных на небольших группах пациентов, которые предлагают использовать открытое ведение раны как альтернативный метод завершения ТЭМ [6–8]. Полученные результаты свидетельствуют, что открытое ведение ран, по меньшей мере, не увеличивает частоту осложнений. Исходя из опыта зарубежных коллег [8], в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено собственное проспективное

рандомизированное исследование, целью которого являлось сравнение открытого и закрытого ведения раны прямой кишки после ТЭМ в отношении послеоперационных осложнений, продолжительности операции, сроков заживления раны и качества жизни пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2021 г. по ноябрь 2023 г. выполнено сравнительное рандомизированное исследование, гипотезой которого являлось то, что ведение раны после трансанальной эндомиохирургии открытым способом является безопасной альтернативой традиционной методике, то есть планировалось проведение исследования не меньшей эффективности (non-inferiority).

После установки диагноза и получения согласия на участие в исследовании пациенту, подходящему под критерии включения, присваивался индивидуальный номер, полученный при помощи генератора последовательности случайных чисел интернет-ресурса

«www.randstuff.ru». В соответствии с присвоенным индивидуальным номером пациенты распределялись на две группы: основная — группа открытого ведения раны прямой кишки и сравнения — группа ушивания раны прямой кишки.

Размер выборки был рассчитан по методу Отдельновой К.А. [19]. При уровне значимости 0,05 и при средней точности исследования размер выборки составил 100 человек, по 50 в каждой группе.

Первичной точкой исследования была частота послеоперационных осложнений (кровотечение, инфекционные осложнения), вторичными точками исследования — частота назначения антибактериальных препаратов, продолжительность пребывания в стационаре после ТЭМ, сроки заживления послеоперационной раны, качество жизни.

В исследование включались пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие, которым планировалось ТЭМ по поводу опухоли прямой кишки.

Из исследования исключались пациенты:

- с циркулярным дефектом прямой кишки после ТЭМ;
- с интраперитонеальным дефектом прямой кишки;
- с наличием синхронных и метасинхронных злокачественных опухолей;
- перенесшие неоадьювантную химиолучевую терапию по поводу рака прямой кишки;
- с рецидивными опухолями прямой кишки.

Всем пациентам на амбулаторном этапе выполнялся пальцевой осмотр прямой кишки, инструментальные исследования: ректосигмоколоноскопия с выполнением биопсии, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), магнитно-резонансная томография органов малого таза (МРТ).

Предоперационная подготовка в двух группах проходила по стандартной методике — очистка прямой кишки с использованием микроклизм «Энема клин» (Набикасим Индастриз, Пакистан) 240 мл вечером и 240 мл утром, перед операцией.

Всем пациентам за 30 минут до внутриспросветного разреза внутривенно производилась антибиотикопрофилактика препаратом ампициллин в комбинации с сульбактамом в дозировке 1 г ампициллина и 500 мг сульбактама или ципрофлоксацин 500 мг с метронидазолом 500 мг.

Для разметки границ удаления опухоли прямой кишки применялся монополярный коагулятор, полное иссечение опухоли выполнялось ультразвуковыми ножницами.

После удаления операционный препарат распределяли равномерно на полипропиленовой планшете, растягивали при помощи игл, а затем фиксировали в 10% растворе формалина и отправляли на патоморфологическое исследование (Рис. 1).

Для измерения длины и ширины раневого дефекта использовали раскрытые бранши ультразвуковых ножниц, размах которых составлял 14 мм.

Операцию завершали в зависимости от распределения пациентов в группы. В группе сравнения рану прямой кишки ушивали монофиламентной нитью с насечками V-loc180 3-0 (Covidien) длиной 23 см.

В послеоперационном периоде производили оценку частоты послеоперационных осложнений (частота кровотечений, частота развития инфекционных осложнений), необходимости и длительности назначения антибактериальных препаратов, времени оперативного вмешательства, выраженности системного воспалительного ответа, динамики заживления раны, качества жизни.

Для оценки выраженности системного воспалительного ответа измеряли температуру тела (Т), определяли уровень лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ). При наличии у пациента лихорадки $\geq 38,0^\circ\text{C}$, лейкопении (уровня лейкоцитов ниже $4 \times 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоза (уровня лейкоцитов выше $11 \times 10^9/\text{л}$), высокого уровня СРБ (выше 100 мг/л) состояние расценивали как инфекцию области хирургического вмешательства (ИОХВ), что являлось показанием к антибактериальной терапии.

Длительность антибактериальной терапии определялась по лабораторным и клиническим показателям и продолжалась до их нормализации.

Частота заживления раны оценивалась визуально на 30 день после оперативного вмешательства.

Для оценки качества жизни пациентов после ТЭМ использовали опросник FIQL (Fecal Incontinence Quality of Life), состоящий из 29 вопросов, который используется для оценки проблем, связанных с недержанием кала [17]. Эти вопросы относятся к 4 категориям: 1) образ жизни; 2) адаптация/

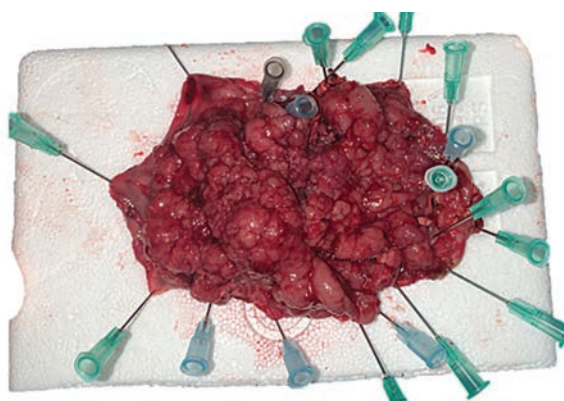


Рисунок 1. Патоморфологический препарат удаленной стенки кишки с опухолью

Figure 1. Pathomorphological preparation of the removed intestinal wall with a tumor

поведение; 3) депрессия/самооценка; 4) неловкость/смущение. В каждой категории оценка проводится по 4-балльной шкале, где 1 — наиболее низкий функциональный статус, 4 — высокий функциональный статус.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные, полученные в ходе исследования, вносились в таблицу Microsoft Excel 2019. Статистическую обработку результатов производили в MedCalc statistics software v. 19.6.1 (MedCalcSoftware Ltd, Belgium) и RStudio (Rv. 4.4.0 (RCoreTeam, Vienna, Austria)) с применением библиотек base и GenBinomApps.

В статистическом анализе использовали параметрические и непараметрические методы. Для количественных признаков проводилась проверка на нормальное распределение при помощи критерия Шапиро–Уилка. При описании количественных данных с нормальным распределением производили расчет средних (M) и среднеквадратического отклонения ($\pm \sigma$). При не Гауссовом распределении использовали медиану (Me), нижний и верхний квартили ($Q_1; Q_3$). При сравнении средних применяли t -критерий Стьюдента, для медиан — U -критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных признаков применяли χ^2 Пирсона при ожидаемых значениях > 10 для четырехпольных таблиц и > 5 для многопольных; в остальных случаях использовали двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для первичных точек произведен расчет границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) методом Клоппера–Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с ноября 2021 г. по ноябрь 2023 г. в исследование было включено 177 пациентов: 68 — в группу с открытым ведением раны прямой кишки, 109 — в группу с ушиванием раны прямой кишки.

На этапе скрининга из группы открытого ведения раны прямой кишки были исключены 14 пациентов: 6 — из-за наличия синхронно-метахронных опухолей толстой кишки, еще 6 — из-за рецидивных опухолей, и двое пациентов — из-за прохождения химиолучевой или иммунотерапии в связи со злокачественными опухолями. После рандомизации были исключены еще трое пациентов из-за интраоперационного соединения с брюшной полостью, что потребовало ушивания раны и формирования отключающей стомы.

У одного пациента после удаления опухоли образовался циркулярный дефект, и по решению хирурга были наложены отдельные узловые швы.

В группе с ушиванием раны прямой кишки на этапе скрининга был исключен 51 пациент: 12 из них — из-за наличия синхронно-метахронных опухолей толстой кишки, 35 — в связи с рецидивными опухолями, и еще четверо — из-за прохождения химиолучевой или иммунотерапии по поводу злокачественных опухолей. После рандомизации из группы исключили еще 5 пациентов из-за интраоперационного соединения с брюшной полостью, что потребовало формирования отключающей стомы. Трое других пациентов были исключены после обнаружения циркулярных дефектов при удалении опухоли, что потребовало наложения отдельных узловых швов по решению хирурга. Таким образом, в анализ включено 100 пациентов, по 50 в каждую группу (Рис. 2).

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, расстоянию дистального края опухоли от края ануса, расположению опухоли по окружности, наибольшему размеру дефекта стенки кишки (при полной

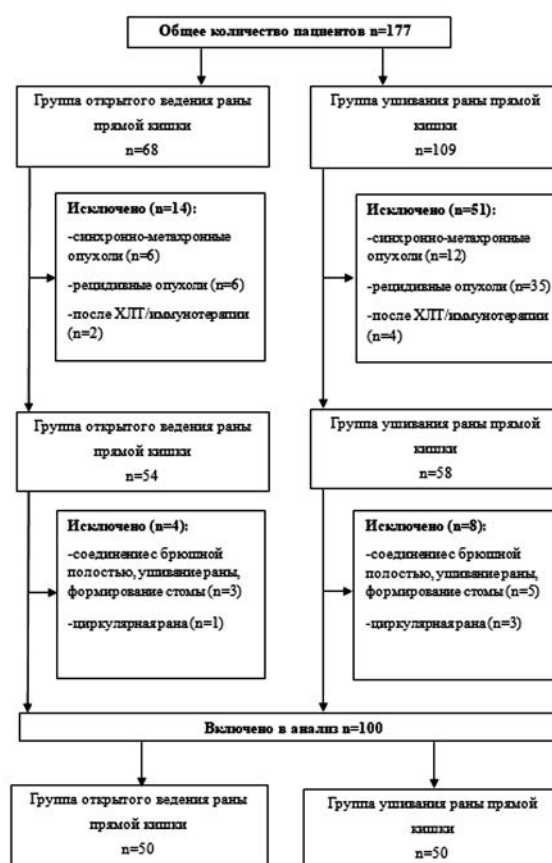


Рисунок 2. Блок-схема исследования
Figure 2. Block diagram of the study

Таблица 1. Основные характеристики групп
Table 1. Characteristics of the groups

Параметры	Открытая рана (n = 50)	Ушивание раны (n = 50)	p
Возраст пациентов (лет), Me (Q ₁ ;Q ₃)	63 (58;69)	65 (58;73)	0,16
Пол, n (%)			0,54
Мужской	23 (46%)	20 (40%)	
Женский	27 (54%)	30 (60%)	
Расстояние до дистального края опухоли от наружного края ануса (см), Me (Q ₁ ;Q ₃)	5 (3;7)	6,3 (4;8)	0,18
Расположение опухоли, n (%):			0,9
Задняя окружность	18 (36%)	17 (34%)	
Передняя окружность	13 (26%)	15 (30%)	
Боковая окружность	19 (38%)	18 (36%)	
Наибольший размер дефекта стенки кишки (при полной инсuffляции) (см) M (± σ)	3,9 ± 1,1	4,4 ± 1,4	0,14
Площадь удаленного препарата (см ²) Me (Q ₁ ;Q ₃)	16,6 (7,5; 30)	19 (10; 43,5)	0,17
Гистологическая структура опухоли, n (%):			0,6
аденомы	34 (68%)	29 (58%)	
нейроэндокринные опухоли pT1a	2 (4%)	3 (6%)	
нейроэндокринные опухоли pT1b	1 (2%)	0	
ГИСО pT1	1 (2%)	0	
плоскоклеточные карциномы pT1	1 (2%)	0	
аденокарциномы pT1(sm1)	4 (8%)	3 (6%)	
аденокарциномы pT1(sm2)	1 (2%)	5 (10%)	
аденокарциномы pT1(sm3)	3 (6%)	6 (12%)	
аденокарциномы pT2	2 (4%)	3 (6%)	
аденокарциномы pT3	1 (2%)	1 (2%)	

Таблица 2. Результаты проспективного исследования
Table 2. Results of a prospective study

Параметры	Открытая рана (n = 50)	Ушивание раны (n = 50)	p
Продолжительность операции, мин. Me (Q ₁ ;Q ₃)	30 (20; 40)	55 (40; 60)	< 0,0001
Общая частота послеоперационных осложнений, n (%), 95% ДИ	15 (30%) (17,9–44,6)	18 (36%) (22,9–50,8)	0,52
Частота развития инфекционных осложнений, n (%), 95% ДИ	11 (22%) (11,5–36,0)	16 (32%) (19,5–46,7)	0,27
Частота послеоперационных кровотечений, n (%), 95% ДИ	4 (8%) (2,2–19,9)	2 (4%) (0,5–13,7)	0,7
Послеоперационный койко-день, Me (Q ₁ ;Q ₃)	6 (4;7)	6 (5;7)	0,22

инсuffляции), площади удаленного препарата, гистологической структуре (Табл. 1).

При сравнении групп установлено, что при открытом ведении раны прямой кишки продолжительность операции составила 30 (20; 40) минут против 55 (40; 60) минут, различия статистически достоверны ($p < 0,0001$). Инфекционные осложнения возникали несколько чаще в группе ушивания раны: 16 (32%; 95% ДИ: 19,5–46,7) против 11 (22%; 95% ДИ: 11,5–36,0), $p = 0,27$, а послеоперационные кровотечения — в группе открытого ведения раны прямой кишки: 4 (8%; 95% ДИ: 2,2–19,9) против 2 (4%; 95% ДИ: 0,5–13,7), $p = 0,7$, однако полученные различия не достигли статистической значимости, а значения доверительных интервалов пересекались. Таким образом, группы по частоте послеоперационных осложнений не различались: 15 (30%; 95% ДИ: 17,9–44,6) против 18 (36%; 95% ДИ: 22,9–50,8), $p = 0,52$, соответственно. Продолжительность послеоперационного

койко-дня в двух группах составила 6 ((4;7) против (5;7), $p = 0,22$), различия статистически недостоверны (Табл. 2).

Следует отметить, что кровотечения в основной группе купировались назначением гемостатиков (этамзилата или аминокапроновой кислоты), а у одного пациента группы сравнения потребовалось хирургическое вмешательство с остановкой кровотечения путем наложения гемостатического шва. Также у 2 пациентов с открытым ведением раны возник абсцесс малого таза, что потребовало формирования отключающей стомы (Табл. 3).

Всем пациентам в обеих группах за 30 минут до начала операции выполнялась внутривенная антибиотикопрофилактика. Медиана длительности антибактериальной терапии при инфекционных осложнениях у 11 пациентов открытой группы составила 6 (5;6) дней против 5 (5;6,5) дней у 16 больных закрытой группы ($p = 0,02$) (Табл. 4).

Таблица 3. Тяжесть осложнений (классификация Clavien–Dindo) [18]**Table 3.** Severity of complications (Clavien–Dindo classification) [18]

Тяжесть осложнений	Характер осложнений	Вмешательство	Открытая рана (n = 50)	Ушивание раны (n = 50)	p
II	Послеоперационное кровотечение	–	4 (8%)	1 (2%)	0,36
IIIb	Послеоперационное кровотечение	Остановка кровотечения	0 (0%)	1 (2%)	1,0
	Абсцесс малого таза	Отключающая стома	2 (4%)	0 (0%)	0,5

Таблица 4. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия в открытой и закрытой группах**Table 4.** Antibiotic prophylaxis and antibiotic therapy in open and closed groups

Параметры	Открытая рана	Ушивание раны	p
Антибиотикопрофилактика, n (%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)	1,0
Антибиотикотерапия при инфекционных осложнениях, n (%)	11/50 (22%)	16/50 (32%)	0,27
Длительность антибиотикотерапии при инфекционных осложнениях, дни Me (Q ₁ ;Q ₃)	6 (5;6) n = 11	5 (5;6,5) n = 16	0,02

Таблица 5. Выраженность системного воспалительного ответа**Table 5.** Severity of systemic inflammatory response

Параметры	Без инфекционных осложнений			С инфекционными осложнениями		
	Открытая рана (n = 39)	Ушивание раны (n = 34)	p	Открытая рана (n = 11)	Ушивание раны (n = 16)	p
СРБ, мг/л, Me (Q ₁ ;Q ₃)	27,3 (13,7; 85,5)	23 (4,6; 60,8)	0,2	161,4 (129,7; 183,9)	146,5 (116,1; 170,5)	0,44
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л, Me (Q ₁ ;Q ₃)	8 (6,2; 9,1)	8,2 (6,3; 9,8)	0,51	15,9 (14,3; 19,5)	13,1 (12; 15,6)	0,01
Температура, °C M(±σ)	36,5 ± 0,24	36,5 ± 0,2	0,3	38,6 ± 0,7	38 ± 0,6	0,02

Таблица 6. Оценка качества жизни пациентов по опроснику FIQL в день выписки и через месяц после операции**Table 6.** Assessment of the quality of life of patients using the FIQL questionnaire on the day of discharge and one month after surgery

Параметры	В день выписки			Через месяц после операции		
	Открытая рана (n = 20)	Ушивание раны (n = 20)	p	Открытая рана (n = 20)	Ушивание раны (n = 20)	p
Образ жизни Me (Q ₁ ;Q ₃)	3,4 (3,05; 3,65)	3,45 (3,2; 3,7)	0,55	3,55 (3,35; 3,6)	3,6 (3,35; 3,8)	0,39
Адаптация/поведение Me (Q ₁ ;Q ₃)	4 (4; 4)	4 (3,78; 4)	0,22	4 (3,89; 4)	4 (3,89; 4)	0,63
Депрессия/самооценка Me (Q ₁ ;Q ₃)	3,79 (3,57; 3,86)	3,71 (3,5; 3,71)	0,14	3,71 (3,64; 3,71)	3,64 (3,57; 3,71)	0,18
Неловкость/смущение Me (Q ₁ ;Q ₃)	4,0 (3,83; 4)	4 (3,83; 4)	0,92	4 (4; 4)	4 (3,83; 4)	0,54

Для оценки выраженности системного воспалительного ответа сформированы следующие подгруппы: пациенты без инфекционных осложнений (39 — в основной и 34 человека — в группе сравнения) и пациенты с инфекционными осложнениями (11 — в основной и 16 человек — в группе сравнения). Было установлено, что уровень С-реактивного белка в подгруппе без инфекционных осложнений составил 27,3 (13,7; 85,5) мг/л — в основной группе против 23 (4,6; 60,8) мг/л — в группе сравнения, $p = 0,2$; в подгруппе с инфекционными осложнениями: 161,4 (129,7; 183,9) мг/л — в основной группе против 146,5 (116,1; 170,5) мг/л — в группе сравнения, $p = 0,44$. Уровень лейкоцитов в подгруппе без инфекционных осложнений составил 8 (6,2; 9,1) × 10⁹/л в основной группе против 8,2 (6,3; 9,8) × 10⁹/л — в группе сравнения, соответственно, $p = 0,51$; в подгруппе с инфекционными осложнениями — 15,9 (14,3; 19,5) × 10⁹/л — в основной против 13,1 (12; 15,6) × 10⁹/л — в группе сравнения, соответственно, $p = 0,01$. Температура тела

в подгруппе без инфекционных осложнений составила 36,5 ± 0,24 °C — в основной против 36,5 ± 0,2 °C — в группе сравнения, $p = 0,3$; в подгруппе с инфекционными осложнениями: 38,6 ± 0,7 °C — в основной против 38 ± 0,6 °C — в группе сравнения, $p = 0,02$ (Табл. 5).

Также производилась оценка частоты заживления раны в основной и контрольной группах. К тридцатому дню в обеих группах у всех больных наблюдалось заживление раны с формированием послеоперационного рубца (Рис. 3).

Для оценки качества жизни пациентов использовался опросник FIQL. Для анализа были отобраны по 20 человек из каждой группы. При сравнении качества жизни пациентов двух групп по предложенным категориям, как в день выписки, так и через месяц после операции, не получено статистически достоверных различий. При сравнении каждой группы в динамике через месяц после операции отмечалась положительная динамика в виде увеличения баллов опросника,

то есть качества жизни пациентов в обеих группах (Табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

С доисторических времен путем наблюдений и накопленного опыта человек пришел к идее ускорения процессов заживления ран путем сближения ее краев, очищения, применения природных антисептиков и антибиотиков [23]. Хирургическая парадигма «если есть возможность, то рану нужно закрыть» господствует и по сей день.

Предложенная Buess G. в 1983 г трансанальная эндомикрохирургия [4,9] не была исключением и предусматривала удаление новообразований прямой кишки с последующим наложением швов на операционную рану [9]. Несмотря на малоинвазивность, ТЭМ, как и любое хирургическое вмешательство, имеет риск

развития периоперационных осложнений, среди которых: кровотечение и инфекция — наиболее частые [10,14–16]. Вопрос о том, позволяет ли наложение первичных швов на послеоперационную рану стенки прямой кишки снизить эти риски и сделать операцию более безопасной был и остается актуальным. Опыт промежностной проктологии свидетельствует зачастую об обратном. «Классическая» геморроидэктомия по Миллигану-Моргану, иссечение свищей в просвет прямой кишки с ведением раны открытым способом показало свою эффективность [20–22].

В мировой литературе имеется небольшое количество исследований, направленных на изучение безопасности ведения открытой раны прямой кишки после ТЭМ. В проспективное рандомизированное исследование Ramirez et al. [11] было включено 40 пациентов после ТЭМ, распределенные в две группы: в группу А вошли 21 пациент, где рана прямой кишки ушивалась, в группу В вошли 19 пациентов, где рана

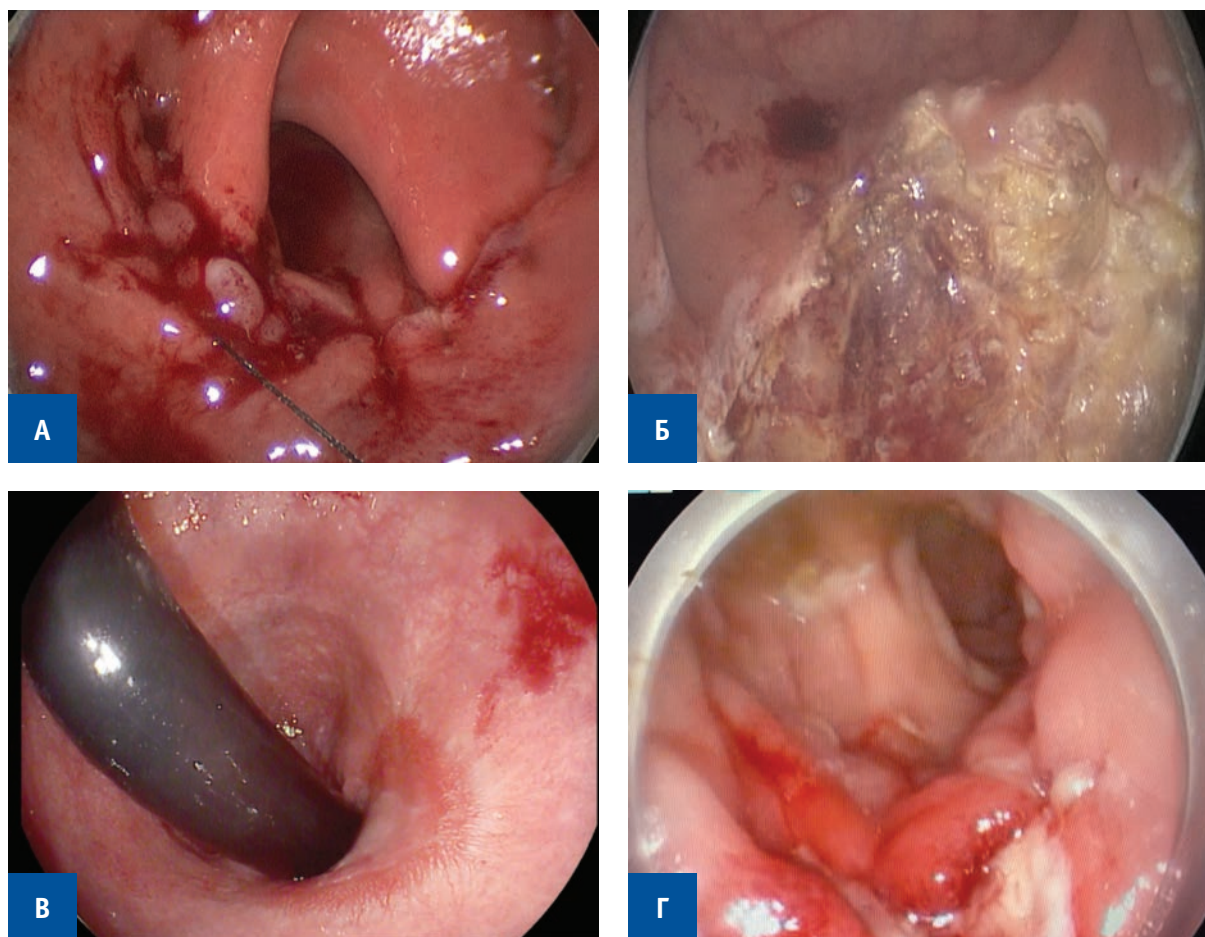


Рисунок 3. Вид раны прямой кишки после трансанальной эндомикрохирургии и через 30 дней после операции (А — Ушитая рана (по окончании операции), Б — Открытая рана (по окончании операции), В — Вид области вмешательства в группе открытой раны (30 день после операции), Г — Вид области вмешательства в группе ушитой раны (30 день после операции))

Figure 3. Rectal wound after transanal endoscopic microsurgery and in thirty days

прямой кишки велась открыто. В течение 30 дней после операции не было ни одного инфекционного осложнения в обеих группах. Тем не менее, в первую неделю после операции по 1 пациенту в обеих группах (1/21 (4%) против 1/19 (5%), $p = \text{н/д}$) возникло послеоперационное кровотечение, купированное консервативно.

В проспективном рандомизированном исследовании Hahnloser et al. [12] были сформированы две группы после ТЭМ: в основную группу вошли 35 пациентов, где рана прямой кишки велась открыто, в контрольную группу — 40 пациентов, которым рана прямой кишки ушивалась. Было отмечено отсутствие статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений: 6% (2/35) — в открытой группе против 10% (4/40) — в группе ушивания раны ($p = 0,2$). Частота послеоперационных кровотечений составила 11% (4/35) против 3% (1/40), $p = 0,2$, соответственно.

Сходные результаты приведены в проспективном рандомизированном исследовании Brown et al. [13], где 50 пациентов были также распределены на две группы — открытая (22 пациента) и закрытая (28 пациентов). При этом также не было обнаружено статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений: 0% (0/22) — в открытой против 3% (1/28) — в закрытой группах, $p = 0,39$ и частоте постоперационных кровотечений — 23% (5/22) против 7% (2/28), $p = 0,08$, соответственно.

Результаты нашего исследования также продемонстрировали, что ведение послеоперационной раны открытым способом безопасно, так как частота послеоперационных осложнений между группами статистически достоверно не различалась: 30% — в открытой группе против 36% — в закрытой группе, $p = 0,52$, включая частоту кровотечений (8% против 4%, $p = 0,7$)

Ушивание раны в просвете кишки — технически сложный этап операции, который приводит к существенному увеличению длительности оперативного вмешательства. Так, в исследовании Ramirez et al. [11] отмечено различие между двумя группами на 16 минут (77,8 (20–180) мин. против 93,8 (40–180) мин. ($p = \text{н/д}$)); в исследовании Hahnloser et al. [12] на 28 минут (62 ± 16 минут против 90 ± 51 минут, $p = 0,04$); и в работе Brown et al. [13] на 6 минут ($48,5 \pm 12,4$ мин. — против $54,1 \pm 10,8$ мин., $p = 0,50$). В нашей работе удалось сократить время операции в открытой группе до 30 (20;40) мин. против 55 (40;60) — в закрытой группе, $p < 0,0001$, с разницей в 25 минут.

Нами установлено, что длительность антибиотикотерапии у 11 пациентов группы открытого ведения раны была на 1 день больше: 6 (5;6) против 5 (5;6,5),

$p = 0,02$, чем у 16 больных группы ушивания. Скорее всего, это обусловлено более выраженной воспалительной реакцией при открытом ведении раны при развитии инфекционных осложнений: концентрация СРБ — 161,4 (129,7; 183,9) мг/л против 146,5 (116,1; 170,5) мг/л ($p = 0,44$), уровень лейкоцитов — $15,9 \times 10^9/\text{л}$ (14,3; 19,5) против $13,1 \times 10^9/\text{л}$ (12; 15,6), $p = 0,01$; уровень гипертермии — $38,6 \pm 0,7^\circ\text{C}$ против $38 \pm 0,6^\circ\text{C}$, $p = 0,02$. Вместе с тем, у 2 пациентов с открытым ведением раны сформировались абсцессы таза, что послужило поводом к формированию отключающей стомы.

Несмотря на большую выраженность системного воспалительного ответа у пациентов с открытой раной, это не оказывало влияния на длительность послеоперационного койко-дня. Так, в исследовании Ramirez et al. [11] и Hahnloser et al. [12] средний койко-день после операции не различался — 3,8 (2–6) vs 3,9 (2–7), $p = \text{н/д}$, и 3,4 ($\pm 1,9$) vs 3,4 ($\pm 3,5$), $p = 0,9$, соответственно. В нашем исследовании койко-день также не отличался и составил 6 (4;7) — в группе открытого ведения раны против 6 (5;7) — в группе с ушиванием, $p = 0,22$.

При оценке частоты заживления послеоперационной раны в двух группах нами было установлено, что к 30 послеоперационному дню происходит эпителизация раны у всех пациентов обеих групп. Также не наблюдалось различий между группами в качестве жизни пациентов в послеоперационном периоде по шкале FIQL.

Сильной стороной проведенного исследования является его проспективный рандомизированный характер. К недостаткам можно отнести относительно небольшую выборку пациентов, одноцентровый характер, что возможно указывает на необходимость проведения схожих исследований в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования открытое ведение раны безопасно, так как не приводит к большей частоте послеоперационных осложнений и снижению качества жизни. При этом продолжительность операции сокращается на 25 минут ($p < 0,0001$).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Сеницын Р.К., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г.

Сбор и обработка материала: Сеницын Р.К.

Статистическая обработка: Сеницын Р.К., Алексеев М.В.

Написание текста: Сеницын Р.К., Алексеев М.В.

Редактирование: Рыбаков Е.Г.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Concept and study design: Roman K. Sinitsyn, Michael V. Alekseev, Stanislav V. Chernyshov, Evgeny A. Khomyakov, Eugeny G. Rybakov

Material collection and processing: Roman K. Sinitsyn

Statistical processing: Roman K. Sinitsyn, Michael V. Alekseev

Writing of the text: Roman K. Sinitsyn, Michael V. Alekseev

Editing: Eugeny G. Rybakov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Рыбаков Евгений Геннадиевич — д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-3919-9067

Чернышов Станислав Викторович — д.м.н., заведующий отделением малоинвазивной онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-6212-9454

Алексеев Михаил Владимирович — д.м.н., заведующий отделом онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-3399-0608

Хомяков Евгений Александрович — к.м.н., н.с. отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ассистент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-3399-0608

Синицын Роман Константинович — аспирант ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0009-0002-0134-6698

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Roman K. Sinitsyn — 0009-0002-0134-6698

Michael V. Alekseev — 0000-0002-3399-0608

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saclarides TJ. Transanal Endoscopic Microsurgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015 Sep;28(3):165–75. doi: [10.1055/s-0035-1562889](https://doi.org/10.1055/s-0035-1562889) PMID: 26491409; PMCID: PMC4593923.
2. Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Минакин Н.И., и соавт. Результаты паллиативного и радикального лечения новообразований прямой кишки методом трансанальной эндомиохирургии. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2007;1:11–12. / Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Minakin N.I., et al. Results of Palliative and Radical Treatment of Rectal Neoplasms by Transanal Endomicrosurgery Method. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2007;1:11–12. (in Russ.).
3. Шелыгин Ю.А., Чернышов С.В., Пересада И.В., и соавт. Первый опыт трансанальных эндоскопических операций. *Колопроктология.* 2012;2(40):34–39. / Shelygin Y.A., Chernyshev S.V., Peresada I.V., et al. The first experience of transanal endoscopic operations. *Koloproktologia.* 2012;2(40):34–39. (in Russ.).
4. Buess G, Theiss R, Günther M, et al. Transanale endoskopische Mikrochirurgie [Transanal endoscopic microsurgery]. *Leber Magen Darm.* 1985 Nov;15(6):271–9. German. PMID: 4079630.
5. Kim BC. Transanal Endoscopic Microsurgery. *Ann Coloproctol.* 2017 Feb;33(1):5–6. doi: [10.3393/ac.2017.33.1.5](https://doi.org/10.3393/ac.2017.33.1.5) Epub 2017 Feb 28. PMID: 28289656; PMCID: PMC5346782.
6. 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.
7. 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.
8. Синицын Р.К., Алексеев М.В., Чернышов С.В., и соавт. Безопасно ли оставлять рану прямой кишки после трансанальной эндомиохирургии открытой? (систематический обзор и метаанализ).

- Колопроктология.* 2024;23(1):181–187. doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187) / Sinitsyn R.K., Alekseev M.V., Chernyshov S.V., et al. 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.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187)
9. Buess G, Mentges B, Manncke K, et al. Technique and results of transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer. *The American Journal of Surgery.* 163(1), 63–70 doi: 10.1016/0002-9610(92)90254-0
10. Transanal Endoscopic Microsurgery. Principles and Techniques. Editors: Peter A. Cataldo I Gerhard F. Buess. 2009, Springer Science + Business Media, LLC. NY 10013, USA. doi: [10.1007/978-0-387-76397-2](https://doi.org/10.1007/978-0-387-76397-2)
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Bignell MB, Ramwell A, Evans JR, et al. Complications of transanal endoscopic microsurgery (TEMS): a prospective audit. *Colorectal Dis.* 2010 Jul;12(7 Online):e99–103. doi: [10.1111/j.1463-1318.2009.02071.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02071.x) Epub 2009 Oct 19. PMID: 19843114.
15. Kreissler-Haag D, Schuld J, Lindemann W, et al. Complications after transanal endoscopic microsurgical resection correlate with location of rectal neoplasms. *Surg Endosc.* 2008 Mar;22(3):612–6. doi: [10.1007/s00464-007-9721-y](https://doi.org/10.1007/s00464-007-9721-y) Epub 2007 Dec 20. PMID: 18095021.

16. van Heinsbergen M, Leijten JW, Slooter GD, et al. Quality of Life and Bowel Dysfunction after Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Cancer: One Third of Patients Experience Major Low Anterior Resection Syndrome. *Dig Surg.* 2020;37(1):39–46. doi: [10.1159/000496434](https://doi.org/10.1159/000496434) Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185474.
17. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al. Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2000 Jan;43(1):9–16; discussion 16–7. doi: [10.1007/BF02237236](https://doi.org/10.1007/BF02237236) PMID: 10813117.
18. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187–96. doi: [10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2) PMID: 19638912.
19. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях. Сб. трудов 2-го ММИ. 1980;150(6):18–22. / Otdel'nová K.A. Determining the Necessary Number of Observations in Social and Hygienic Studies. Collected Works of the 2nd MMI. 1980;150(6):18–22. (In Russ.).
20. Rodríguez-Wong U, Rodríguez-Medina U, Medina-Murillo GR. Randomized clinical trial with topical diltiazem for post-hemorrhoidectomy wound healing. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019 Jan-Mar;84(1):119–122. English, Spanish. doi: [10.1016/j.rgmx.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.10.001) Epub 2018 Dec 24. PMID: 30591198
21. You SY, Kim SH, Chung CS, et al. Open vs. closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2005 Jan;48(1):108–13. doi: [10.1007/s10350-004-0794-6](https://doi.org/10.1007/s10350-004-0794-6) PMID: 15690666.
22. Chalya PL, Mabula JB. Fistulectomy versus fistulotomy with marsupialisation in the treatment of low fistula-in-ano: a prospective randomized controlled trial. *Tanzan J Health Res.* 2013 Jul;15(3):193–8. doi: [10.4314/thrb.v15i3.7](https://doi.org/10.4314/thrb.v15i3.7) PMID: 26591709.
23. Ozgok Kangal MK, Regan JP. Wound Healing. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30571027.

OverStitch Sx™

Endoscopic Suturing System

Теперь и для
одноканальных
эндоскопов

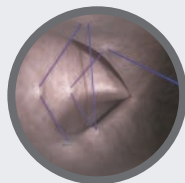
OverStitch™
Endoscopic Suturing System



Ушивание дефектов



Плотное соединение
тканей



Аппроксимация тканей
большой площади

OverStitch™
Endoscopic Suturing System

Для двухканальных эндоскопов

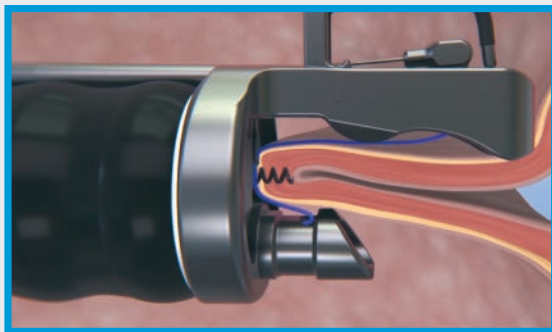
OverStitch Sx™
Endoscopic Suturing System

Для одноканальных эндоскопов

Завершите эндоскопическую операцию без ограничения размера дефекта

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

Полнотенное ушивание



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

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

ОБРАТИВШИСЬ НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ, ПАЦИЕНТ ПОЛУЧИТ ИНФОРМАЦИЮ О:



возможных осложнений 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**

8-800-775-30-49

С 9:00 до 18:00 по московскому
времени (кроме выходных)

Для специалистов здравоохранения. Информация не является рекомендацией компании Такеда, рекламой компании или ее продукции, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом.

*«Непрерывность терапии в условиях ограниченного доступа к ЛПУ»

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



**ОТСКАНИРУЙТЕ
QR-КОД,**

чтобы ознакомиться
со всеми Программами
поддержки пациентов
от ООО «Такеда
Фармасьютикалс»

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-79-86>



Genotype-phenotype correlation in children with adenomatous polyposis syndrome

Linara R. Khabibullina¹, Olga V. Shcherbakova¹, Vitaly P. Shubin²,
Alexander Yu. Razumovsky³, Alexey S. Tsukanov²

¹Clinical Hospital Pirogov Russian National Research Medical University (Leninsky Ave., 117, Moscow, 119571, Russia)

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

³Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117513, Russia)

ABSTRACT *AIM: to identify the genotype-phenotype correlation in children with familial adenomatous polyposis (FAP) and to assess the risk of surgery.*

PATIENTS AND METHODS: a retrospective study included children with FAP from January 2000 to December 2023. For analysis they were divided in two groups ("severe" and "non-severe" genotype) according to the results of the genetics.

RESULTS: forty-two patients from 36 families with FAP were included in the study. Statistical analysis revealed that the mean age at the time of surgery was significantly different and was 13 ± 4 years in the "severe" genotype group vs. 16 ± 1 in the "non-severe" group ($p = 0.04$). The age of first colonoscopy (OR: 0.74, 95% CI: 0.53–0.94, $p = 0.03$) and the carpeting of polyps (OR: 8.06, 95% CI: 1.71–81.1, $p = 0.04$) were significantly associated with severe genotype.

CONCLUSION: the "severe" genotype is characterized by earlier onset of the disease and age of colonoscopy, of polyps carpeting.

KEYWORDS: adenomatous polyposis syndrome, APC, children

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Khabibullina L.R., Shcherbakova O.V., Shubin V.P., Razumovsky A.Yu., Tsukanov A.S. Genotype-phenotype correlation in children with adenomatous polyposis syndrome. *Koloproktologia*. 2024;23(3):79–86. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-79-86>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Khabibullina Linara Radikovna, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Leninsky av, 117, Moscow, 119571, Russia. Phone +79379982131; e-mail: habibull.lin@yandex.ru

Received — 25.04.2024

Revised — 08.07.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

INTRODUCTION

Familial adenomatous polyposis syndrome (FAP) is a hereditary disease characterized by adenomas in the large intestine and other organs such as the stomach, duodenum, thyroid gland, etc. [1]. Colorectal cancer in FAP develops inevitably in 100% of patients in the absence of timely surgery. The prevalence of the disease is estimated at 2.29–3.2 cases per 100,000 people, as a rule, with the same lesion of both genders. It is worth noting that in one third of patients, pathogenic variants arise *de novo*, that is, the found variant occurs for the first time in the patient and is

absent in both parents [2]. The diagnosis of FAP is established when adenomas are detected in the large intestine, as well as during a molecular genetic study for the presence of a pathogenic variant of the APC gene. However, genetic testing of patients with FAP is necessary not only for the final verification of the diagnosis, but also to determine the severity of the disease, the risk of extra-intestinal manifestations, and to predict the time for surgery [2]. The aim of the study was to identify the genetic and phenotypic correlation in children with FAP and to determine the relationship of the genotype with the risk of surgery before the age of 18.

PATIENTS AND METHODS

An observational study included children with FAP in the surgical unit from January 2000 to December 2023.

The inclusion criteria in the study were:

1. The age of patients under 18 years;
2. A confirmed pathogenic variant in the *APC* gene.

The study did not include patients with FAP without performed genetic testing.

Data Collection Methodology

To describe the number of adenomas, the indicator 'more/less than 100' was used, based on current Russian Guidelines for FAP [3]. When detecting the endoscopic picture of 'multiple polyposis', the inability to count the number of adenomas, as well as in cases where most of the mucous layer of the large intestine is covered with adenomas with rare 'islands' of the normal mucous layer, the indicator 'carpeting' of the intestine with polyps was used [4].

To analyze the genetic and phenotypic correlation, we divided the data of the molecular genetic study taking into account the site of the pathogenic variant, that is, by codons. Based on the Guidelines for the treatment of FAP in children (European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (ESPGHAN)) [5], as well as updated European Guidelines for the FAP, *MutYH*-associated polyposis, gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of stomach (GAPPS) and other rare syndromes of adenomatous polyposis (European Group on the Study of Hereditary Tumors (EHTG) and the European Society of Coloproctologists (ESCP)) [6,7,8] 3 forms of the disease were identified (Table 1):

- severe disease — when the pathogenic variant is localized in the region from 1250 to 1464 codons;
- classical disease — when the pathogenic variant is localized in the area from 168 to 1580 codons (with the exception of the area from 1250 to 1464 codons);

- attenuated disease — when the pathogenic variant is localized in areas before 168 and after 1580 codons.

The descriptive characteristics of the patients are shown in Table 2.

Since the purpose of this study was to identify differences between the manifestations of the disease in children with severe forms compared with classical and attenuated forms, for subsequent analysis, we combined patients with classical and weakened forms into one group, thus forming 2 groups of patients: 'severe' ($n = 23$) and 'non-severe' ($n = 19$) genotypes [5,7].

Statistical Data Processing

Descriptive characteristics of variables are presented in the form of absolute values (indicating %) for categorical data. For quantitative data, the first step was to assess the normality of the distribution using the D'Agostine-Pearson method. With a normal distribution, the variables are presented as an arithmetic mean with an indication of the standard deviation ($\pm$ SD). With a distribution other than normal, the medians are indicated with an indication of the interquartile range (Q1;Q3).

A comparative analysis of numerical variables was performed using the Mann-Whitney U-test for median values and the Student t-test for averages. Categorical data were compared using the two-way Fisher exact test or χ^2 Pearson test. The differences between the groups were considered as statistically significant at $p < 0.05$. A univariate analysis of the selected predictors was performed by constructing four-field tables. The multiple logistic regression included indicators associated (at $p \leq 0.2$) with the target outcome based on the results of the univariate analysis. As a result, the values of the odds ratio with 95% coincidence intervals, p-value and the coefficient of variance inflation (VIF) were obtained.

To test the diagnostic value of the multivariate regression model, the area under the curve (AUC), the likelihood ratio and the Hosmer-Lemeshov test and McFadden R^2 were calculated. In order to determine the cumulative risk of surgery in childhood, the comparative Mantel-Cox

Table 1. Pathogenic variants of the APC gene and their distribution by form

Variant	Number of patients (%), (n = 42)
Codons 1250–1464 (severe form of FAP, n = 23 (55))	
c.3815C>G (p.Ser1272*)	1 (2.3)
c.3888delAinsCCT (p.Asp1297Leufs*9)	1 (2.3)
c.3927_3931delAAAGA (p.Glu1309Aspfs*4)	10 (from 8 families) (24)
c.3982C>T (p.Gln1328*)	1 (2.3)
c.4064_4128del (p.Ser1355Cysfs*9)	1 (2.3)
c.4067C>G (p.Ser1356*)	1 (2.3)
c.4127–4128delAT (p.Tyr1376Cysfs*9)	1 (2.3)
c.4201del (p.Ile1401Leufs*14)	6 (from 2 families) (14)
c.4216C>T (p.Gln1406*)	1 (2.3)
Codons 168–1249 and 1465–1580 (classical FAP form, n = 17 (40))	
c.530_531del (p.Asn177Ilefs*15)	1 (2.3)
c.1297C>T (p.Gln433*)	1 (2.3)
c.1312+1G>C	1 (2.3)
c.1408+1delG	1 (2.3)
c.1409–2A>G	1 (2.3)
c.1485delT (p.Thr496Hisfs*2)	1 (2.3)
c.1660C>T (p.Arg554*)	1 (2.3)
c.1690C>T (p.Arg564*)	1 (2.3)
c.1744–2A>G	1 (2.3)
c.1778G>A (p.Trp593*)	1 (2.3)
c.1816dupA (p.Ile606Asnfs*28)	1 (2.3)
c.2708_2714delACAGAAG (p.Asp903Valfs*11)	1 (2.3)
c.2960_2963dup (p.Glu988 Aspfs*2)	1 (2.3)
c.3036del (p.His1013Ilefs*9)	1 (2.3)
c.3249del (p.Asp1083Glufs*43)	1 (2.3)
c.3340 C>T (p.Arg1114*)	1 (2.3)
c.3682C>T (p.Gln1228Ter)	1 (2.3)
Codons before 168 and after 1580 (attenuated form of FAP, n = 2 (5))	
c.455_459delAAAAG (p.Glu152Glyfs*14)	1 (2.3)
delpr B (g.112071090_112071450)	1 (2.3)

analysis was performed with the calculation of the relative risk index (RR). The data analysis was carried out using the GraphPadPrism statistical software package, version 9.3.1 (GraphPad Software, USA).

RESULTS

In the period from 2000 to 2023, 42 patients from 36 families with a diagnosis of FAP were included in the study.

According to the site of pathogenic variants, the groups were distributed almost equally, with a slight predominance of the 'severe' genotype group (with 1250–1464 codons) — 23 (55%) patients. Among them, the most common site were codons 1309–10 (43%) patients from 8 families and

1401–6 (26%) patients from 2 families. The classical and attenuated forms were 40% and 5%, respectively.

A comparative analysis of groups with 'severe' and 'non-severe' genotypes was carried out. It was revealed that in the group of the 'severe' genotype, an earlier age of the beginning of the checkup was noted (12 ± 4 vs. 15 ± 2 , $p = 0.01$). In patients from the 'severe' genotype group, more than 100 adenomas ($p = 0.01$) and 'carpeting' adenomas ($p = 0.03$) were more often found. Surgery before the age of 18 was performed in 74% of cases for patients from the 'severe' genotype group and in 42% of cases for children from the 'non-severe' genotype group, although we failed to achieve statistical significance in this parameter ($p = 0.06$) (Table 3).

Table 2. *Characteristics of patients*

Feature	n = 42 (%)
Gender:	24 (57)
Female	18 (43)
Male	
Patients with a family history:	34 (81)
Examined without complaints	11 (26)
Age of patients examined without complaints, years	14 (11;14)
Examined after the appearance of complaints	23 (55)
The age of the patients examined after the appearance of complaints, years	15 (12;16)
Patients with no family history	8 (19)
'Severe' genotype:	23 (55)
Examined without complaints, due to family history	6 (26)
Examined after the appearance of complaints	17 (74)
'Non-severe' genotype:	19 (45)
Examined without complaints, due to family history	5 (26)
Examined after the appearance of complaints	14 (74)
Age at the time of manifestation of the disease, years (median)	14 (10;15)
Age at the time of the first colonofibroscopy, years (median)	14.5 (12;16)
The number of polyps is more than 100	30 (71)
'Carpeting' of the large intestine mucosa with polyps	23 (55)
Sizes of polyps, mm (median)	5 (4;8)
A history of endoscopic polypectomy	8 (19)
Malignant tumor of the thyroid gland	3 (7)
Gardner's syndrome	3 (7)
Adenocarcinoma before the age of 18	1 (2)
Operated before the age of 18	25 (59)
Age at the time of surgery, years (median)	16 (12;17)

Table 3. *Patients with 'severe' and 'non-severe' genotypes*

Indicators			p
	'Severe' genotype n = 23 (55%)	'Non-severe' genotype n = 19 (45%)	
Gender (female)	13 (57%)	11 (58%)	0.82
Age of FAP debut, years (median)	13 (7;15)	14.5 (12;16)	0.08
Age of the first colonoscopy, years (medium ± SD)	12 ± 4	15 ± 2	0.01
Familial APS history	19 (83%)	15 (79%)	0.92
Intestinal bleeding	12 (52%)	6 (32%)	0.22
The maximum size of polyps, mm (median)	4.5 (4;8)	5.5 (5;9)	0.17
The number of colonoscopies (median)	2 (2;2)	2 (2;2)	0.35
The number of polyps is over 100	20 (87%)	10 (53%)	0.01
'Carpeting' of the large intestine mucosa with polyps	16 (70%)	7 (37%)	0.03
High degree of dysplasia detected before surgery	1 (4%)	1 (5%)	0.62
High degree of dysplasia detected after surgery	2 (9%)	1 (5%)	0.86
Polyposis of the upper GI	8 (35%)	8 (42%)	0.33
A history of polypectomy	3 (13%)	5 (26%)	0.43
Age at the time of surgery, years (medium ± SD)	13 ± 4	16 ± 1	0.04
Operated before the age of 18	17 (74%)	8 (42%)	0.06

The logistic regression revealed that the factor 'carpeting' with adenomas (OR = 8.06, 95% CI:1.71–81.1, $p = 0.04$) was significantly associated with the 'severe' genotype of the disease (Table 4).

The diagnostic value of the regression model has been determined. The area under the curve was 0.85 ± 0.06 (95% CI: 0.72–0.96), $p = 0.0002$. The predictive value of a positive result is 78%, the predictive value of a negative result is 72%,

Table 4. Univariate analysis and multiple logistic regression

Indicators	Univariate Analysis OR (95% CI)	p	ОШ (95% ДИ) Multiple logistic regression OR (95% CI)	p	VIF
Female gender	0.95 (0.3–3.07)	0.82	–	–	–
Age of the first colonoscopy	0.74 (0.53–0.94)	0.03	0.71 (0.42–1.02)	0.1	1.3
Familial history of FAP	1.26 (0.32–4.9)	0.92	–	–	–
Intestine bleeding	2.81 (0.81–10.6)	0.11	2.67 (0.48–17.34)	0.3	1.2
Maximal size of polyps	0.88 (0.74–1)	0.1	0.89 (0.69 – 1.07)	0.3	1.2
‘Carpeting’ of the mucous layer with polyps	3.9 (1.2–15)	0.03	8.06 (1.71–81.1)	0.04	1.5
High degree of dysplasia detected before surgery	0.69 (0.03–14)	0.62	–	–	–
Polyposis of the upper GI	0.5 (0.14–1.9)	0.33	–	–	–
A history of polypectomy	0.42 (0.1–2.1)	0.43	–	–	–
Operated before the age of 18	3.9 (1.1–15.2)	0.04	1.29 (0.17–8.39)	0.8	1.6

the likelihood ratio is 16 ($p = 0.007$), the Hosmer-Lemeshov test is 4 ($p = 0.8$), R^2 McFadden = 0.29 (Fig. 1).

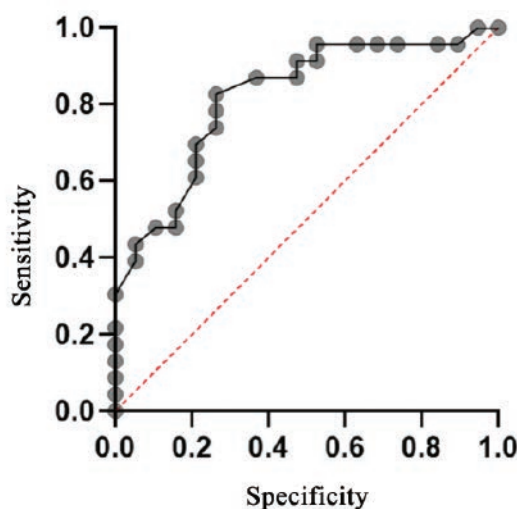
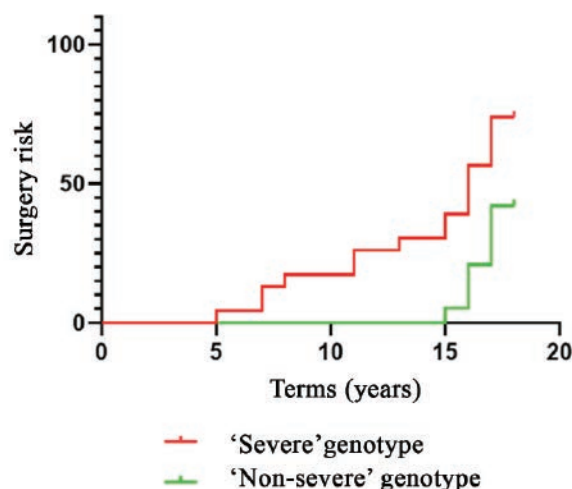
Also, within the framework of the study, the risk assessment of surgery was calculated depending on the identified pathogenic variant. As a result, the cumulative risk of surgery before the age of 18 in the ‘severe’ genotype group was 74%, versus 42% in the ‘non-severe’ genotype group (RR = 2.6, 95% CI: 1.2–5.7, $p = 0.01$) (Fig. 2).

DISCUSSION

In international literature, a severe or fulminant form of FAP is distinguished, in which the disease

manifests itself in early childhood and is manifested by a large number of large intestine adenomas or the so-called ‘carpeting’ adenomas of the mucous layer of the large intestine, as well as earlier manifestation and development of CRC. However, both in our country and around the world, the need to isolate the severe form of FAP remains the subject of discussion, as well as the choice of timing and optimal age for preventive colectomy in patients with FAP, including children.

It is worth noting that the genetic-phenotypic correlation is actively studied not only in the context of the relationship of the pathogenic variant with the severity of the disease [10]. In the literature, much attention is paid to the study of

**Figure 1.** ROC curve to determine the diagnostic value of a regression model**Figure 2.** The Kaplan–Meier curve demonstrates the cumulative risk of surgery in children with FAP

the relationship of the genotype with the risk of desmoid tumors, small intestine adenomas, as well as diseases such as congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, thyroid cancer and others [1,11–13]. In addition, a number of studies have traced the relationship of the FAP genotype with the rate of progression of polyposis, that is, an increase in the number of large intestine adenomas, where it was found that the highest rate of overgrowth was associated with the pathogenic variant in codon 1309 [14,15]. Russian scientists, in turn, have demonstrated the absence of genetic and phenotypic correlation in patients with FAP. So, according to the results of the study by Tsukanov A.S. et al., when comparing the average age of diagnosis of CRC in patients with localization of the pathogenic variant in codons 1309 and 200–300, the authors did not reveal a significant difference (33 years versus 34 years) [16]. Probably, based on the results obtained, the severe form of FAP is excluded from the classification of the updated edition of the clinical guidelines of the Association of Coloproctologists of Russia [3]. The current updated clinical guidelines for the treatment of patients with FAP, created by the European Group for the Study of hereditary tumors (EHTG), together with the European Society of Coloproctologists (ESCP), highlight the following criteria as absolute indications for surgery: identified or suspected CRC, the presence of severe symptoms of the disease, more than 1000 large intestine adenomas, the results of histology (detection of villous adenoma or high degree dysplasia). It is also recommended to perform planned surgery when polyps over 10 mm in diameter are detected, a significant increase in the number of polyps during follow-up and the detection of 100 to 1000 polyps (93% expert agreement). It was separately noted that patients with pathogenic variants in codons 1250–1464 should be offered colectomy earlier, due to the manifestation of CRC at an early date [7]. It was the uncertainty in the relationship between genotype and phenotype in FAP that prompted this study to analyze the relationship between the features of the course of the

disease and the genotype in children. At the same time, according to the results obtained, it was revealed that the ‘severe’ genotype in children is associated with earlier colonoscopy (OR: 0.74, 95% CI: 0.53–0.94, $p = 0.03$), as well as with ‘carpeting’ adenomas of the large intestine mucosa (OR: 8.06, 95% CI: 1.71–81.1, $p = 0.04$). The allocation of ‘carpeting’ adenomas of the mucous layer of the large intestine seems to us more indicative and applicable in practice than the parameter ‘over 1000 large intestine adenomas’ applicable in international guidelines, since counting polyps with a large number of them is not always feasible in conditions of large or ‘total’ large intestine lesion. Additional analysis also revealed that the ‘severe’ genotype is significantly associated with an increased likelihood of surgery before the age of 18 (OR: 3.9, 95% CI: 1.1–15.2, $p = 0.04$). However, this factor did not confirm its significance during multiple logistic regression (OR: 1.29, 95% CI: 0.17–8.39, $p = 0.8$). However, speaking about the need for surgery, it should be noted that not every child with FAP should be operated on in childhood. Some children with FAP require monitoring, endoscopic polypectomies and monitoring of other target organs, which are characterized by the development of tumors. However, there are clinical situations where surgery cannot be avoided. Thus, in a previously published study by Khabibullina L.R. et al., it was demonstrated that the number of polyps, together with the presence of clinical manifestations in the form of recurrent, severe intestinal bleeding, were significantly associated with the need to perform surgery for FAP in childhood [17]. In addition, according to the published data, the proportion of operated patients from the general sample did not exceed 52%, while the median age at the time of surgery was 16 (14;17) years old. International authors also demonstrate comparable data. Thus, in a study from the reputable St. Mark’s Hospital (Great Britain), it was demonstrated that among the patients with FAP in childhood, 54% underwent surgery at the age of 17 (11–22) years. Some patients with a pathogenic variant in the central region of the *APC*

gene (1309) underwent surgery at the age of 12 [18]. In a large study from the United States of America, which described the results of treatment of 428 patients with FAP, the age at the time of surgery was 14 (2–21) years old [19]. A study from the Cleveland Clinic comparing the outcomes of surgery in adults and children (with FAP and UC) demonstrates the mean age at the time of ileal pouch in a group of children of 13.4 ± 3.6 years old, which is the youngest age at the time of surgery than previously described in the literature [20].

It is also generally accepted that surgery in patients with FAP is necessary only in large specialized centers with extensive experience in performing various surgeries for FAP to minimize the risk of postoperative complications and ensure satisfactory functional results and acceptable quality of life. It should be noted that the results obtained in the study reflect the actual clinical practice of treating children with FAP in our country. The ‘carpeting’ of the mucous layer of the large intestine, associated with a specific genotype of the disease, causes a more severe course of the disease in children, in which patients seek colonoscopy due to complaints of intestinal bleeding or abdominal pain at an earlier age and are more likely to undergo surgery under the age of 18. In addition, cases of CRC before the age of 18, which, despite their small percentage, are found in the practice, force us to continue searching for indications for surgery in children with FAP, setting clear criteria for performing surgery. The results of this study demonstrate that pathogenic variants in the *APC* gene may cause a similar clinical form of FAP in childhood.

However, it is necessary to continue the data collection with the inclusion of a larger number of patients.

Taking into account these data, as well as the results of this study, we can assume that there is a relationship between the genotype and phenotype of the disease in children with FAP. At the same time, the obtained results do not contradict the data of international studies [5,9,21]. The presented observational study, of course, has a number of

limitations and possible systematic errors, such as possible bias of researchers, selection and analysis of material (for example, counting polyps), which together could affect the result. In addition, the rarity of the pathology complicates the recruitment of a large number of patients, and therefore the study also has a limitation on the number of patients included. Nevertheless, the study showed a difference in the significance of pathogenic variants depending on the localization in the gene and their effect on treatment tactics in children. The creation of a registry of patients with FAP remains an urgent issue [22]. In our opinion, the creation of a common national registry of patients with FAP will help to monitor families and identify a group of children who may need a colectomy in time, as well as transfer the patient to a specialized institution for treatment after the age of 18 in a timely manner.

CONCLUSION

According to the data obtained, the ‘severe’ FAP genotype is characterized by an early onset of the disease and the age at which the checkup began.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study:

Linara R. Khabibullina, Olga V. Shcherbakova

Collection and processing of the material:

Linara R. Khabibullina

Statistical processing: *Linara R. Khabibullina*

Writing of the text: *Linara R. Khabibullina, Vitaly P. Shubin*

Editing: *Olga V. Shcherbakova, Alexey S. Tsukanov, Alexander Yu. Razumovsky*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Linara R. Khabibullina — 0000-0002-1515-0699

Olga V. Shcherbakova — 0000-0002-8514-3080

Vitaly P. Shubin — 0000-0002-3820-7651

Alexander Yu. Razumovsky — 0000-0002-9497-4070

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

REFERENCES

1. Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., et al. Familial adenomatosis of the colon. *Surgeon*. 2017;3:14–24. (in Russ.).
2. Dittono I, Novielli D, Celiberto F, et al. Molecular Pathways of Carcinogenesis in Familial Adenomatous Polyposis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5687. doi: [10.3390/ijms24065687](https://doi.org/10.3390/ijms24065687)
3. Shelygin Y.A., Imyanitov E.N., Kutsev S.I., et al. Clinical guidelines. Adenomatous polyposis syndrome. *Koloproktologia*. 2022;21(2):10–24. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24)
4. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223–263. doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435)
5. Hyer W, Cohen S, Attard T, et al. Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):428–441. doi: [10.1097/MPG.0000000000002247](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002247)
6. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, et al. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:374–378. doi: [10.1016/j.cgh.2006.12.014](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.014)
7. Zaffaroni G, Mannucci A, Koskenvuo L. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), *MutYH*-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. *British Journal of Surgery*. 2024; 111(5). DOI: [org/10.1093/bjs/znae070.3](https://doi.org/10.1093/bjs/znae070.3)
8. Spier I, Yin X, Richardson M, et al. Gene-specific ACMG/AMP classification criteria for germline APC variants: Recommendations from the ClinGenInSiGHT Hereditary Colorectal Cancer/Polyposis Variant Curation Expert Panel. *Genetics in Medicine*. 2024;26:100992. doi: [10.1016/j.gim.2023.100992](https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100992)
9. Aoun RJN, Kalady MF. The importance of genetics for timing and extent of surgery in inherited colorectal cancer syndromes. *Surgical Oncology*. 2022;43:101765. doi: [10.1016/j.suronc.2022.101765](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101765)
10. de Oliveira JC, Viana DV, Zanardo C, et al. Genotype-phenotype correlation in 99 familial adenomatous polyposis patients: A prospective prevention protocol. *Cancer Medicine*. 2019;8(5):2114–2122. doi: [10.1002/cam4.2098](https://doi.org/10.1002/cam4.2098)
11. Shimamoto Y, Takeuchi Y, Ishiguro S, et al. Genotype-phenotype correlation for extracolonic aggressive phenotypes in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Science*. 2023;00:1–11. doi: [10.1111/cas.15945](https://doi.org/10.1111/cas.15945)
12. Kazubskaya T.P., Belev N.F., Kozlova V.M., et al. The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children. *Onkopediatria*. 2015;2(4):384–395. (In Russ.). doi: [10.15690/onco.v2.i4.1465](https://doi.org/10.15690/onco.v2.i4.1465)
13. Tanaka K, Sato Y, Ishikawa H, et al. Small Intestinal Involvement and Genotype-Phenotype Correlation in Familial Adenomatous Polyposis. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy*. 2022;24(1):26–34. doi: [10.1016/j.tige.2021.10.001](https://doi.org/10.1016/j.tige.2021.10.001)
14. Anele CC, Xiang C, Martin I, et al. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(5):612–616. doi: [10.1097/MPG.0000000000002845](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002845)
15. Sarvepalli S, Burke CA, Monachese M, et al. Natural history of colonic polyposis in young patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(4):726–733. doi: [10.1016/j.gie.2018.05.021](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.05.021)
16. Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Pikunov D.Yu., et al. Adenomatous polyposis syndromes: from genetics to clinic. *Medical genetics*. 2020;19(6):58–59. (In Russ.).
17. Khabibullina LR., Razumovsky A.Yu., Shcherbakova O.V. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis in children: cross-sectional study. *Koloproktologia*. 2023;22(3):104–109. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109)
18. Anele CC, Xiang J, Martin I. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;5(71):612–616. doi: [10.1097/MPG.0000000000002845](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002845)
19. Flahive CB, Onwuka A, Bass LB, et al. Characterizing Pediatric Familial Adenomatous Polyposis in Patients Undergoing Colectomy in the United States. *The Journal of Pediatrics*. 2022; (245):117–122. doi: [10.1016/j.jpeds.2021.09.021](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.09.021)
20. Wu X, Mukewar S, Hammel JP, et al. Comparable Pouch Retention Rate Between Pediatric and Adult Patients After Restorative Proctocolectomy and Ileal Pouches. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;8(12):1295–1302. doi: [10.1016/j.cgh.2013.12.012](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.012)
21. Attard TM, Tajouri T, Peterson KD, et al. Familial Adenomatous Polyposis in Children Younger than Age Ten Years: A Multidisciplinary Clinic Experience. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2008;51(2):207–212. doi: [10.1007/s10350-007-9090-6](https://doi.org/10.1007/s10350-007-9090-6)
22. Pikunov D.Yu., Toboeva M.H., Tsukanov A.S. The role of registers of hereditary forms of colorectal cancer in identifying risk groups and improving treatment results. *The Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):16–22. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-87-99>



Computed tomography in quality control of surgery for right colon cancer

Anna A. Kholeva¹, Tatev A. Agababian¹, Aleksey A. Nevolskikh¹,
Violetta A. Avdeenko¹, Sergey A. Ivanov^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{2,3}

¹A.Tsyb Medical Radiological Research Centre branch of the Medical Radiological Research Centre (Marshal Zhukov st., 10, Kaluga region, Obninsk, 249031, Russia)

²National Medical Research Radiological Centre (Koroleva st., 4, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia)

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

ABSTRACT *AIM: to assess the length of the stump of the feeding arteries of the right colon, their anatomical location relative to the superior mesenteric vein (SMV), the level of ligation of the main arteries after right hemicolectomy with D2- and D3-lymphadenectomy.*

PATIENTS AND METHODS: the retrospective study included 82 patients with a histologically confirmed right colon cancer aged 44-88 (mean 68) years. All patients underwent right hemicolectomy. In 40 cases, D2 lymph node dissection was performed, in 42 cases — in D3. Preoperatively, all patients were assessed for the location of the ileocolic and right colon arteries relative to the SMV and the expected length of their stumps was measured by CT. Postoperatively, the actual length of the stumps was assessed. RESULTS: CT images of the ileocolic artery stump were obtained in 76 (92.6%) of 82 patients. In 6 patients, a metal clips were installed along the contour of the superior mesenteric artery; in such cases, a clear CT image of the stump of the ileocolic artery was not obtained, and the length of the stump was assessed as 0 mm. The stump of the right colic artery was determined in all patients in whom the artery was identified preoperatively. The ventral location of the ileocolic artery relative to the SMV according to CT data was identified in 38 (46.3%) of 82 patients, the dorsal location — in 44 (53.7%) of 82 patients. With the ventral location of the ileocolic artery relative to the SMV in patients with D2, the length of the artery was 14.3 (8-25.6) mm, with D3 — 7.6 (3.3-11.1) mm ($p = 0.005$). With the dorsal location of the ileocolic artery relative to the SMV in patients with D2, the length of the artery was 8.8 (4.9-16.2) mm, with D3 — 3.9 (1-6.9) mm ($p = 0.004$).

CONCLUSION: the actual length of the stump of the feeding artery can become an indicator of the level of ligation of the main arteries and, indirectly, the extent of lymphadenectomy after right hemicolectomy. Further studies with a larger number of cases are needed to confirm the hypothesis for measuring the length of the stump of the feeding arteries as a marker of the extent of the procedure performed.

KEYWORDS: right-sided colon cancer, right hemicolectomy, computed tomography, ileocolic arterial stump

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kholeva A.A., Agababian T.A., Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Computed tomography in quality control of surgery for right colon cancer. *Koloproktologia*. 2024;23(3):87–99. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-87-99>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Kholeva A.A., A.Tsyb Medical Radiological Research Centre branch of the Medical Radiological Research Centre, Marshal Zhukov st., 10, Kaluga region, Obninsk, 249031, Russia; e-mail: an.net-07@mail.ru

Received — 05.06.2024

Revised — 28.06.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

INTRODUCTION

Every year, large intestine cancer occupies one of the leading places in the structure of cancer morbidity and mortality. In 2020, according to the Globocan IARC, more than 1.9 million cases of colorectal cancer (CRC) were detected worldwide, which corresponds to the third place after lung cancer and breast cancer [1]. According to

European studies, right colon cancer (RCC) accounts for 30–38% of CRC cases [2,3]. It is noted that RCC is associated with a number of negative prognostic factors, such as old age, the stage of the process and the mucinous structure of the tumor, and survival in patients with tumors of the right colon is lower compared with patients with cancer of the left colon [4,5]. The only radical treatment for RCC is surgical.

According to Russian clinical guidelines [6], when the tumor is sited in the caecum, ascending colon, hepatic flexure of the colon and the proximal third of the transverse colon, it is recommended to perform right hemicolectomy (RHC) or extended RHC. At the same time, surgery is carried out according to the principles of total mesocolic excision (TME), in the classical version proposed by Hohenberger for colon cancer in 2009 [7]. The modern TME technique in the European understanding is based on a precision technique of mobilizing the large intestine mainly by acute means within the existing embryonic layers in a single case with its own fascia covering the colon, lymph nodes and potential tumor metastases with high ligation of the main vessels [8]. The TME has been included in the clinical guidelines for colon cancer, both in the country and in Europe [6,9]. However, there are conflicting opinions regarding the volume of lymph node groups to be removed and differences in understanding high vascular ligation in RCC.

The number of removed lymph nodes is an important prognostic factor in RCC [10,11]. The lymph nodes of the colon are located along the arteries. According to the Japanese classification, there are three groups of regional lymph nodes of the colon: 1. Paracolic lymph nodes along marginal vessels (first level); 2. Mesocolic or intermediate lymph nodes along main vessels (second level); 3. Apical lymph nodes in the area of ramification of vessels from the main artery (third level) [12]. The D2 lymph node dissection includes the removal of paracolic and mesocolic lymph nodes, the volume of D3 lymph node dissection in addition to the volume of D2 lymph node dissection includes the removal of apical lymph nodes. The standard volume of the procedure, according to both Russian and European guidelines, includes D2 lymph node dissection [8,13], whereas according to Japanese clinical guidelines, it is necessary to perform D3 lymph node dissection in all cases, except for stage I [14].

Another concept on the volume of surgery for colon cancer is high vascular ligation. There are various approaches to performing high vascular ligation in RCC. Thus, in the consensus of 2012, the ligation at a distance of 1 cm from the main artery is considered safe [13]. The consensus on the RSCC of 2022 states the need for visualization of SMV when performing high ligation of the feeding arteries [8]. The Russian Guidelines for RH indicate the need for ligation at the base of the ileocolic artery, the right colic artery, as well as the middle colon artery at the base or the right branch of the middle colon artery [6]. Presumably, high vascular ligation is accompanied by an increase in the number of lymph nodes to be removed [7,15]. However, it should be noted that high vascular ligation and D3-lymph dissection imply the removal of various amounts of fatty tissue and, accordingly, a different number of lymph nodes [16].

The method of assessing the quality of the performed surgery is morphological data, such as macroscopic assessment of the quality of TME, including assessment of the plane and edges of resection, the number of removed and affected lymph nodes, which are prognostic markers of locoregional recurrences and disease progression [10,11]. However, to date, there are no standardized methods for postoperative assessment and quality control of performing high ligation of the main arteries. West (2010) proposed a pathomorphological method for evaluating resected samples by measuring the distance between the tumor and the ligation point of the feeding arteries and between the intestinal wall and the ligation point of the feeding arteries [15,17]. However, this does not directly reflect the length of the residual stump of the ligated artery [18].

Previous studies have shown that CT imaging of the stump of the vessel is possible in months and even years after surgery [18,19]. Thus, lifetime measurement of the length of the remaining stump of the vessel is possible and can serve as a valuable indicator of the quality of the volume of lymph dissection.

THE AIM OF THE STUDY

Determination of CT capabilities in assessing the stump length of the ligated arteries of the right colon, taking into account their anatomical site relative to the superior mesenteric vein (SMV) to determine the level of ligation of the main arteries during right hemicolectomy (RH) with D2 and D3 lymph dissection.

PATIENTS AND METHODS

The retrospective study included 82 patients (45 women and 37 men) with a histologically confirmed diagnosis of RCC aged 44 to 88 years (average age 68 years). All patients underwent surgery (RH) in 2018–2024. At the same time, 68 patients underwent laparoscopic procedure, 11 patients underwent open surgery. In three cases, conversion was required. In 40 cases, surgery was performed with D2 lymph node dissection and in 42 cases — D3.

At the preoperative stage, CT was performed for staging, at the postoperative stage — as part of checkup.

CT was carried out on Optima CT 660 CT scanners (General Electric, USA) and SOMATOM go. TOP (Siemens, Germany). In 4 patients, preoperative CT data were provided from other institutions.

During the research on the Optima CT 660 computed tomography (64-slice, General Electric, USA), the following scanning parameters were set: tube voltage 120 kV, power current 100–500 mA, tube rotation time 0.6 seconds, pitch 1.375, slice thickness 5 mm. Scanning was performed in native, arterial (30 seconds) and venous (60–70 seconds). Image reconstruction in contrast phases was performed with a slice thickness of 1.25 mm. The processing of the received images was performed on the Advantage Workstation Volume Share 4.6.

During the test on the SOMATOM go. TOP tomograph (64/128-slice, Siemens, Germany), the following scanning parameters were set: collimation 64×0.6 , tube voltage 120 kV, tube rotation time 0.6 seconds, pitch 1.35. Image reconstruction

was carried out using the iterative SAFIRE 3 algorithm. Scanning was performed in the native, arterial (starting scanning using the Bolus Tracking technique) and venous phases. The reconstruction of images into contrasting phases was carried out with a slice thickness of 1.0 mm. The processing of the received data was carried out on the Syngo.via workstation.

The contrast agent was injected bolus using automatic injectors. Nonionic iodine-containing contrast agents with an iodine concentration of 350–370 mg/ml in a volume of 1.5–2 ml/kg were used as contrast agents. The imaging included oral administration of an X-ray contrast agent 12, 6 and 3 hours before the study. The analysis of the obtained images in order to measure the expected and actual length of the stump of the ileocolic and right colon arteries was performed using multiplanar reconstructions in the axial, coronary, sagittal or oblique planes and MIP reconstructions. The expected length of the stump of the ileocolic and right colon arteries at the preoperative stage was estimated depending on the location of the arteries relative to the SMV. With a ventral arrangement of the ileocolic artery relative to the SMV, the expected length of the artery stump was measured as the distance from the mouth of the artery to the medial contour of the vein, with a dorsal arrangement — as the distance from the mouth of the artery to the lateral contour of the vein.

Also, with the ventral location of the right colic artery relative to the SMV, the expected length of the artery stump was measured as the distance from the ostium of the artery to the medial contour of the vein, with the dorsal location — as the distance from the ostium of the artery to the lateral contour of the vein (Fig. 1).

The actual length of the artery stump was measured on postoperative CT data. In the case of artery ligation using metal clips, the measurement was carried out from the ostium of the artery to the metal clip. In the absence of a metal clip, the stump of the artery was measured along the entire visible length. In cases of complexities in

identifying the artery stump, comparison with pre-operative images was carried out. Statistical processing of the obtained data was performed using the IBM SPSS Statistics 27 package (Armonk, NY: IBM Corp.). The Shapiro-Wilk criterion was used to check whether the observed sample belonged to a normal general aggregate. The Wilcoxon T-test was used to check the differences between the expected and actual stump lengths of the ileocolic and right colon arteries, to assess the differences

between the actual stump length of the ileocolic artery with a different location of the artery relative to the SMV and to assess the differences between the actual stump length of the ileocolic artery during laparoscopic and open surgeries — the U-test Mann–Whitney test with the determination of the value of the probability integral (p -value). Spearman's rank correlation test was used to assess the relationship between the actual length of the ileocolic artery stump, the volume of blood

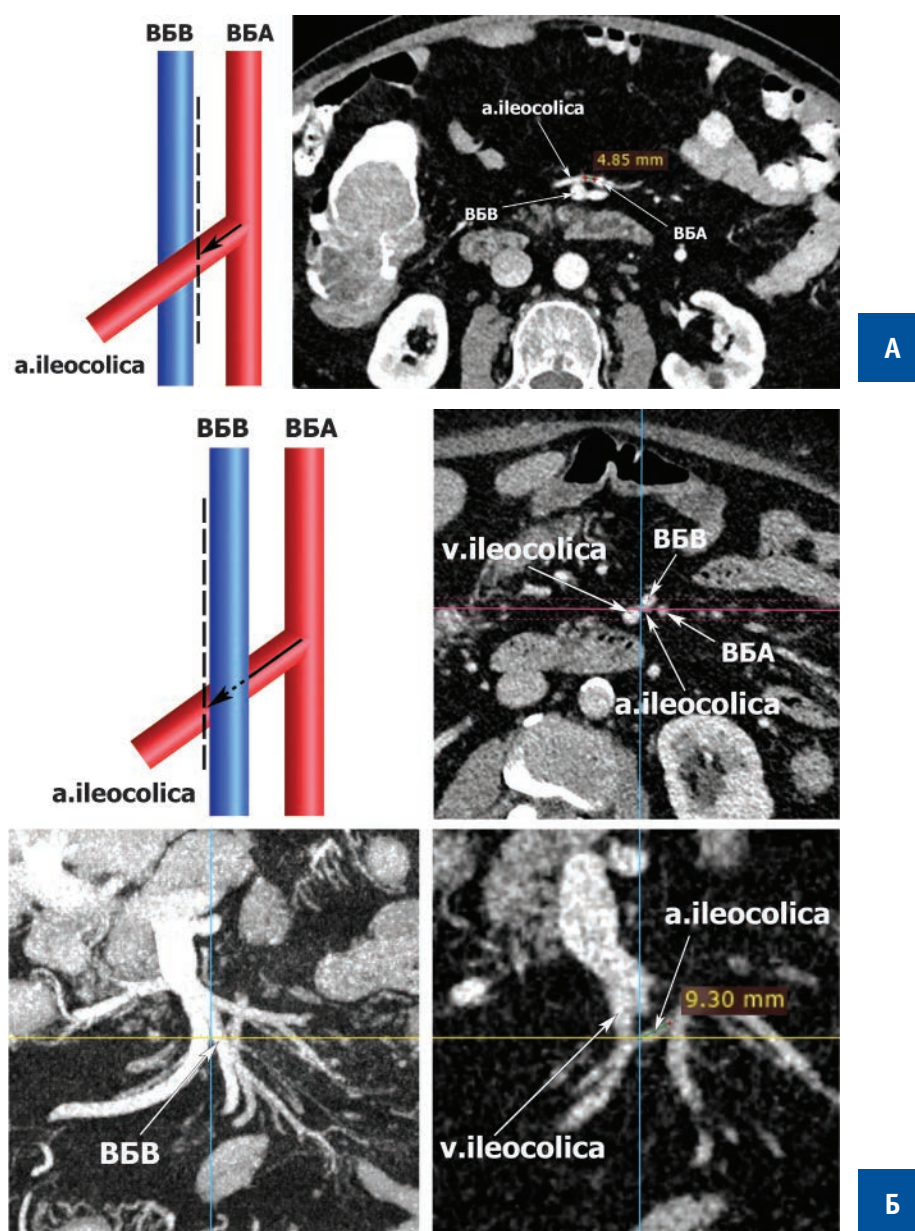


Figure 1. A) Measurement of the expected stump length of the of the ileocolic artery according to CT data with the ventral location of the artery relative to the SMV (axial plane); Б) Measurement of the expected stump length of the of the ileocolic artery according to CT data with the dorsal location of the artery relative to the SMV (axial plane, MIP, coronal plane)

loss during surgery, the operation time and the hospital-stay (days), as well as for actual length of the ileocolic artery stump and the number of lymph nodes assessed. To assess the differences between the length of the ileocolic artery stump and the presence of complications, the χ^2 test was used, followed by the determination of the value of the probability integral (p -value). The differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS

In the study group, the distribution of tumor site was as follows: caecum — 29 patients, ascending colon — 31 patients, hepatic flexure — 12 patients, transverse colon — 10 patients.

According to the CT data, the ventral location of the ileocolic artery relative to SMV was revealed in 38 (46.3%) of 82 patients, the dorsal location — in 44 (53.7%, 44/82). The results obtained were fully confirmed by the intraoperative data.

The assessment of the actual length of the ileocolic artery stump was carried out according to the data of the first postoperative CT (5.6 months after surgery). In 11 (13.6%, 11/82) patients, the analysis was performed according to the CT scans performed in between the 2nd and 10th days after surgery in order to diagnose postoperative complications. In 47 (57.3%, 47/82) patients, repeated CT were presented in the Center's database, while in 9 people the time of repeated CT exceeded 3 years. The time of post-op CT, taking into account repeated studies, was 1 year and 2 months. Metal clips in the stump of the ileocolic artery were visualized in 66 (80.5%, 66/82) patients. As a rule, the stump of the ileocolic artery in the venous phase was visualized as a soft-tissue strand with uneven contours corresponding to the course of the artery on preoperative CT (Fig. 2). In 6 patients, a metal clip was installed along the contour of the SMA, in such cases, a clear CT image of the stump of the ileocolic artery was not obtained, and the length of the stump was regarded as 0 mm. Thus, the image of the ileocolic artery stump was obtained by CT in 76 (92.6%) of

82 patients. In all patients with an image of the ileocolic artery stump according to CT data, when evaluating the data of repeated postoperative examination, including those performed more than 3 years after surgery, an image of the artery stump was obtained, while in a number of patients there was a decrease in its width and an increase in the clarity of the external contours (Fig. 3).

The distribution of the data obtained for the expected and actual lengths of the ileocolic artery stump with ventral and dorsal artery locations is shown in Figure 4. The median of the expected length of the ileocolic artery stump with its ventral location relative to the SMV was 2.7 mm (1.0–5.5 mm), the median of the actual length of the artery stump was 10.0 (6.7–21.3 mm) ($p < 0.001$). The median of the expected length of the ileocolic artery stump with its dorsal location relative to the SMV was 8.5 mm (6.7–11.7 mm), the median of the actual length of the artery stump was 6.0 mm (2.0–11.2 mm) ($p = 0.650$). At the same time, significant differences were noted when comparing the expected and actual lengths of the ileocolic artery stump in patients with ventral artery location during D2 lymph node dissection, and in patients with dorsal artery course during D3 lymph node dissection (Table 1).

The distribution of data on the actual length of the ileocolic artery depending on its location from the SMV in the groups of patients with D2 and D3 lymph node dissection is shown in Figures 5 and 6. With the ventral location of the ileocolic artery relative to the SMV in patients with D2 lymph node dissection, the median of the actual length of the artery was 14.3 mm (8–25.6 mm), with D3 lymph node dissection of 7.6 mm (3.3–11.1 mm) ($p = 0.005$). With a dorsal arrangement of the ileocolic artery relative to SMV in patients with D2 lymph node dissection, the median actual length of the artery was 8.8 mm (4.9–16.2 mm), with D3 lymph node dissection — 3.9 mm (1–6.9 mm) ($p = 0.004$).

In the group of patients with ventral ileocolic artery, the median of the actual length of the artery stump during laparoscopic surgeries was 10.9

Table 1. Comparison of the expected and actual lengths of the stump of the ileocolic artery with its ventral and dorsal location

Location of a. ileocolica relative to SMV	Lymph dissection	Expected length of the stump a. ileocolica, mm	Actual length of the stump a. ileocolica, mm	p
Ventral (n = 38)		2.7 (1.0–5.5)	10.0 (6.7–21.3)	< 0.001
	D2 (n = 22)	2.6 (1–4.9)	14.3 (7.9–25.5)	< 0.001
	D3 (n = 16)	2.8 (1.4–6.8)	7.6 (3.2–11.1)	0.47
Dorsal (n = 44)		8.5 (6.7–11.7)	6.0 (2.0–11.2)	0.65
	D2 (n = 18)	10.3 (6.9–12.9)	8.8 (4.9–16.2)	0.727
	D3 (n = 26)	7.9 (6.4–10.3)	3.9 (1–6.8)	0.004

mm (6.6–20.9 mm), with open surgeries — 9 mm (7.9–27.4) ($p = 0.6$). In patients with a dorsal location of the ileocolic artery, the median of the actual length of the artery stump during laparoscopic procedures was 5.3 mm (1.7–10.9 mm), with open — 6.6 mm (5.4–11.6) ($p = 0.5$).

The right colic artery, independently extending from the SMA, was detected according to the CT

data in 18 (21.9%) of 82 patients. The ventral location of the right colic artery relative to the SMV was noted in 16 out of 18 patients (88.9%), the dorsal location — in 2 (11.1%, 2/18) patients. The results obtained were fully confirmed by intraoperative data. With the ventral location of the artery relative to the SMV, the median of the expected length of the stump of the right colic

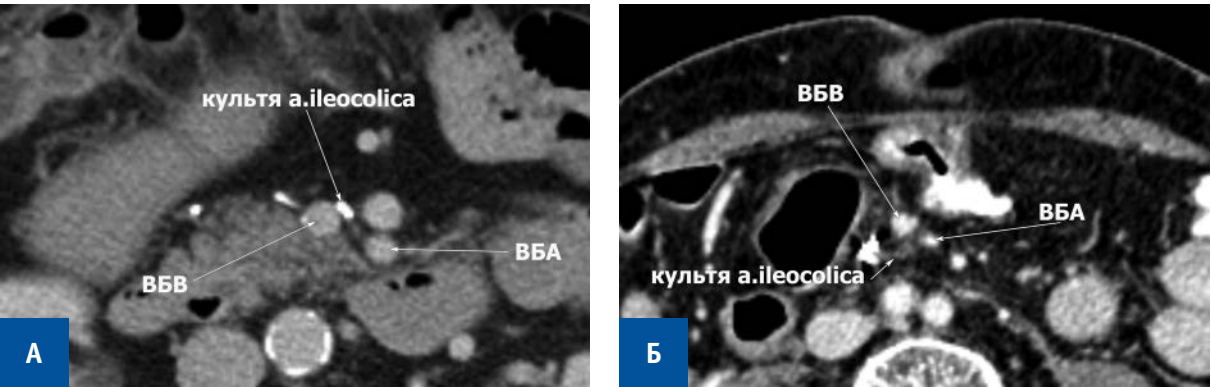


Figure 2. A) CT image of the stump of the ileocolic artery with the artery located ventrally relative to the SMV (axial plane); B) CT image of the stump of the ileocolic artery with the artery located ventrally relative to the SMV(axial plane)

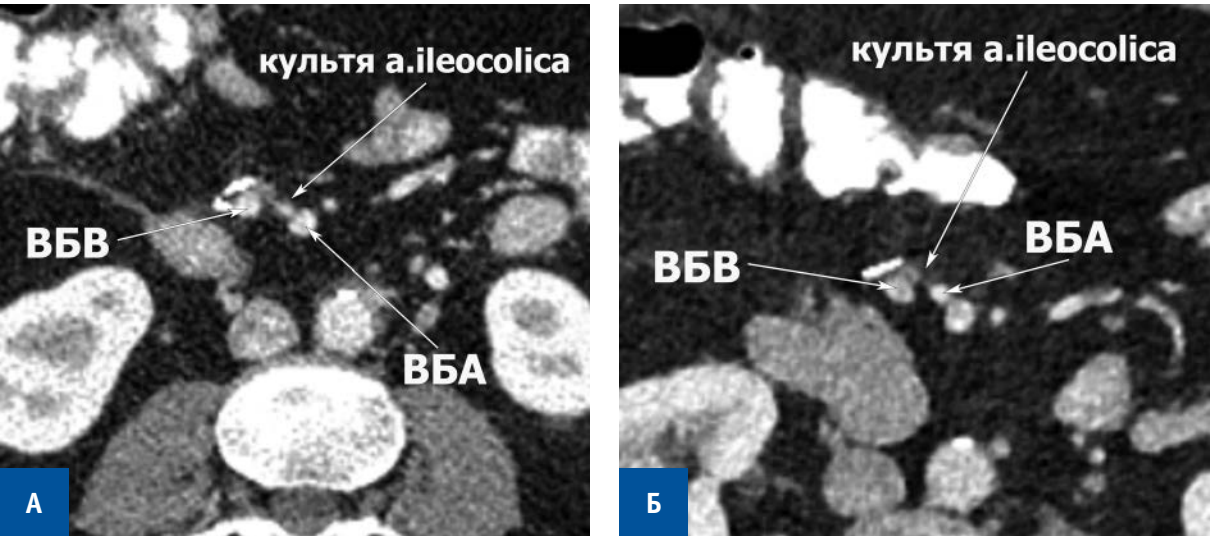


Figure 3. Change in the appearance of the stump of the ileocolic artery on CT in dynamics. A) CT 1 month after surgery. The artery stump is visualized as a fibrotic line with fuzzy contours (axial plane); B) CT1 year 8 months after surgery. In dynamics, there is a decrease of the thickness of the stump of the ileocolic artery and an increase in the clarity of its contours (axial plane)

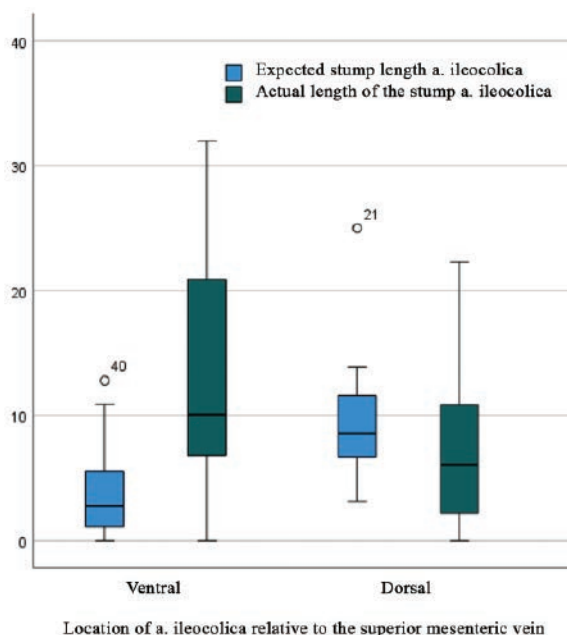


Figure 4. Distribution of data on the expected and actual lengths of the stump of the ileocolic artery with the ventral and dorsal location of the artery

artery was 5.2 mm (0–8.3 mm), the median of the actual length of the stump of the artery was 18.1 (2.9–29 mm) ($p = 0.33$). With the dorsal location of the right colic artery, the assessment was not carried out due to the small number of cases. We found a weak inverse correlation (-0.24) between the length of the ileocolic artery stump and the

number of lymph nodes detected after surgery ($p = 0.035$) (Fig. 7).

When analyzing the relationship between the actual length of the ileocolic artery stump, the volume of blood loss during surgery, the time of surgery and the hospital-stay, a moderate inverse correlation (-0.357) was found between the actual length of the artery stump and the time of surgery, while the shorter the length of the artery stump, the longer the surgery time ($p < 0.001$).

When assessing postoperative morbidity, according to the Clavien-Dindo scale, their overall rate was 24.4% (20 out of 82 patients). Complications of the I degree were recorded in 14 (17%) patients out of 82, II degree — in one patient (1.2%, 1/82), III degree — in 5 patients (6.1%, 5/82). There were no complications of IV-V degree. Complications were mainly caused by changes in the area of the postoperative wound (5 patients) and intestinal obstruction (5 patients). In addition, complications were identified: perforation of the small intestine in combination with peritonitis, postoperative pancreatitis and severe anemia (1), subcutaneous eventration of the loop of the small intestine into the drainage hole (1), thrombotic condition (1), combination of external duodenal fistula, acute postoperative pancreatitis

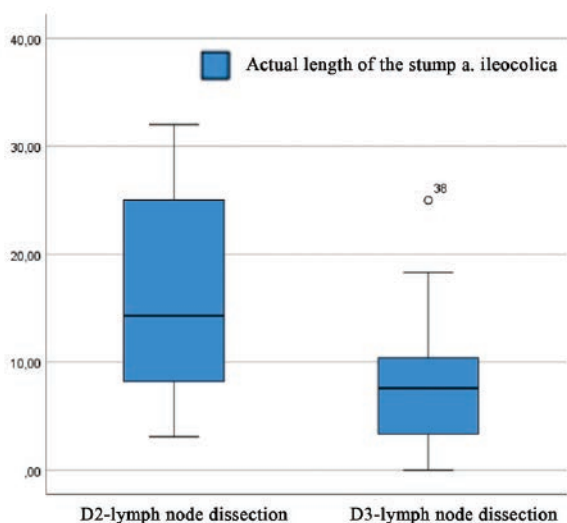


Figure 5. Distribution of data on the actual length of the stump of the ileocolic artery with its ventral location relative to the SMV in groups of patients with D2- and D3-lymphadenectomy

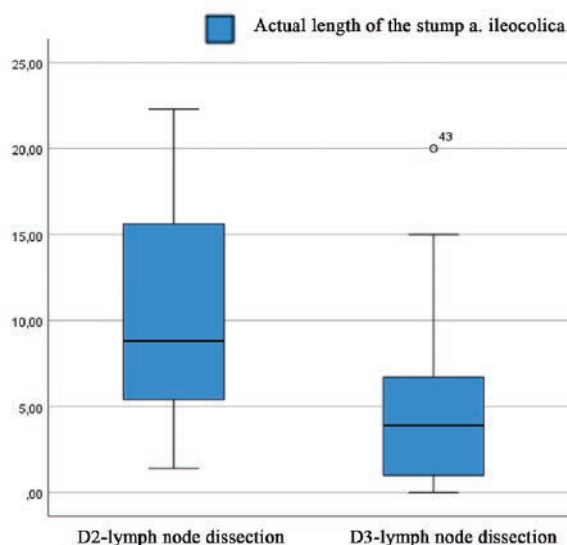


Figure 6. Distribution of data on the actual length of the stump of the ileocolic artery when it is located dorsally relative to the SMV in groups of patients with D2- and D3-lymphadenectomy

and acute posthemorrhagic anemia (1), acute postoperative pancreatitis (1), areas of fluid collection in the area of the mesentery root of the small intestine and along the anterior renal fascia on the right (1), anemia (1), bleeding in the mesentery of the large intestine and perinephral tissue in the bed of the removed tumor (1). In statistical analysis, we assessed the relationship between the presence/absence of complications (complications of I-III degree were combined) and the actual length of the ileocolic artery stump, while patients were divided into groups depending on the length of the artery stump: 0–2 mm, 2–5 mm, 5–10 mm and more than 10 mm. When comparing the actual length of the ileocolic artery stump and the presence of complications according to the Clavien-Dindo classification, significant differences were revealed. It should be noted that the most common complications occurred in the group of patients with an actual ileocolic artery stump length of less than 2 mm (Table 2). In the structure of complications in patients with a stump length of less than 2 mm, degree I complications amounted to 75% (3 — changes in the area of the

postoperative wound, 3 — dynamic intestinal obstruction), degree III — 25% (1 — perforation, peritonitis, pancreatitis, severe anemia; 1 — subcutaneous evisceration of the loop of the small intestine into the drainage hole).

Lesion of gastrocolic trunk of Henle during surgery was recorded in 1 (1.2%) of 82 patients with an actual ileocolic artery stump length of 2.1 mm.

DISCUSSION

TME has proven to be a reliable method of standardizing surgery for colon cancer. However, there is debate regarding high vascular ligation and optimal volume of lymph dissection in RCC. In large studies on D3 lymph node dissection, the lesion of apical lymph nodes is up to 5% [20–22]. At the same time, according to Spasojevich et al., the number of removed lymph nodes is significantly higher in the dorsal location of the ileocolic artery relative to the SMV than in the ventral one, which emphasizes the need to adapt high vascular ligation to these anatomical variants [23]. The results we obtained regarding the anatomy of the

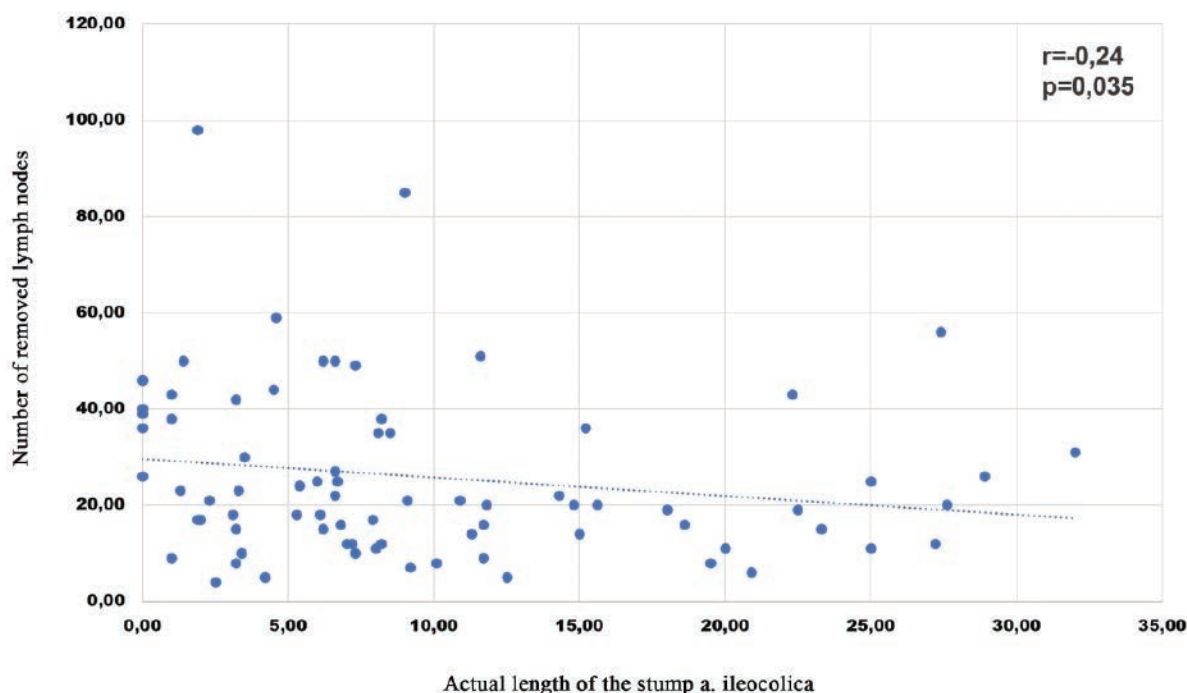


Figure 7. Assessment of the correlation between the length of the stump of the ileocolic artery and the number of removed lymph nodes

Table 2. *Complications in patients with different actual lengths of the ileocolic artery stump*

		The actual length of the ileocolic artery stump				Total
		Less than 2 mm	Between 2 and 5 mm	Between 5 and 10 mm	Over 10 mm	
Complications	Absent	5 8.1%	10 16.1%	21 33.9%	26 41.9%	62 100.0%
	Present	8 40.0%	3 15.0%	4 20.0%	5 25.0%	20 100.0%
Total		13 15.9%	13 15.9%	25 30.5%	31 37.8%	82 100.0%

ileocolic and right colon arteries correspond to the literature data. In the largest meta-analysis published by Negoi, the ventral location of the ileocolic artery relative to the SMV was revealed in 42.6% of cases, the dorsal location of the ileocolic artery relative to the SMV — in 57.4% of cases, the ventral location of the right colic artery relative to the SMV — in 89.4% of cases, the dorsal location of the right colic artery relative to the SMV — in 10.6% of cases.

The right colic artery, independently extending from the SMA, is present in about 23.8–43% of patients and is almost always located ventral to the SMV [19,24].

More than 10 years have passed since the first publication on the assessment of the level of vascular ligation after RHCE, according to CT data. However, international studies on this topic are few, and Russian publications, as far as we know, are missing. In this study, the ileocolic stump was visualized in all patients, with the exception of cases of localization of the surgical clip along the contour of the SMA. The stump of the right colic artery was determined in all patients in whom the artery was detected before surgery. In particular, the image of the stump of the main artery was obtained during repeated CT performed on average more than a year after surgery. We did not quantify the parameters of the stump of the feeding artery later. However, in a number of patients, a decrease in its width and greater clarity of contours were noted during repeated CTs. In this regard, the study by Munkendal (2019) is interesting, in which the length of the ileocolic artery stump was compared in 2 days and 1 year after surgery in patients with tumors of the right and left colon. A year

after surgery, the vessel stump was visualized in 81% of cases (38 out of 47 patients). According to the type of stump, the arteries were divided into three groups: a normal vessel, a thrombosed vessel and a fibrous line. In about a third of cases, the stump was classified as a thrombosed vessel or fibrous line, and in these groups, the length of the stump was approximately 13% less in 1 year after surgery than in 2 days after surgery [25]. It should be noted that, in our opinion, the presence of metal clips in the artery stump facilitates its identification, despite the presence of artifacts. In the absence of metal clip, it is hard to identify the distal point of the artery stump, which makes it difficult to measure it. In the studies concerning the assessment of the expected and actual stump lengths of the feeding artery, the measurement of the expected stump length is carried out from the origin area to the right contour of the SMV, which corresponds to D2 lymph dissection [19,26,27]. A feature of our study is the measurement of the expected length of the stump of the ileocolic artery, depending on the course of the artery relative to the SMV. When performing TME with a high ligation of the ileocolic artery, the treatment of the latter is performed taking into account its location in relation to the SMV: in the posterior — along the lateral, in the ventral — along its medial edge. In this study, the median of the expected length of the ileocolic artery stump (2.7 mm) with its ventral location was significantly less than the actual (10 mm) ($p < 0.001$). With the dorsal location of the artery, the median of the expected stump length (8.5 mm) was greater than the actual length (6.0 mm), which is probably due to the traction of the artery during surgery

when its clipping. However, the differences were not statistically significant ($p = 0.650$). In addition, we found significant differences when comparing the expected and actual lengths of the ileocolic artery stump in D2-lymph node dissection in patients with ventral artery ($p < 0.001$) and D3-lymph node dissection in patients with dorsal artery ($p < 0.004$). No significant differences were found when comparing the expected and actual stump lengths of the right colic artery. We also compared the actual length of the ileocolic artery stump with its ventral and dorsal location relative to the SMV in groups with D2 and D3 lymph node dissection. The actual stump length of the ileocolic artery was significantly shorter in patients with D3 lymph node dissection with both ventral (7.6 mm) and dorsal artery location relative to the SMV (3.9 mm) compared with patients with D2 lymph node dissection (14.3 mm and 8.8 mm, respectively).

In previously published studies, the actual length of the ileocolic artery stump after standard RH was 28 mm and was greater than expected (14.4–18.1) [19,26]. Thus, the actual length of the ileocolic artery stump in our study was shorter for both patients with D3 and D2 lymph node dissection. In the study by Livadaru (2019), the actual length of the ileocolic artery stump in patients after TME with high vascular ligation was 16.97 ± 4.77 mm, after standard surgery — 49.93 ± 20.29 mm [27]. When comparing the data on the actual length of the ileocolic artery stump during laparoscopic and open surgeries, its median was comparable both with the ventral location of the artery (10.9 mm and 9 mm, respectively) and with its dorsal location (5.3 mm and 6.6 mm). The results were not significant in both groups. Similar results were obtained in the study by Lygre, K.B. (2024): when analyzing the data of 20 patients, no significant differences were found when comparing the length of the ileocolic artery stump during open and laparoscopic surgeries (on average 4.1 mm, $p = 0.996$) [28].

In a number of international studies, the length of the stump of the feeding artery was compared

with the number of lymph nodes and the data of the resection plane of the pathomorphological specimen. In the study by Spasojevich (2011), no significant differences were found between the actual length of the ileocolic artery stump and the number of removed lymph nodes [26]. In his study, Kaye (2015) revealed significant variability in the length of the actual ileocolic artery stump, and those results correlated with the pathoanatomical data on the classification of postresection specimens, which showed large differences in the plane and volume of surgical resection in RCC [19]. In the previously noted study by Livadaru (2019) in the group of patients after TMCE with high vascular ligation, the average number of isolated lymph nodes was 34.83 ± 16.75 mm, and an inverse correlation of medium degree (-0.40) with the actual length of the artery stump ($p = 0.032$) was revealed. Similarly, the significance remained for the length of the resected sample with a moderate inverse correlation (0.44); at the same time, the longer the sample length, the shorter the stump length ($p = 0.016$) [27].

To date, only one study has revealed a relationship between the length of the stump of the feeding artery and the risk of locoregional recurrence in colon cancer. In the study by Livadaru (2022), a postoperative quality assessment scale was developed to predict the risk of locoregional recurrence in patients with large intestine tumors, including data on the actual length of the stump of the feeding artery. It was found that patients with locoregional recurrences had a significantly longer stump length of the feeding artery (50.77 ± 28.5 mm) compared with patients without recurrence (45.59 ± 28.1 mm) ($p < 0.001$) [29]. For the first time, we evaluated complications depending on the length of the ileocolic artery stump, depending on the level of lymph node dissection and the location of blood vessels in relation to SMV. In our study, the largest number of complications was recorded in the group of patients with a stump length of the ileocolic artery less than 2 mm.

In studies comparing TCME with standard surgery, a greater number of complications in TCME were noted [30,31]. Dissection at the root of the superior mesenteric artery poses a risk of lesion of the abdominal nerves, which leads to refractory diarrhea [30]. A significantly greater number of spleen and SMV injuries correlate with central vascular ligation [31], and the high variability of venous collaterals forming the gastrointestinal trunk as per Henle increases the risk of hemorrhages [32].

CONCLUSION

Measuring the length of the stump of the feeding artery during CT is a simple and reproducible method for evaluating the quality of surgery. The data obtained by us indicate the expediency of estimating the length of the ileocolic artery stump, depending on its location relative to the SMV, which takes into account the peculiarities of artery treatment during surgery. In this study, the length of the ileocolic artery stump measured by CT was significantly shorter in patients in the group with D3 lymph node dissection compared with the group of patients with D2 lymph node dissection, which confirms the assumption that the actual length of the stump may be an indicator of the level of ligation of the main arteries and

indirectly the volume of lymph node dissection in RH. Further studies with a large number of observations are needed to confirm the hypothesis of measuring the length of the stump of the feeding arteries as a marker of the volume of the surgery performed, as well as to determine the significance of these data in oncological surgery.

AUTHORS CONTRUBUTION

Collection and processing of the material, statistical processing, writing of the text: *Anna A. Kholeva*
Concept and design of the study, analysis of the study, writing of the text: *Aleksey A. Nevolskikh*

Analysis of the study, writing of the text: *Tatev A. Agababian*

Collection and processing of the material: *Violetta A. Avdeenko*

Analysis of the study, editing: *Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Anna A. Kholeva — 0000-0003-3635-8162.

Tatev A. Agababian — 0000-0002-9971-3451

Aleksey A. Nevolskikh — 0000-0001-5961-2958

Violetta A. Avdeenko — 0000-0002-2678-016X

Sergey A. Ivanov — 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin — 0000-0001-8784-8415

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx International Agency for Research on Cancer [Electronic resource] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Hemminki K, Santi I, Weires M, et al. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer*. 2010 Dec 21;10:688. doi: [10.1186/1471-2407-10-688](https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-688) PMID: 21176147; PMCID: PMC3022888
3. Mangone L, Pinto C, Mancuso P, et al. Colon cancer survival differs from right side to left side and lymph node harvest number matter. *BMC Public Health*. 2021;21:906. doi: [10.1186/s12889-021-10746-4](https://doi.org/10.1186/s12889-021-10746-4)
4. Wang CB, Shahjehan F, Merchea A, et al. Impact of tumor location and variables associated with overall survival in patients with colorectal Cancer: a Mayo Clinic Colon and Rectal Cancer registry study. *Front Oncol*. 2019;9:76. doi: [10.3389/fonc.2019.00076](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00076).
5. Warschkow R, Sulz MC, Marti L, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I-III colon cancer patients. *BMC Cancer*. 2016;16(1):554. doi: [10.1186/s12885-016-2412-0](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2412-0)
6. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Colon cancer. [Electronic resource]. Rubricator of clinical recommendations. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3 (in Russ.).
7. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009 May;11(4):354–64; discussion 364–5. doi: [10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x) Epub 2009 Nov 5. PMID: 19016817;
8. Tejedor P, Francis N, Jayne D, et al. Consensus statements on complete mesocolic excision for right-sided

- colon cancer—technical steps and training implications. *Surg Endosc*. 2022;36:5595–5601. doi: [10.1007/s00464-021-08395-0](https://doi.org/10.1007/s00464-021-08395-0)
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer Version 3.2023 — September 21, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
 10. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1291–1305. doi: [10.1016/j.annonc.2020.06.022](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022) Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702383
 11. Benz S, Tannapfel A, Tam Y, et al. Proposal of a new classification system for complete mesocolic excision in right-sided colon cancer. *Tech Coloproctol*. 2019;23:251–257. doi: [10.1007/s10151-019-01949-4](https://doi.org/10.1007/s10151-019-01949-4)
 12. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015;20:207–239. doi: [10.1007/s10147-015-0801-z](https://doi.org/10.1007/s10147-015-0801-z)
 13. Sondenaa K, Quirke P, Hohenberger W, et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:419–428. PMID: 24477788. doi: [10.1007/s00384-013-1818-2](https://doi.org/10.1007/s00384-013-1818-2)
 14. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1–42. doi: [10.1007/s10147-019-01485-z](https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z)
 15. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*. 2010;28:272–278 PMID: 19949013. doi: [10.1200/JCO.2009.24.1448](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1448)
 16. Tuktagulov N.V., Sushkov O.I., Muratov I.I., et al. The choice of the volume of lymph node dissection in cancer of the right half of the colon (literature review). (review). *Koloproktologiya*. 2018;(3):84–93. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2018-0-3-84-93](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-84-93)
 17. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol*. 2012;30:1763–1769 [PMID: 22473170 DOI: [10.1200/JCO.2011.38.3992](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.3992)]
 18. Munkedal DLE, Rosenkilde M, Nielsen DT, et al. Radiological and pathological evaluation of the level of arterial division after colon cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2017 Jul;19(7):0238–0245. doi: [10.1111/codi.13756](https://doi.org/10.1111/codi.13756) PMID: 28590033.
 19. Kaye TL, West NP, Jayne DG, et al. CT assessment of right colonic arterial anatomy pre and post cancer resection — a potential marker for quality and extent of surgery? *Acta Radiol*. 2016 Apr;57(4):394–400. doi: [10.1177/0284185115583033](https://doi.org/10.1177/0284185115583033) Epub 2015 May 4. PMID: 25940063.
 20. Kanemitsu Y, Komori K, Kimura K, et al. D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(7):815–24. doi: [10.1097/DCR.0b013e3182919093](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182919093)
 21. Kotake K, Mizuguchi T, Moritani K, et al. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(7):847–52. doi: [10.1007/s00384-014-1885-z](https://doi.org/10.1007/s00384-014-1885-z)
 22. Xu L, Su X, He Z, et al. RELARC Study Group. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):391–401. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30685-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30685-9)
 23. Spasojevic M, Stimec BV, Dyrbekk AP, et al. Lymph node distribution in the d3 area of the right mesocolon: implications for an anatomically correct cancer resection. A postmortem study. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(12):1381–7. doi: [10.1097/01.dcr.0000436279.18577.d3](https://doi.org/10.1097/01.dcr.0000436279.18577.d3)
 24. Negoï I, Beuran M, Hostiuc S, et al. Surgical Anatomy of the Superior Mesenteric Vessels Related to Colon and Pancreatic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018 Mar 8;8(1):4184. doi: [10.1038/s41598-018-22641-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-22641-x) PMID: 29520096; PMCID: PMC5843657.
 25. Munkedal DLE, Rosenkilde M, Nicholas P, et al. (2019) Routine CT scan one year after surgery can be used to estimate the level of central ligation in colon cancer surgery. *Acta Oncologica*. 58:4, 469–471, DOI: [10.1080/0284186X.2019.1566770](https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1566770)
 26. Spasojevic M, Stimec BV, Gronvold LBm, et al. The anatomical and surgical consequences of right colectomy for cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011 Dec;54(12):1503–9. doi: [10.1097/DCR.0b013e318232116b](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318232116b) PMID: 22067178
 27. Livadaru C, Morarasu S, Frunza TC, et al. Post-operative computed tomography scan — reliable tool for quality assessment of complete mesocolic excision. *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Mar 15;11(3):208–226. doi: [10.4251/wjgo.v11.i3.208](https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i3.208) PMID: 30918594; PMCID: PMC6425332.
 28. Lygre KB, Eide GE, Liedenbaum MH, et al. Short and equal vascular stump length after standardized laparoscopic and open surgery with central lymphadenectomy for right-sided colon cancer. *Br J Surg*. 2024 Jan

- 3;111(1):znad410. doi: [10.1093/bjs/znad410](https://doi.org/10.1093/bjs/znad410) PMID: 38064678; PMCID: PMC10771266.
29. Livadaru C, Moscalu M, Ghitun FA, et al. Postoperative Quality Assessment Score Can Select Patients with High Risk for Locoregional Recurrence in Colon Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 1;12(2):363. doi: [10.3390/diagnostics12020363](https://doi.org/10.3390/diagnostics12020363) PMID: 35204454; PMCID:
30. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Copenhagen Complete Mesocolic Excision Study (COMES); Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with 'conventional' colonic cancer surgery. *Br J Surg*. 2016;103:581–589. PMID: 26780563 DOI: 10.1002/bjs.10083
31. Bertelsen CA. Complete mesocolic excision an assessment of feasibility and outcome. *Dan Med J*. 2017; 64. PMID: 28157065
32. Wang C, Gao Z, Shen K, et al. Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision in patients with colon cancer: a systemic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2017;19:962–972. PMID: 28949060 DOI:10.1111/codi.13900

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111>



Mesenchymal stem cells for perianal fistulizing Crohn's disease (systematic review and meta-analysis)

Ivan S. Anosov¹, Tatyana A. Eryshova¹, Roman Yu. Khryukin¹,
Mark A. Zakharov¹, 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 compare the efficacy (fistulas healing rate) and safety (morbidity rate) of mesenchymal stem cells (MSC) and placebo in patients with perianal fistulizing Crohn's disease (PFCD).*

PATIENTS AND METHODS: a systematic review and meta-analysis of clinical trials, comparing the results of treatment of PFCD with single local administration of MSCs or placebo was performed. The meta-analysis included 5 randomized clinical trials and the results of treatment of 289 patients were analyzed.

RESULTS: the meta-analysis demonstrates the high efficacy of a single local administration of MSCs for PFCD compared with placebo (OR = 2.10, CI 1.28–3.46, p = 0.003). The most common postoperative complications — abscesses and fistulas — are probably associated with the natural course of the disease and do not differ significantly between the groups. The results of surgery may be affected by the type, source and concentration of MSCs, the method of delivery and the number of injections.

CONCLUSION: local administration of mesenchymal stem cells is an effective and safe method for perianal fistulas in Crohn's disease, however, the presence of significant limitations in the meta-analysis makes it cautious about the results obtained and requires further randomized trials.

KEYWORDS: mesenchymal stem cells, anorectal fistula, perianal fistula, Crohn's disease, perianal fistulizing Crohn's disease, PFCD, MSC

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Anosov I.S., Eryshova T.A., Khryukin R.Yu., Zakharov M.A., Achkasov S.I. Mesenchymal stem cells for perianal fistulizing Crohn's disease (systematic review and meta-analysis). *Koloproktologiya*. 2024;23(3):100–111. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tatyana A. Eryshova, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: teryshova.7@gmail.com

Received — 03.06.2024

Revised — 01.07.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

INTRODUCTION

Among all patients with Crohn's disease, the prevalence of perianal fistulas (PFCD) ranges from 25% to 28% [1–3]. Currently, all links in the pathogenesis of PFCD have not been studied completely, while it is known that prolonged genetically determined inflammation in the rectal wall leads to a lesion of the barrier function of the epithelium and further over expression of pro inflammatory cytokines and activation of T-cell immunity [4,5]. The combination of the above factors leads to anorectal fistulas of varying degrees of complexity, while up to 80% of all PFCD are represented by complex fistulas [6,7].

In turn, the best outcomes of treatment of fistulas in Crohn's disease (CD) in relation to the recurrence rate can be achieved only with a combination of systemic conservative therapy to suppress active inflammation in the rectum and surgery [8]. However, currently there is no single algorithm for the treatment of perianal fistulizing CD. Despite the use of various surgical methods, their results are still unsatisfactory. Thus, the rate of wound healing after surgery for PFCD is 37%, and the risk of recurrence of rectal fistula during 10 years of follow-up after treatment reaches 78% [7,9]. In the vast majority of cases, patients with complex rectal fistulas require multi-stage surgical treatment, which certainly increases the risk of postoperative

anal incontinence [9,10]. The absence of a positive effect from the treatment of PFCD can lead to a permanent stoma or proctectomy in 38% of patients, which reduce their quality of life [11]. Mesenchymal stem cells are a promising new direction, which is an alternative to traditional surgery in the multi-stage treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. The mechanism of action of MSCs is based on their anti-inflammatory and immunosuppressive effect on surrounding tissues. However, it is currently not fully understood [12]. There are various sources of MSCs, among which bone marrow and adipose tissue are the most common. According to the MSC type, they can be allogeneic (stem cells obtained from a donor) or autologous (the patient's own stem cells) [13]. Currently, sufficient experience in the use of mesenchymal stem cells in patients with PFCD has been accumulated in practice, demonstrating high efficacy (healing) and safety (no complications) of using MSCs. Therefore, the subject of this systematic review and meta-analysis is studies devoted to the treatment of perianal fistulizing CD with mesenchymal stem cells in patients with Crohn's disease [14–18].

AIM

The purpose of the meta-analysis is to compare the efficacy (of PFCD healing) and safety (complication rate) of the use of MSC and placebo in patients with PFCD.

PATIENTS AND METHODS

The systematic review and meta-analysis were performed in accordance with the international recommendations of PRISMA (The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses check list) [19]. The literature search was carried out in the electronic databases E-library, PubMed and Cochrane Library, had no restrictions on the date of publication and was completed on 04/12/2024. The search query was as follows: “(((‘mesenchymal stem cells’ [MeSH Terms] OR

‘Stromal Vascular Fraction’ [MeSH Terms] OR (‘stem cells’ [MeSH Terms] OR ‘stem’ [All Fields] AND ‘cells’ [All Fields]) OR ‘stem cells’ [All Fields] OR (‘stem’ [All Fields] AND ‘cell’ [All Fields]) OR ‘stem cell’ [All Fields]) OR (‘fat’ [All Fields] AND (‘grafts’ [All Fields] OR ‘grafted’ [All Fields] OR ‘graftings’ [All Fields] OR ‘transplantation’ [MeSH Subheading] OR ‘transplantation’ [All Fields] OR ‘grafting’ [All Fields] OR ‘transplantation’ [MeSH Terms] OR ‘grafts’ [All Fields] OR ‘transplants’ [MeSH Terms] OR ‘transplants’ [All Fields] OR ‘graft’ [All Fields])) AND (‘fistula’ [MeSH Terms] OR ‘fistula’ [All Fields] OR ‘fistulas’ [All Fields] OR ‘fistulas’ [All Fields] OR ‘fistulae’ [All Fields] OR ‘fistulaes’ [All Fields] OR (‘rectal fistula’ [MeSH Terms] OR (‘rectal’ [All Fields] AND ‘fistula’ [All Fields]) OR ‘rectal fistula’ [All Fields] OR (‘anal’ [All Fields] AND ‘fistula’ [All Fields]) OR ‘anal fistula’ [All Fields]) OR (‘Crohn Disease’ [MeSH Terms] OR (‘crohn’ [All Fields] AND ‘disease’ [All Fields]) OR ‘Crohn Disease’ [All Fields] OR ‘crohn’s disease’ [All Fields]) OR ‘Crohn Disease’ [MeSH Terms])) AND (humans[Filter])”, ‘mesenchymal stem cells’, ‘stem cells’, ‘Crohn’s disease’, ‘perianal manifestations’, ‘stromal vascular fraction’.

Studies on children and animals were excluded from the request, and language restrictions were not applied. The selected articles were searched for bibliographic references to the subject of research that was not found during the initial search. The systematic review and meta-analysis of the literature included full-text articles describing the results of randomized clinical trials comparing single topical application of mesenchymal stem cells and placebo in patients with perianal fistulizing Crohn's disease.

Criteria for inclusion in the meta-analysis: full-text, randomized clinical trials comparing single topical application of mesenchymal stem cells and placebo in patients with perianal fistulizing Crohn's disease (rectal fistula).

Exclusion criteria: incomparable, non-randomized studies; the use of MSCs in patients with cryptoglandular fistulas; systemic use of MSCs in Crohn's disease; the use of MSCs in patients with rectovaginal fistulas (RVF) on the background of Crohn's

disease; comparison of MSCs with other methods of treatment of PFCD.

Data Obtaining

The data of interest in the comparison groups were: gender, body weight, age, time of Crohn's disease history, use of systemic therapy for CD, source, type and concentration of MSC, method of using stem cells, healing of PFCD, postoperative complications (rate of common complications and their structure: formation of abscesses, fistulas).

Statistical Analysis

Statistical data processing when comparing the groups included in the meta-analysis of the study was performed with the program Review Manager 5.4.1 for MacOS. The total value of the dichotomous data was described with a 95% coincidence interval (CI) in the form of odds ratio (OR). At $p < 0.05$, the difference in the compared indicators was considered statistically significant.

Search Results

A total of 2,738 publications were found (Fig. 1). The first stage excluded non-full-text publications, animal and child studies, and literature reviews. With further screening, studies that do not meet the inclusion criteria were excluded — 100, meta-analyses — 15. Among the selected randomized clinical trials, 2 were excluded due to the use of another treatment method in the comparison group (fibrin glue, $N = 1$; eruption ligature, $N = 1$), 1 study with systemic use of mesenchymal stem cells and 1 study in patients with rectovaginal fistula in Crohn's disease were also excluded. When searching the bibliographic data of the studies included in the meta-analysis, no additional articles were found.

Ultimately, 5 randomized clinical trials were included in the meta-analysis. The characteristics of the studies are presented in Table 1. It is worth noting that the studies by Panes et al., done between 2016 and 2018, were devoted to evaluating the results of treatment in one

cohort of patients in the compared groups at different follow-up periods and a meta-analysis of the data was carried out depending on the availability of indicators of interest in the publication [14,15]. In turn, in 2/5 studies [17,18] there were 4 comparison groups (patients were

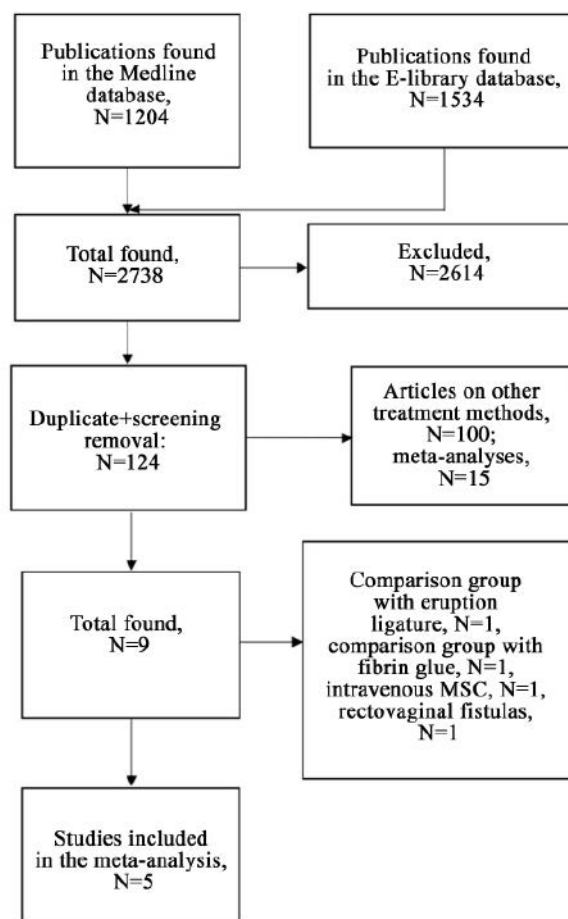


Figure 1. Search and selection of literature for meta-analysis

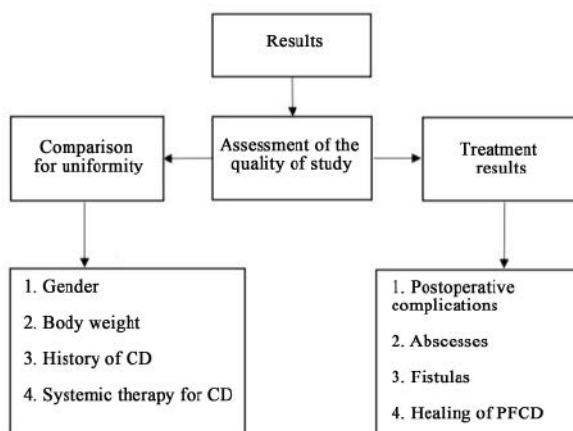


Figure 2. The structure of the description of the meta-analysis results

Table 1. Characteristics of studies comparing the use of mesenchymal stem cells and placebo in patients with perianal fistulizing Crohn's disease

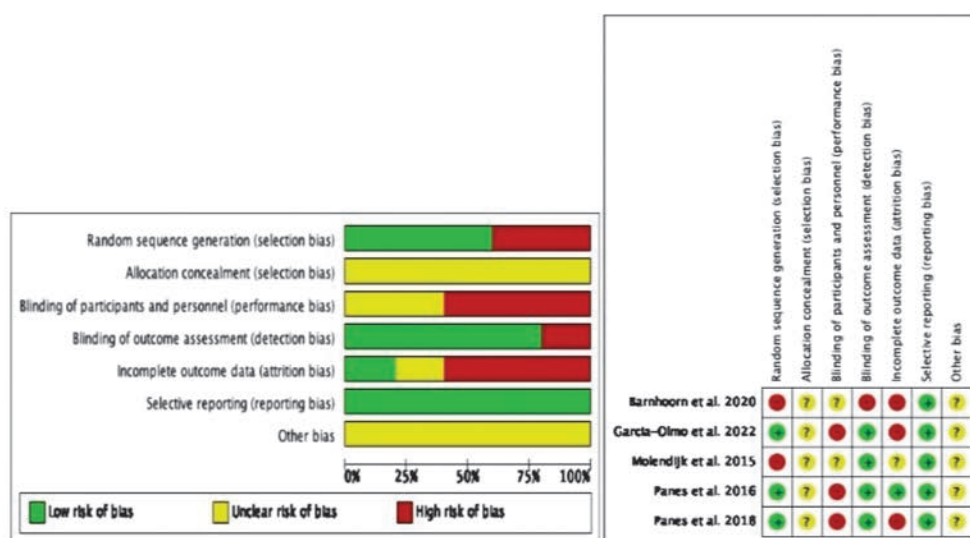
Author	Year	Country	Type	Observation period (months)	The treatment method	Source of MSC	N	Gender (M/F)	Average body weight (kg)	Anamnesis of Crohn's disease (years)	Lack of systemic therapy for Crohn's disease, N	Postoperative complications, N	PFCD healing, N
Panés et al. [14] ¹	2016	Spain	multicenter RCT, double-blind	6	MSC	Allogeneic, adipose tissue	107	60/47	73.9 ± 15.0	12.1 ± 10.0	26/107	18/103	53/107
					Placebo*		105	56/49	71.3 ± 14.9	11.3 ± 8.9	19/105	30/102	36/105
Panés et al. [15] ¹	2018	Spain	multicenter RCT, double-blind	12	MSC	Allogeneic, adipose tissue	103	No data	No data	11.6	No data	21/103	58/103
					Placebo*		102	No data	No data	11.6	No data	27/102	39/102
García-Olmo et al. [16]	2022	Spain	multicenter RCT, double-blind	24	MSC	Allogeneic, adipose tissue	25	14/11	73.4 ± 14.8	9.9 ± 7.9	8/25	3/25	14/25
					Placebo*		15	8/7	70.2 ± 11.0	10.7 ± 7.5	3/15	1/15	6/15
Molendijk et al. [17]	2015	Netherlands	RCT, double-blind with dose adjustment	6	MSC1**	Allogeneic, bone marrow	5	4/1	No data	7.6 ± 1.1	0	No data	4/5
					MSC3***		5	4/1	No data	16.8 ± 4.0	0	No data	4/5
					MSC5****		5	1/4	No data	13.2 ± 4.1	0	No data	1/5
					Placebo*		6	3/3	No data	6.8 ± 2.9	0/6	5/6	2/6
Barnhoorn et al. [18]	2020	Netherlands	RCT, double-blind with dose adjustment	48	MSC1**	Allogeneic, bone marrow	4	3/1	No data	No data	1	No data	3/4
					MSC3***		4	4/0	No data	No data	1	No data	4/4
					MSC5****		5	1/4	No data	No data	2	No data	1/5
					Placebo*		3	No data	No data	No data	No data	No data	No data

Note: RCT — randomized clinical trial; MSCs — mesenchymal stem cells; PFCD — perianal fistulizing Crohn's disease; *Placebo — 24 ml of 0.9% sodium chloride solution or 2 syringes of 2.5 ml of 0.9% sodium chloride solution or 5% human albumin solution; **MSC1 — in the amount of 1×10^7 cells/ml; ***MSC3 — in the amount of 3×10^7 cells/ml; ****MSC5 — in the amount of 5×10^7 cells/ml; 1 — are interchangeable studies in relation to meta-analysis of data

divided depending on the MSCs concentration used (1×10^7 cells/ml, 3×10^7 cells/ml, 5×10^7 cells/ml) and, upon meta-analysis of the data, cohorts with different cell concentrations were combined into one group.

RESULTS

Data on 289 patients were analyzed, of whom 160 (55%) patients were treated with MSC and 129 (45%) ones with Placebo (Table 1). The

**Figure 3.** Assessment of bias risk in studies comparing mesenchymal stem cells and placebo for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease, according to the Cochrane risk of bias check list

structure of the description of the meta-analysis results is shown in Figure 2.

The assessment of the study quality was carried out in accordance with Cochrane risk of bias check list [20].

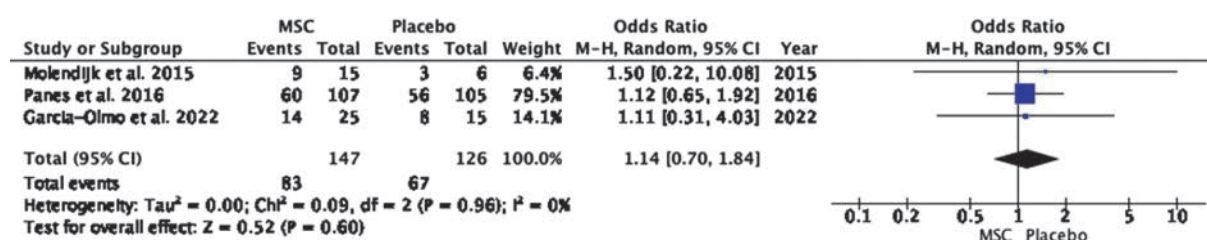
More than 50% of the publications included in the analysis had a low risk of bias according to the criteria of researcher blindness and research reporting. At the same time, in more than 50% of the studies, there was a high risk of bias according to the criteria of patient distribution, blinding of the performer and completeness of the description of these treatment results.

Comparison for Uniformity

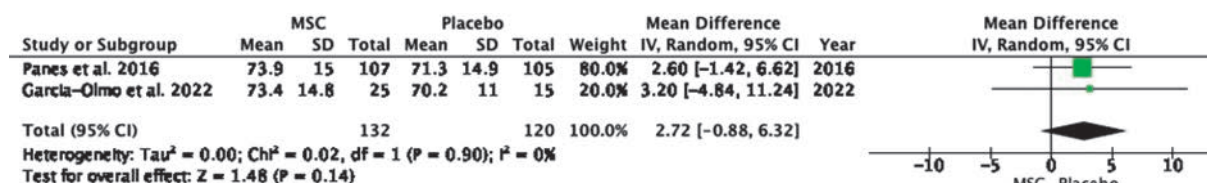
The studies included in the meta-analysis had no statistically significant differences in gender, average body weight, duration of Crohn's disease history and the use of systemic therapy: antibacterial drugs, glucocorticosteroids, immunosuppressants, genetically engineered biological drugs (Fig. 4A–D).

Results of the Treatment.

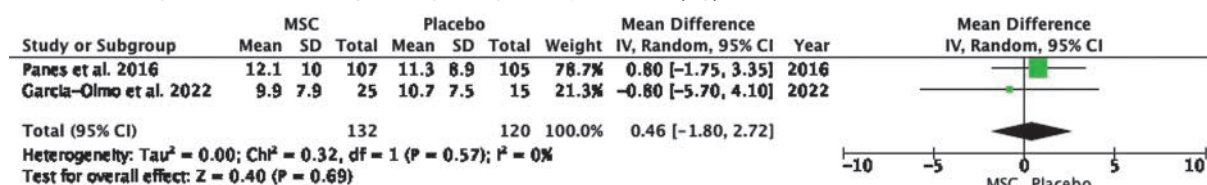
Meta-analysis of Postoperative Complication Rate



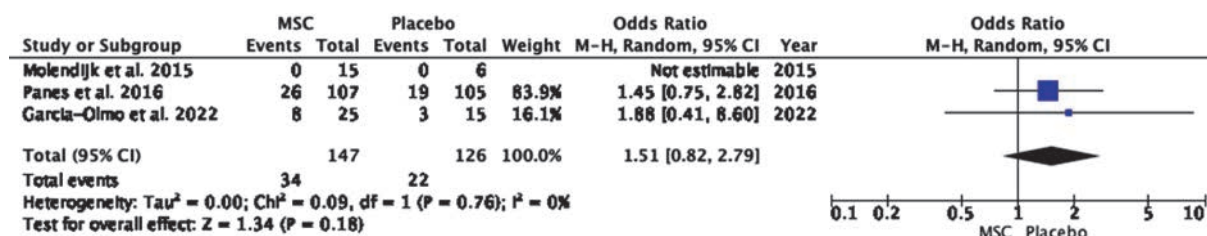
A. Meta-analysis of the sex of patients (male)



B. Meta-analysis of the average body weight of patients (kg)



B. Meta-analysis of the duration of Crohn's disease history (years)



Г. Meta-analysis of the rate of systemic Crohn's disease therapy (patients who did not receive systemic therapy)

Figure 4. Clinical and morphological characteristics of patients included in the meta-analysis

MSCs — mesenchymal stem cells; Placebo — 24 ml of 0.9% sodium chloride solution or 2 syringes of 2.5 ml of 0.9% sodium chloride solution or 5% human albumin solution.

The rate of postoperative complications (formation of abscesses, additional fistulas, blood secretion, pus, exacerbation of Crohn's disease, thrombosis of hemorrhoids, formation of fissure) was described in 3/5 studies (Fig. 5). At the same time, no statistically significant differences were found between the comparison groups (OR = 0.72, CI 0.39–1.33, $p = 0.30$).

Meta-analysis of the Rate of Perianal Abscess Formation after Surgery

Data on the rate of perianal abscesses were presented in 3/5 studies (Fig. 6). There were no statistically significant differences in the compared groups (OR = 0.85, CI 0.41–1.76, $p = 0.66$).

Meta-analysis of the Rate of Additional Perianal Fistula Formation after Surgery

When assessing the rate of new perianal fistula formation after surgery, studied in 2/5 studies (Fig. 7), no statistically significant differences were obtained between the comparison groups (OR = 0.5, CI 0.14–1.77, $p = 0.28$).

Meta-analysis of the Healing Rate of Perianal Fistulizing Crohn's Disease

3/5 studies provide data on the healing of perianal fistulizing Crohn's disease (Figure 8). The criteria for healing in all publications were: the absence of leakage from the external fistula opening when it is compressed with fingers and swelling of no

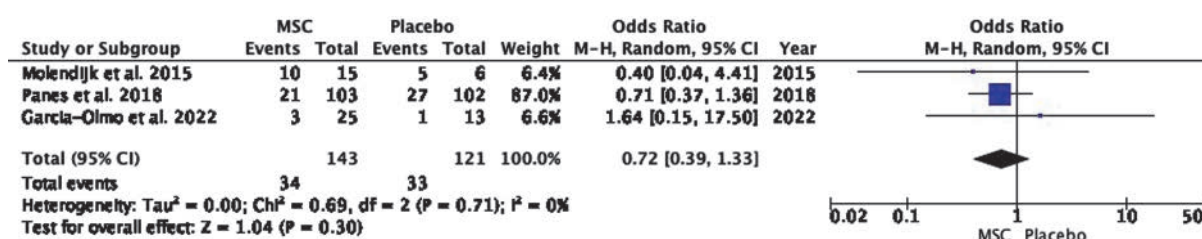


Figure 5. Meta-analysis of the rate of postoperative complications

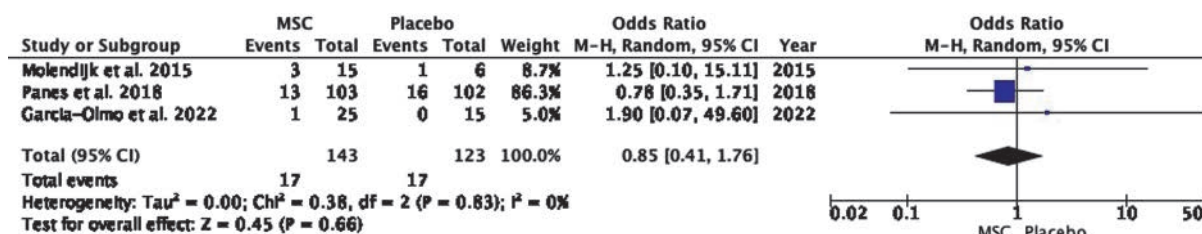


Figure 6. Meta-analysis of the rate of abscesses formation after operation

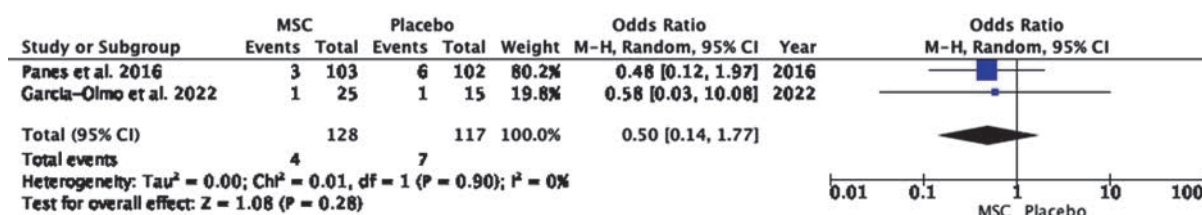


Figure 7. Meta-analysis of the rate of formation of new fistulas after operation

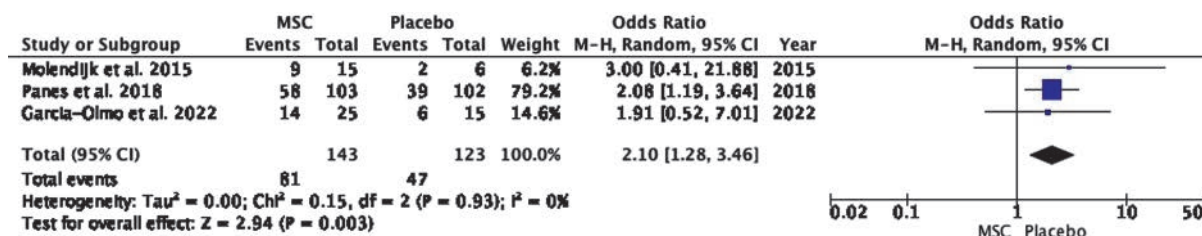


Figure 8. Meta-analysis of the rate of PFCD healing

more than 2 cm in diameter according to magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvic organs [14–18]. The meta-analysis revealed that the rate of PFCD healing in the group of patients treated with mesenchymal stem cells was statistically significantly higher compared with the group of patients treated with placebo (OR = 2.10, CI 1.28–3.46, $p = 0.003$).

Limitations of Meta-analysis

The limitations of the meta-analysis were: different types (allogeneic and autologous) and sources of mesenchymal stem cells (bone marrow, adipose tissue); heterogeneous follow-up period (from 6 to 48 months); inclusion in the meta-analysis of two studies with the results of treatment of one cohort of patients in the compared groups during the follow-up period of 6 and 12 months; different concentrations of mesenchymal stem cells (from 1×10^7 cells/ml to 12×10^7 cells/ml); there is a high risk of bias in the results due to the absence of performer blindness in more than 50% of studies, incomplete data description; small cohorts of patients in the compared groups in 2/5 studies [17,18].

DISCUSSION

A fairly high recurrence and adverse events rate after surgery for PFCD are prerequisites for the search for more effective and safe methods of treating rectal fistulas in Crohn's disease [21,22]. The relevance of the use of MSCs in PFCD is due to their paracrine effect on tissues, leading to suppression of local inflammation and improvement of reparative processes [23,24]. Also, the use of mesenchymal stem cells will expand the possibilities of treating patients with resistance to systemic therapy of Crohn's disease. In addition, treatment with MSCs is not associated with an increased risk of infections, including tuberculosis, to which patients receiving genetically engineered biological drugs (GEBD) are susceptible [25,26].

Although the exact mechanism of action of stem cells in PFCD has not been studied, numerous

studies confirm the safety (absence of complications) of this method [16,18,27]. At the same time, according to the results of the meta-analysis, the rate of postoperative complications in the MSC group had no statistically significant differences compared with the placebo group. The most common complications in the compared groups — the formation of abscesses, additional fistulas — were observed both in patients receiving MSCs and in patients receiving placebo. It is worth noting that these adverse events are characteristic of the natural course of Crohn's disease with perianal fistulizing, and probably may not be directly related to the treatment of PFCD.

In turn, the rate of anal incontinence after surgical treatment of rectal fistulas in Crohn's disease reaches 35% [28,29]. However, none of the studies included in the meta-analysis evaluated the occlusion anal function before and after surgery [14–18]. Given the need in the vast majority of cases for multi-stage surgical treatment in PFCD, in our opinion, an objective assessment of the function of the rectal occlusion apparatus is extremely important in order to determine the effect of a specific surgery on the occurrence of the above extremely undesirable phenomenon. In turn, the use of MSCs can significantly reduce the risk of postoperative anal sphincter incontinence in the studied group of patients, which will undoubtedly improve their quality of life.

The basic goals of the treatment of perianal fistulizing CD are: elimination of symptoms, healing of fistulas and creating conditions for systemic therapy of Crohn's disease, reducing the recurrence rate of PFCD, preserving the function of the anal sphincter, preventing the formation of a stoma and performing proctectomy, improving the quality of patients' life.

The results of this meta-analysis confirm the effectiveness of the use of MSC for the treatment of PFCD (OR = 2.10, CI 1.28–3.46, $p = 0.003$). The healing of PFCD in the studies included in the meta-analysis was evaluated clinically by the absence of pus-like leakage from the external fistula opening when it was compressed with

fingers at various follow-up periods — from 6 to 48 months. Instrumental assessment of healing was performed by MRI (absence of additional tracks > 2 cm in diameter) [14–18]. At the same time, transrectal ultrasound (TRUS) was not performed in any of the publications we analyzed. According to various data, the healing rates of PFCD on the 24th week after treatment vary from 50% to 80%. At the same time, the effectiveness of the MSC does not decrease over time [30,31]. So, in the meta-analysis by Wang, H. et al., when analyzing the long-term effectiveness (more than 1 year), the disease-free healing of perianal fistulizing Crohn's disease in patients was more often preserved after the use of stem cells in comparison with 'traditional treatment' (by this term the authors understood the local use of placebo or fibrin glue) (49% vs. 26%) [32]. In a prospective study by Cho Y.B. et al., it was demonstrated that PFCD remission persisted for 2 years in 83% of patients treated with adipose tissue MSCs [33].

The method of administration of MSC was the same in all studies included in the meta-analysis [14–18]. 2 weeks before the surgery, patients underwent an anal canal revision under general anesthesia, treatment and curettage of the fistula, drainage of existing purulent lumps using a draining latex ligature (seton). On the surgery day, the setons installed earlier were removed, the internal fistula opening was sutured with an absorbable thread. At the same time, 10 ml of saline solution was injected under pressure through the external fistula opening to control the tightness of the previously sutured hole. Next, using a syringe with a thin needle, a solution with MSC was injected through the anal canal into the tissues around the internal fistula opening, but to a depth of no more than 2 mm, and through the external fistula opening along the fistula passage. In the comparison group, a placebo solution was administered in a similar way. Probably, treatment of the fistula course and suturing of the internal fistula opening could enhance the positive effect in the group of patients receiving placebo.

According to the literature, MSCs demonstrate high efficacy in the treatment of PFCD. However, it may differ depending on the type and source of stem cells, their concentration and method of delivery to the treatment area, as well as the number of repeated injections [34]. In the studies included in the meta-analysis, all MSCs were obtained from donors (allogeneic) [14–18], while 3/5 publications used a ready-made drug based on stem cells obtained from donor adipose tissue [14–16]. In general, the available studies confirm the effectiveness of MSC in cryptogenic fistulas [35–37]. According to the randomized trial by Ascanelli S. et al., 4 weeks after the use of stem cells from adipose tissue of patients (autologous MSCs), fistula healing occurred in 63.8% of cases compared with 15.5% in the control group [38].

Also, in the world literature, there is a heterogeneity of delivery options for MSCs in PFCD. So, Garcia-Olmo D. et al. in 2009 conducted a randomized trial using autologous adipose tissue cells together with fibrin glue [39]. At the same time, patients with both cryptoglandular fistulas and fistulas in Crohn's disease were included in the study. In 8 weeks after a single application of MSCs, healing was noted in 46% of patients, after repeated use — in 70% of patients. The use of bioplastic materials for the delivery of MSCs was also described in the study by Dozois E.J. et al. [40]. Autologous MSCs from adipose tissue were absorbed onto a sealing tampon ('fistula plug'), which led to healing in 78% of patients in 6 months after treatment. However, there are currently no studies comparing different methods of delivering MSCs to the area of interest.

PFCD healing also occurs after a single injection of MSC [14–18]. However, it is also possible to repeat the use of MSCs in the absence of healing after the 1st injection — on average, from 1 to 3 times [39,41,43]. More often, the repeated use of MSCs is described in studies using autologous stem cells. In particular, Lee, W.Y. et al. repeated MSC injections up to 6 times, which led to healing of fistulas in all patients in 1 year after the start of treatment [42].

In turn, the question of choosing the optimal number of injections remains open, as well as the concentration of stem cells used. According to a meta-analysis by Cao Y. et al., when using MSCs in the amount of 3×10^7 cells/ml, the healing of PFCD reaches 71% of cases [44]. These data are confirmed by a study by Hamamoto H. in 2009 on the myocardium of sheep, which described the positive effect of low doses of stem cells on the survival of the studied animals with a simulated heart attack and its decrease with an increase in the MSC concentration [45]. Also, according to the results of a meta-analysis by Cheng F. et al., it is more effective to use the required volume of MSC solution, calculated depending on the number and length of fistula passages, in comparison with using the same volume of graft for each patient — 80% versus 55% ($p < 0.05$) [46].

Another important and unresolved problem of the use of MSCs for the treatment of PFCD at present is the choice of cell type (autologous or allogeneic). According to a meta-analysis by Lightner A. et al., there were no statistically significant differences in the healing of PFCD depending on the origin of mesenchymal stem cells [43]. At the same time, in a meta-analysis by Cheng, F. and co-authors, were obtained data on higher efficiency when using autologous MSCs compared with allogeneic ones — 79% vs. 52% ($p < 0.05$), as well as after using MSCs obtained from adipose tissue compared with stem cells from bone marrow — 64% vs. 57% ($p > 0.05$) [46]. The high efficiency of autologous MSCs has been confirmed in other studies. According to a study by Ciccocioppo R. et al., the PFCD healing was in 88% of patients in 1 year after the use of autologous bone marrow MSCs [47].

It is worth noting that one of the positive qualities of autologous stem cells is the lack of production of antibodies to donor cells, unlike allogeneic ones, which can affect the results of treatment after their use [48–50]. In turn, one of the disadvantages of allogeneic MSCs is the need for their long-term cultivation and storage, whereas autologous mesenchymal cells can be used on the day of their receipt [51–53]. Despite the fact that currently no

randomized trials have been conducted comparing the efficacy and safety of stem cells obtained from different sources, according to a number of authors, MSCs from adipose tissue have advantages over mesenchymal cells from bone marrow [48–56]. Firstly, obtaining MSCs from bone marrow is a more invasive procedure compared to liposuction. Secondly, it was found that mesenchymal stem cells derived from adipose tissue have a better ability to proliferate, which is an important pathogenetically justified component in the treatment of PFCD [54–56]. Thus, the use of autologous MSCs from adipose tissue is a fairly promising direction in the treatment of PFCD [57–59]. Given the above limitations of meta-analysis, as well as the lack of a unified approach and method of using mesenchymal stem cells in the treatment of rectal fistulas in patients with Crohn's disease, it is necessary to conduct a randomized clinical trial comparing the use of autologous MSCs obtained from adipose tissue and traditional surgery in order to comprehensively assess the results of treatment and develop recommendations for the use of stem cells in patients with PFCD.

CONCLUSION

The use of mesenchymal stem cells is an effective and safe procedure in the treatment of patients with perianal fistulizing Crohn's disease. However, the presence of significant limitations in the presented meta-analysis makes us cautious about the results obtained and requires further research.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov*

Collection and processing of materials: *Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov, Mark A. Zakharov*

Statistical processing: *Roman Yu. Khryukin*

Text writing: *Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov*

Editing: *Sergey I. Achkasov*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ivan S. Anosov — 0000-0002-9015-2600

Tatyana A. Eryshova — 0009-0004-6076-5192

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

Mark A. Zakharov — 0000-0001-8413-8709

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

REFERENCES

1. Park SH, Aniwan S, Scott Harmsen W, et al. Update on the natural course of fistulizing perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1054–1060. doi: [10.1093/ibd/izy329](https://doi.org/10.1093/ibd/izy329)
2. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(2):289–297. doi: [10.1038/ajg.2009.579](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.579)
3. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122(4):875–880. doi: [10.1053/gast.2002.32362](https://doi.org/10.1053/gast.2002.32362)
4. Panes J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(11):652–664. doi: [10.1038/nrgastro.2017.104](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104)
5. Siegmund B, Feakins RM, Barmias G, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): Pathophysiology of Perianal Fistulizing Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(4):377–386. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv228](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv228)
6. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, et al. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:773–777. doi: [10.1097/DCR.0b013e31825228b0](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31825228b0)
7. Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE, et al. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(11):2022–2028. doi: [10.1097/MIB.000000000000148](https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000148)
8. Anosov I.S., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V., et al. Perianal fistulas in Crohn's disease (review). *Koloproctologia.* 2023;22(1):128–137. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137)
9. Cadeddu F, Salis F, Lisi G, et al. Complex anal fistula remains a challenge for colorectal surgeon. *Int J Color Dis.* 2015;30:595–603. doi: [10.1007/s00384-014-2104-7](https://doi.org/10.1007/s00384-014-2104-7)
10. Shelygin Y.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines Crohn's disease (K50), adults. *Koloproctologia.* 2023;22(3):10–49. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49)
11. Kamm MA, Ng SC. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(1):7–10. doi: [10.1016/j.cgh.2007.10.010](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.10.010)
12. Cowan CM, Shi YY, Aalami OO et al. Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. *Nat Biotechnol.* 2004;22(5):560–567. doi: [10.1038/nbt958](https://doi.org/10.1038/nbt958)
13. Bor R, Fábíán A, Farkas K, et al. Human mesenchymal stem cells therapy in the management of luminal and perianal fistulizing Crohn's Disease — review of pathomechanism and existing clinical data. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(7):737–745. doi: [10.1080/14712598.2018.1492543](https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1492543)
14. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10051):1281–1290. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)
15. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1334–1342. doi: [10.1053/j.gastro.2017.12.020](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020)
16. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binec M, et al. Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum.* 2022;65(5):713–720. doi: [10.1097/DCR.0000000000002325](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002325)
17. Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, et al. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(4):918–927. doi: [10.1053/j.gastro.2015.06.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.014)
18. Barnhoorn MC, Wasser MNJM, Roelofs H, et al. Long-term Evaluation of Allogeneic Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Crohn's Disease Perianal Fistulas. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):64–70. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz116](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz116)
19. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. doi: [10.1136/bmj.b2700](https://doi.org/10.1136/bmj.b2700)
20. Higgins JP, Altman DP, Gøtzsche PC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J.* 2011;343:889–893. doi: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928)
21. Lee MJ, Heywood N, Adegbola S, et al. Systematic

- review of surgical interventions for Crohn's anal fistula. *BJS Open*. 2017;1(3):55–66. doi: [10.1002/bjs5.1322](https://doi.org/10.1002/bjs5.1322).
22. Abramowitz L, Brochard C, Pigot F, et al. Surgical closure, mainly with glue injection and anti-tumour necrosis factor α , in fistulizing perianal Crohn's disease: A multicentre randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2022;24(2):210–219. doi: [10.1111/codi.15947](https://doi.org/10.1111/codi.15947).
23. Yao Y, Huang J, Geng Y, et al. Paracrine action of mesenchymal stem cells revealed by single cell gene profiling in infarcted murine hearts. *PLoS One*. 2015;10(6):129–164. doi: [10.1371/journal.pone.0129164](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129164).
24. Francois S, Bensidhoum M, Mouiseddine M, et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells*. 2006;24(4):1020–1029. doi: [10.1634/stemcells.2005-0260](https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0260).
25. Roda G, Jharap B, Neeraj N, et al. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(1):135. doi: [10.1038/ctg.2015.63](https://doi.org/10.1038/ctg.2015.63).
26. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:11–34. doi: [10.1080/14740338.2016.1240783](https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1240783).
27. Knyazev O.V., Parfenov A.I., Konoplyannikov A.G., et al. Safety of mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases: Results of a 5-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;2:39–44. (in Russ.). doi: [10.17116/terarkh201587239-44](https://doi.org/10.17116/terarkh201587239-44).
28. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):63–101. doi: [10.1016/j.crohns.2009.09.009](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009).
29. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(4):529–537. doi: [10.1007/s11605-006-0029-3](https://doi.org/10.1007/s11605-006-0029-3).
30. Scott LJ. Darvadstrocel: A Review in Treatment-Refractory Complex Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *BioDrugs*. 2018;32(6):627–634. doi: [10.1007/s40259-018-0311-4](https://doi.org/10.1007/s40259-018-0311-4).
31. Cao Y, Ding Z, Han C, et al. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(4):851–860. doi: [10.1007/s10620-017-4453-x](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4453-x).
32. Wang R, Yao Q, Chen W, et al. Stem cell therapy for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):463. doi: [10.1186/s13287-021-02533-0](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02533-0).
33. Cho YB, Park KJ, Yoon SN, et al. Long-term results of adipose-derived stem cell therapy for the treatment of Crohn's fistula. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(5):532–537. doi: [10.5966/sctm.2014-0199](https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0199).
34. Bernardo M, Avanzini M, Ciccocioppo R, et al. Phenotypical/functional characterization of in vitro-expanded mesenchymal stromal cells from patients with Crohn's disease. *Cytotherapy*. 2009;7:825–836. doi: [10.3109/14653240903121260](https://doi.org/10.3109/14653240903121260).
35. Herreros MD, Garcia-Arranz M, Guadalajara H, et al. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):762–772. doi: [10.1097/DCR.0b013e318255364a](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318255364a).
36. Stroumza N, Fuzco G, Laporte J, et al. Surgical treatment of trans-sphincteric anal fistulas with the Fat GRAFT technique: a minimally invasive procedure. *Colorectal Dis*. 2017;19(8):316–319. doi: [10.1111/codi.13782](https://doi.org/10.1111/codi.13782).
37. Tutino R, Di Franco S, Massani M, et al. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction and platelet concentrates for the treatment of complex perianal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2023;27(2):135–143. doi: [10.1007/s10151-022-02675-0](https://doi.org/10.1007/s10151-022-02675-0).
38. Ascanelli S, Zamboni P, Campioni D, et al. Efficacy and Safety of Treatment of Complex Idiopathic Fistula-in-Ano Using Autologous Centrifuged Adipose Tissue Containing Progenitor Cells: A Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(10):1276–1285. doi: [10.1097/DCR.0000000000001924](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001924).
39. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):79–86. doi: [10.1007/DCR.0b013e3181973487](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181973487).
40. Dozois EJ, Lightner AL, Dietz AB, et al. Durable Response in Patients With Refractory Fistulizing Perianal Crohn's Disease Using Autologous Mesenchymal Stem Cells on a Dissolvable Matrix: Results from the Phase I Stem Cell on Matrix Plug Trial. *Dis Colon Rectum*. 2023;66(2):243–252. doi: [10.1097/DCR.0000000000002579](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002579).
41. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, et al. Efficacy of Injection of Freshly Collected Autologous Adipose Tissue Into Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2208–2216. doi: [10.1053/j.gastro.2019.02.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.005).
42. Lee WY, Park KJ, Cho YB, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells*. 2013;31(11):2575–2581. doi: [10.1002/stem.1357](https://doi.org/10.1002/stem.1357).

43. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(5):629–640. doi: [10.1097/DCR.0000000000001093](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001093)
44. Cao Y, Su Q, Zhang B, et al. Efficacy of stem cells therapy for Crohn's fistula: a meta-analysis and systematic review. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):32. doi: [10.1186/s13287-020-02095-7](https://doi.org/10.1186/s13287-020-02095-7)
45. Hamamoto H, Gorman JH 3rd, Ryan LP, et al. Allogeneic mesenchymal precursor cell therapy to limit remodeling after myocardial infarction: the effect of cell dosage. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):794–801. doi: [10.1016/j.athoracsur.2008.11.057](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.11.057)
46. Cheng F, Huang Z, Li Z. Mesenchymal stem-cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2019;23(7):613–623. doi: [10.1007/s10151-019-02024-8](https://doi.org/10.1007/s10151-019-02024-8)
47. Ciccocioppo R, Gallia A, Sgarella A, et al. Long-term follow-up of Crohn disease fistulas after local injections of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:747–755. doi: [10.1016/j.mayocp.2015.03.023](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.023)
48. Vapniarsky N, Arzi B, Hu JC, et al. Concise Review: Human Dermis as an Autologous Source of Stem Cells for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(10):1187–1198. doi: [10.5966/sctm.2015-0084](https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0084)
49. Crop MJ, Baan CC, Korevaar SS, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induce explosive T-cell proliferation. *Stem Cells Dev*. 2010;19(12):1843–1853. doi: [10.1089/scd.2009.0368](https://doi.org/10.1089/scd.2009.0368)
50. Cohen CA, Shea AA, Heffron CL, et al. Intra-abdominal fat depots represent distinct immunomodulatory microenvironments: a murine model. *PLoS One*. 2013;8(6):664–677. doi: [10.1371/journal.pone.0066477](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066477)
51. Strioga M, Viswanathan S, Darinkas A, et al. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev*. 2012;21(14):2724–2752. doi: [10.1089/scd.2011.0722](https://doi.org/10.1089/scd.2011.0722)
52. Gatiatulina E.R., Manturova N.E., Dimov G.P., et al. Adipose-derived stromal vascular fraction: mechanism of action, prospects and risks of local application. *Plastic surgery and aesthetic medicine*. 2019;2:43–48. (in Russ.). doi: [10.17116/plast.hirurgia201902143](https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201902143)
53. Liao HT, Chen CT. Osteogenic potential: Comparison between bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*. 2014;6(3):288–295. doi: [10.4252/wjsc.v6.i3.288](https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i3.288)
54. Johal KS, Lees VC, Reid AJ. Adipose-derived stem cells: selecting for translational success. *Regen. Med*. 2015;10(1):79–96. doi: [10.2217/rme.14.72](https://doi.org/10.2217/rme.14.72)
55. Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. *Stem Cells*. 2012;30(5):804–810. doi: [10.1002/stem.1076](https://doi.org/10.1002/stem.1076)
56. Minter DM, Marra KG, Rubin JP. Adipose stem cells: biology, safety, regulation, and regenerative potential. *Clin Plast Surg*. 2015;42(2):169–179. doi: [10.1016/j.cps.2014.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cps.2014.12.007)
57. Zhou C, Li M, Zhang Y, et al. Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula-in-ano: an open-label, controlled trial. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):124. doi: [10.1186/s13287-020-01636-4](https://doi.org/10.1186/s13287-020-01636-4)
58. Laureti S, Gionchetti P, Cappelli A, et al. Refractory Complex Crohn's Perianal Fistulas: A Role for Autologous Microfragmented Adipose Tissue Injection. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2):321–330. doi: [10.1093/ibd/izz051](https://doi.org/10.1093/ibd/izz051)
59. Gallo G, Tiesi V, Fulginiti S, et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in the Management of Perianal Fistulas in Crohn's Disease: An Up-To-Date Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):563. doi: [10.3390/medicina56110563](https://doi.org/10.3390/medicina56110563)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>



The RAS/ BRAF genes status in patients with colorectal cancer (review)

Ekaterina A. Kazachenko^{1,2}, Vitaly P. Shubin³, Stanislav S. Otstanov⁴, Alexey S. Tsukanov³, Evgeny A. Khomyakov^{3,5}

¹Center for additional professional and online education "PUSK", Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, PhysTech) (Institutskiy lane, 9, Dolgoprudny, Moscow, 141700, Russia)

²M.V. Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU) (Leninskie Gory st., 1, Moscow, 119991, Russia)

³Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

⁴Laboratory for the Analysis of public Health indicators and Digitalization of Healthcare, Phystech school of biological and medical physics of Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, PhysTech) (Institutskiy lane, 9, Dolgoprudny, Moscow, 141700, Russia)

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT Colorectal cancer (CRC) is the third in prevalence among oncological diseases worldwide and second in the structure of oncological mortality. Genetic assessment of CRC is a necessary stage during selecting further treatment for patients. Many studies demonstrate a diverse distribution of mutations in the KRAS, NRAS, and BRAF genes in CRC. A critical literature review was conducted in order to systematize data on the mutational profile and genetic heterogeneity of these driver mutations in Russian patients with CRC. Articles were searched for in open databases. Totally 17 Russian studies and 3 English meta-analyses were analyzed for comparison with Russian data. Mutations in the KRAS, NRAS, and BRAF genes, according to Russian and international studies, are found in 40%, 4%, and 7% in CRC patients, respectively. The frequency and specific localization of mutations may depend on the geographical location and nationality of the cohort. High intertumoral and intratumoral heterogeneity in CRC, especially in KRAS gene mutations, significantly influences the choice of further therapy and underscores the need for more detailed study of the mutational profile of the primary tumor, affected lymph nodes, and distant metastases. In Russia, several molecular genetic methods are used to determine somatic mutations in CRC with different sensitivity and specificity, the most common is real-time PCR. More accurate diagnostic methods include digital droplet PCR, Sanger sequencing, and next-generation sequencing, but each method has its limitations that must be considered when planning diagnostics and research. The promising directions in personalized oncology is the study of gene copy number variations, which may contribute to the development of new methods for treating CRC in the future. Despite the large number of studies, some aspects of the mutational profile of CRC in Russian studies remain poorly understood, which is why further research is needed on patients with colorectal cancer in Russia.

KEYWORDS: Colorectal cancer, mutation profile, heterogeneity, KRAS, BRAF, NRAS

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kazachenko E.A., Shubin V.P., Otstanov S.S., Tsukanov A.S., Khomyakov E.A. The RAS/BRAF genes status in patients with colorectal cancer (review). *Koloproktologia*. 2024;23(3):112–125. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ekaterina A. Kazachenko, I year student of the Master's degree in "Applied Data Analysis in the medical field", center for additional, additional professional and online education "PUSK", Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, PhysTech), 9 Institutskiy lane, Dolgoprudny, Moscow, 141700, Russian Federation; phone: +7 (926) 972-19-22; e-mail: ekaterina.k.97@mail.ru,

Received — 24.04.2024

Revised — 26.06.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) ranks third in prevalence among all oncological diseases in the world and second in the structure of oncological mortality [1]. Environmental factors, lifestyle, dietary patterns, as well as genetic predisposition and some

concomitant diseases play a key role in the etiology of CRC [2–6]. According to world estimates, approximately 90–95% of cases of CRC occur in people without hereditary genetic mutations due to acquired somatic and epigenetic modifications [7]. The development of molecular genetic technologies and research methods has led to the fact that

today the assessment of the mutation profile of a tumor is standard clinical practice [8]. In the later stages of the disease, the choice of treatment regimen and further prognosis largely depend on the mutational status of the tumor [8]. In the vast majority of cases, colorectal tumors contain mutations in the genes *KRAS*, *BRAF*, *APC*, *TP53*, *PIK3CA*, *NRAS*, *SMAD4* [9,10]. Somatic mutations in such genes activate several signaling pathways, in particular RAS-RAF-MAPK and PI3K-PTEN-AKT, which lead to uncontrolled cell growth, proliferation and malignancy progression. According to obtained data, mutations in RAS oncogenes (*KRAS* and *NRAS* genes) are detected in about half of the cases of CRC, while the proportion of mutations in *KRAS* is 13–66% of cases, and *NRAS* is only 2–9.5% [10,11,20–24,12–19]. 1–17% of patients with CRC have a mutation in oncogenes of the RAF family [10,11,13–16,20,22–24]. Since 2004, when the “Food and Drug Administration (FDA) for Quality Control” has approved the use of the chemotherapeutic monoclonal drug cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer, directed against the epidermal growth factor receptor (EGFR) [25], the era of targeted drugs has begun. The oncogenes *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* play a crucial role in determining the sensitivity of a tumor to such therapy, while mutations in these genes lead to complete or partial resistance [2,13,20,26–29]. However, the presence of a wild type of gene is not always associated with a complete response, which may be due to the presence of additional genetic changes associated with resistance [30].

Thus, the genetic assessment of large intestine tumors is a necessary condition at the stage of choosing further treatment for patients. Currently, there are many studies in the literature presenting the results of assessing the motivational profile and genetic heterogeneity of CRC in various countries, which demonstrate a diverse pattern of distribution of the studied mutations. In the Russian literature, unjustifiably little attention is paid to these fundamental issues. The available information on the mutational profile

of the CRC is very heterogeneous and scattered. Moreover, the results of Russian research are not taken into account in most international meta-analyses. For these reasons, we conducted a critical review of the literature in order to systematize data on the assessment of the mutation profile and genetic heterogeneity of *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* gene mutations in patients with colorectal cancer.

MATERIALS AND METHODS

The search for Russian-language publications was carried out in the scientific electronic library eLIBRARY and the Cyberleninka database using the following keywords: ‘colorectal cancer’, ‘*KRAS*’, ‘*NRAS*’, ‘*BRAF*’. Thus, 389 articles were found (264 in eLIBRARY, 125 in Cyberleninka), of which 18 studies were selected. The search was done by one researcher. The analysis included clinical studies performed in the territory of the Russian Federation, in which statistical data on the rate of mutations in the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes in patients with CRC at any stage, as well as depending on gender, localization of the primary tumor, and degree of differentiation were presented as results. The search was not limited to full-text journal articles: the search also looked at research results published as conference abstracts or available only as research summaries. If the necessary information was available (the occurrence rate of the studied mutations, other clinical and demographic characteristics), such studies were also included in the analysis. Thus, for each feature, the results were entered in summary tables. Duplicated studies (3 studies) were excluded from the analysis. A quantitative meta-analysis was not carried out, as it was not the purpose of this review. As a comparison of the occurrence rate of certain parameters and characteristics of mutations, international meta-analyses were analyzed. The search for English-language publications was carried out in the databases Scopus, Cochrane, EMBASE using the following keywords: ‘colorectal cancer’,

‘meta-analysis’, ‘KRAS’, ‘NRAS’, ‘BRAF’. As a result of a search in English-language databases, 2 studies conducted in the territory of the Russian Federation were found, which were also included in the review. Thus, only 17 Russian studies were analyzed. For comparison with the Russian data, 3 meta-analyses were found, which were also included in the summary tables.

The Role of KRAS, NRAS, BRAF Genes in Carcinogenesis of Colorectal Cancer

There are 3 main pathways of CRC carcinogenesis: classical, dentate and inflammatory. The classical pathway is associated with chromosomal instability (CIN), the dentate pathway — with hypermethylation of CpG islands (CpG island methylator phenotype, CIMP) and Microsatellite instability, (MSI) [31]. The inflammatory pathway is the rarest of carcinogenesis, occurring in about 2% of all cases of CRC [32]. As a result of chromosomal instability, various quantitative and structural changes in chromosomes occur, which can affect proto-oncogenes and tumor suppressor genes. Mutations are most often found in the *APC* tumor suppressor gene (adenomatous polyposis coli), proto-oncogenes of the RAS family (*KRAS*, *NRAS* genes) and *RAF* (*BRAF* gene), and the *TP53* tumor suppressor gene [2]. The RAS family of proto-oncogenes plays the role of a regulator of the epidermal growth factor receptor (EGFR), limiting cell growth, proliferation, migration and differentiation. The proteins synthesized by them, as a product of transcription and translation of RAS family genes, in the cell play the role of a signaling mediator between the EGFR receptor and further signaling pathways inside the cell — *RAF*-*MEK*-*ERK* and *PI3K*-*AKT*-*mTOR*, which in turn activate further cell proliferation and differentiation. During the transmission of the signal from EGFR, RAS proteins are activated due to the addition of a guanosine triphosphate molecule. After performing their function, proteins lose one phosphate residue, which leads to their inactivation. Thus, natural control of growth factor signals occurs in the cell. When a mutation occurs in one of the genes of this family, the

inactivation process is disrupted, which leads to the accumulation of proteins in the active form. This leads to excessive activation of the signaling cascade, and subsequently to unlimited cell division with loss of differentiation. At the same time, the site of the mutation in the gene (*KRAS* or *NRAS*) determines the further structure of the synthesized proteins, the nature of their influence and the properties of the tumor [33,34].

The *BRAF* gene encodes a protein of one of the representatives of the serine/threonine protein kinases of the *RAF* family, which also plays a key role in the carcinogenesis of CRC. Similar to the RAS family of proteins, it performs a signaling function and is a downstream mediator after *KRAS*/*NRAS*. After activation, *BRAF* triggers a further cascade of *MEK*-*ERK* signal transmission, as a result of which the processes of proliferation, differentiation and inhibition of apoptosis are activated in the cell [35]. For the natural regulation of the signaling pathway, there are biofeedback mechanisms, as well as a limited lifetime of the *BRAF* protein in its active form [36]. As a result of mutation in the *BRAF* gene, new structural and functional forms of the synthesized enzyme appear that do not respond to the processes of natural regulation, which leads to excessive and uncontrolled processes of malignant progression. Thus, *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* proteins are key links in the signaling pathway of epidermal growth factor. Mutations in the corresponding genes lead to loss of regulation, uncontrolled activation of the processes of growth, division and differentiation, and increased cell survival, which leads to further malignant transformation. Such genetic modifications can occur both in the early (key or driver mutations) and in the late (III-IV) stages of CRC with progression and metastasis. In addition, mutations in the *KRAS* gene are considered to be leading in the process of adenoma-to-adenocarcinoma transition [2].

The Mutation Rate in the KRAS, NRAS and BRAF Genes in Patients with CRC

Despite the large amount of data on the incidence of mutations in the *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* genes in

Table 1. The mutation rate in the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes in colorectal cancer according to Russian studies

Russian Studies	The number of patients in the study	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>BRAF</i>
Telysheva E.N. (Moscow) [40]	355	40.6%	1.4%	6.2%
Shubin V.P. (Moscow) [41] *IV stage of CRC	45	53.3%	6.7%	6.7%
Ognerubov N.A. (Tambov) [42]	153	39.2%	4.6%	3.9%
Kudryashova E.M. (Irkutsk) [43]	325	44.3%	—	—
Ogaryan K.A. (Saint-Petersburg) [44]	400	45%	2.5%	5.8%
Pisareva, E.E. (Novosibirsk) [45]	80	46%	—	3.8%
Belyaeva A.V. (Saint-Petersburg) [46]	135	35.6%	—	—
Vodolazhskiy D.I. (Rostov-on-Don) [47]	800	38.6%	—	—
Fedyanin M.Yu. (Moscow) [48]	65	43.1%	3.1%	3.1%
Bogomolova, I.A. (Ulyanovsk) [49]	37	37.8%	5.4%	8.2%
Fedorova, P.A. (Saint-Petersburg) [50]	321	43%	9%	14%
Brezhnev, D.G. (Kursk) [51]	25	28%	8%	8%
Musaelyan, A.A. (Saint-Petersburg) [52]	200	44%	1.5%	9%
Sakaeva D.D. (Ufa, Kazan) [53] *IV stage of CRC	317	29.9%	2.6%	—
Martyanov A.S. (Saint-Petersburg) [39]	8355	49.5%	4.7%	6.7%
Loginova A. (Moscow) [54]	489	—	—	7%
Average indicator rate		41.2%	4.5%	6.9%
International meta-analysis data				
Levin-Sparenberg E. [37] *IV stage of CRC	77104	35.9%	4.1%	7.1%

CRC, some populations have not been sufficiently studied so far. This is due to the use of different methods and approaches of molecular diagnostics. In the Russian population, the mutation rate in the *KRAS* gene varies from 28% to 53% among all patients with CRC (Table 1). The mutation rate of the *NRAS* and *BRAF* genes varies between 1.4–9% and 0.04–14%, respectively. In the literature, one can also find an analysis of the mutation rate in CRC, depending on the country or geographical location and nationality. Such a meta-analysis was conducted based on data from Asia, Europe, America and Australia, but without taking into account Russian data [37]. According to the results, it was found that the mutation rate in the *KRAS* and *BRAF* gene varied significantly depending on the geographical location ($p = 0.025$ and $p = 0.002$, respectively) [37]. Another study did not reveal significant differences in the mutation rate in the *KRAS* gene when analyzing different nationalities (Europeans, South Americans, the population of the Middle East and Asia) ($p = 0.34$). However, statistically significant differences were found in the mutation rate in the *BRAF* gene ($p = 0.025$) [38]. According to the results of the study by Martyanov A.S. et al., mutation in the

BRAF gene was statistically significantly less common in residents of the southern regions of the Russian Federation and the North Caucasus ($p = 0.0007$) [39].

According to the meta-analysis by Bylsma et al. [55], mutations in the *KRAS* gene occur with approximately the same rate in the right and left halves of the large intestine in patients with metastatic CRC, but other data exist. Thus, in a study of more than 19 thousand patients with CRC in the USA, mutations in the *KRAS* gene were significantly more common in right-sided localization of the primary tumor ($p < 0.01$) [18]. According to a Chinese study, statistically significant differences were also obtained in the occurrence rate of mutations in the *KRAS* gene with a predominance in the right half of the colon compared with the left half ($p < 0.0001$) [10]. The opposite trend was revealed in a Russian sample of patients. In more than half of the cases, the *KRAS* gene mutations were detected in patients with left-sided tumor localization ($p < 0.05$) [42] (with the exception of patients with the p.Gly13Asp mutation — 60–83% of patients with right-sided cancer) [42,43,46,56]. When studying the mutation in the *NRAS* gene, no significant relationship with tumor site, depth of

invasion and other oncological parameters was revealed [10,44,55,57]. Due to the relatively low mutation rate in the *NRAS* gene both in Russia and in the world (about 4%), it is difficult to assess individual parameters in patients with this mutation. Moreover, there is no data in the Russian literature on the relationship between the primary tumor site and mutations in the *NRAS* gene. More patients and meta-analysis results are needed to obtain more reliable data. The results of some Russian and international studies on the relationship between the *BRAF* gene mutations in CRC and the localization of the primary tumor demonstrate challenging data. So, according to Loginova A. et al. [54], among all patients in whose tumors mutations in the *BRAF* gene were detected, the proportion of tumors in the right half of the colon was 61.8%, in the left half and rectum — 17.6%, respectively. According to another Russian study, the proportion of tumors with this mutation was only 14.6% in the right colon and 3% in the left one [44], which roughly corresponds to the results of the Chinese study (8.4% in the right colon, 1.9% in the left colon, 1.3% in the rectum) [10]. In addition, mutations of the *BRAF* gene in many studies were also significantly associated with a lesion of regional lymph nodes, deeper invasion of the primary tumor (T3-4), perineural invasion and the presence of distant metastases [44,50,57].

Ambiguous data are also presented in the literature regarding the degree of differentiation of the primary tumor and the presence of a particular mutation. In the Chinese population, in patients with CRC, tumors with a mutation in the *KRAS* gene are more likely to have high or moderate tumor differentiation than low differentiation (48.3% vs 46.1% vs 31.3%, respectively, $p = 0.023$) [10]. The retrospective study did not show a significant difference between the incidence of the *KRAS* gene mutations in patients with different degrees of tumor differentiation ($p = 0.17$) [57]. According to other Chinese studies, it was found that mutations of the *BRAF* gene were more common in low-grade tumors than in highly and moderately differentiated ones ($p < 0.001$) [10].

The data on the mutation rate, depending on the degree of differentiation of the primary tumor in the Russian population, are quite heterogeneous and contradict each other, which may be due to the small number of analyzed patients and the use of different research methods, which emphasizes the need for further research. According to a Russian study [41], the proportion of mutations in the *KRAS* gene with a low degree of differentiation (G3) was 83%, with a moderate degree (G2) — 50%. According to other data, the proportion of mutations in the *KRAS* gene with a high-moderate degree of differentiation was 48.9%, and with a low degree — 33.3% with a statistically significant difference ($p = 0.0047$) [44]. No statistically significant differences in differentiation were found for tumors with mutations in the *BRAF* and *NRAS* genes [44].

Regarding the mutation rate in the *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* genes by age and gender, there is also no uniform trend in all the studies.

According to some data, the *KRAS* gene mutations are more common in women and especially women aged over 55 years [37,39,42,47,53,56,57], while other studies demonstrate no difference in relation to female gender and older age (Table 2) [10,37,44]. In a Russian multicenter study, interesting data were obtained based on the results of an analysis of the incidence of the *KRAS* gene mutations in 3 cities: a higher rate was in women in Kazan, while in Novgorod and Ufa — in men [53]. The incidence of the *BRAF* gene mutations is significantly higher in women ($p = 0.018$ [37], $p = 0.024$ [58], $p = 0.001$ [57]), according to Ognerubov N.A. [42] and Martyanov A.S. [39], and according to three international studies.

Regarding mutations of the *NRAS* gene, there are also contradictory data regarding gender: according to some studies, the incidence is up to 2 times higher in women [42,47], and in some studies, it is significantly more common in men [39]. According to the results of other studies, including international ones, the relationship with gender and other demographic parameters and mutation there is no *NRAS* gene [10,37,44,49,57].

Table 2. Mutation rate in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes depending on gender in patients with colorectal cancer

	The number of patients with mutations	Gender		<i>p</i> -value
		Male	Female	
<i>KRAS</i>				
Ognerubov N.A. (Tambov) [42]	60 / 74 (81%)	28 (46.7%)	32 (53.3%)	
Kudryashova E.M. (Irkutsk) [43]	144 / 325 (44.3%)	65 (45.1%)	79 (54.9%)	
Mazurenko N.N. (Moscow) [56] *	208 / 573 (36.3%)	122 (58.7%)	86 (41.3%)	0.017
Vodolazhskiy D.I. (Rostov-on-Don) [47] *	309 / 800 (38.6%)	128 (41.4%)	181 (58.6%)	
Martyanov A.S. (Saint-Petersburg) [39]	4137 / 8335 (49.6%)	1949 (47.1%)	2188 (52.9%)	< 0.0001
<i>NRAS</i>				
Ognerubov N.A. (Tambov) [42]	7 / 74 (9.5%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	–
Martyanov A.S. (Saint-Petersburg) [39]	389 / 8335 (4.7%)	221 (56.8%)	168 (43.2%)	0.004
<i>BRAF</i>				
Ognerubov N.A. (Tambov) [42]	6 / 74 (8.1%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	–
Martyanov A.S. (Saint-Petersburg) [39]	556 / 8335 (6.7%)	204 (36.8%)	352 (63.2%)	< 0.0001
Loqinova A. (Moscow) [54]	34/489 (7%)	11 (32.4%)	23 (67.6%)	–

Note: *Only the 2nd exon of the *KRAS* gene was analyzed in the studies

Thus, the incidence of occurrence of mutations of the *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* genes in Russia corresponds to a similar incidence worldwide. However, when taking into account such parameters as the primary tumor site, the stage of the disease, the degree of differentiation, gender and age of patients, Russian and international data have some differences. Moreover, when comparing Russian studies, some results also differ. According to some parameters, it is impossible to analyze patients with the studied mutations in Russian studies. Presumably, this may be due to the small number of patients included in the analysis. To obtain more reliable data, multicenter studies with a large sample are required.

Heterogeneity of Mutations in KRAS, NRAS, BRAF Genes

The concept of tumor heterogeneity implies that at the stage of initiation of the carcinogenesis process, key mutations can occur in various genes. In addition, it was found that even the specific localization of a mutation within a single gene may also differ. For example, according to the results of a study of the Chinese population, mutations in the *KRAS* gene affect the second, third and fourth exons in 40%, 1.4%, 4.1%, respectively [10]. These data are confirmed by other studies, both international and Russian, with the highest incidence of lesion of the second exon

[19,40,42–44,47,52,53,56]. In the second exon, the mutations most often affected codons 12 and 13 [10,11,16,19,42,58,59]. According to studies of the Chinese and Malaysian populations, the mutation rate in the *KRAS* gene in codon 12 was about 80%, in codon 13–21% [10,19].

According to a study of the European population, mutations in codon 13 are slightly more common (32% of all mutations in the *KRAS* gene) [16]. Among Russian studies (Table 3) the mutation rate in codons 12 and 13 corresponds to international data. The most common mutations in codons 12 and 13 are c.35G>A (p.Gly12Asp), c.38G>A (p.Gly13Asp) and c.35G>T (p.Gly12Val). The literature presents rather heterogeneous data with a large variation in the occurrence rate. Thus, in separate independent studies, the following data are provided on the localization of mutations in the *KRAS* gene: c.35G>A (p.Gly12Asp) — 35–57.9%, c.35G>T (p.Gly12Val) — 20–25%, c.38G>A (p.Gly13Asp) — 13–57.9% [10,11,19,59]. However, according to meta-analysis data, the incidence of mutations c.35G>A (p.Gly12Asp) and c.38G>A (p.Gly13Asp) is still lower than in separately presented studies (27.2% and 16.8%, respectively) [58].

The occurrence incidence of certain *KRAS* gene mutations may also depend on the location of the primary tumor. At the same time, according to a Russian study, the c.35G>A (p.Gly12Asp) mutation

Table 3. Mutation spectrum of *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* genes

Russian Studies	p.Gly12 Asp	p.Gly13 Asp	p.Gly12 Val	p.Gly12 Ala	p.Gly12 Cys	p.Gly12 Ser	p.Gly12 Arg
KRAS							
Telysheva E.N. (Moscow) [40]	39.7%	22.6%	17.1%	8.2%	6.2%	4.8%	1.4%
Kudryashova E.M. (Irkutsk) [43]	25.7%	20.1%	20.8%	8.3%	3.5%	6.25%	1.4%
Mazurenko N.N. (Moscow) [56]	33.7%	12.5%	32.7%	8.7%	3.4%	7.2%	0.9%
Pisareva E.E. (Novosibirsk) [45]	13%	15%	6%	4%	5%	3%	1%
Ognerubov N.A. (Tambov) [42]	20%	8.3%	25%	16.6%	1.7%	–	3.3%
Vodolazhskiy D.I. (Rostov-on-Don) [47]	44.3%	17.4%	16.5%	8.7%	7.1%	3.8%	2.2%
Martyanov A.S. (Saint-Petersburg) [39]	28.8%	17.6%	21.1%	5%	6.7%	4.8%	1%
Average indicator rate	29.3%	16.2%	19.9%	8.5%	4.8%	5%	1.6%
International meta-analysis data							
Peeters M. [58] *IV stage of CRC	27.2%	16.8%	24.1%	6.6%	7.6%	5.3%	1%
NRAS	p.Gly12Asp	p.Gly13Arg	p.Gly12Cys	p.Gln61Arg	p.Gln61Lys	p.Gln61His/Leu	p.Ala146Thr
Martyanov A.S. (Saint-Petersburg) [39]	17.2%	4.6%	3.6%	15.2%	24.42%	9.8%/ 4.9%	–
International meta-analysis data							
Peeters M. [58] *IV stage of CRC	18.3%	8.7%	4.8%	14.4%	32.7%	5.8%	1.9%
BRAF	p.Val600Glu	D594G	D594N	G596R	F595L	K601N	L597R
Martyanov A.S. (Saint-Petersburg) [39]	91.7%	4.3%	1.3%	0.5%	0.4%	0.4%	0.4%
Loginova A. (Moscow) [54]	82.4%	17.6%					

was more common in the right half of the colon (up to 83%), c.35G>T (p.Gly12Val) was more common in the left half, and both mutations with the same incidence in the rectum were about 30% [56].

The incidence of various mutations in the *BRAF* gene according to Russian and international studies could not be fully estimated, since in most of the studies found, only the most common localization of mutations in the *BRAF* gene was determined (p.Val600Glu) [40], and only a couple of studies presented the entire spectrum of localizations indicating the incidence of occurrence [39,54] where the p.Val600Glu mutation occurs in more than 80–90% of cases. The full range of mutation localizations in the *NRAS* gene is described in a single study [39], while other studies

describe only single localizations of this mutation (p.Gly12Asp [52], p.Gln61Lys) [40].

Depending on which mutation is present in the gene, it is possible to determine the degree of aggressiveness of the tumor. Thus, according to the results of an experimental trial, it was found that the mutation of p.Gly12Asp in the *KRAS* gene leads to excessive MEK-dependent cell proliferation. The same mutation (p.Gly12Asp), but in the *NRAS* gene, has a lesser effect on cell growth and mainly provides tumor cells with resistance to apoptosis [60, 61]. Another mutation (p.Gln61Lys) of the *NRAS* gene promotes independent proliferation, which leads to the facilitation of the formation of metastatic foci, and generally has similar properties with canonical mutations of the *KRAS* gene [61].

There are some contradictions regarding the clinical features of the course of the disease in certain mutations. In general, it was found that mutations in 12 and 13 codons of the *KRAS* gene increase the incidence of primary generalized forms of CRC (stages III–IV) and worsen the prognosis compared with the wild type [33,37,42,45,46,52]. At the same time, it was found that the p.Gly12Asp mutation in the *KRAS* gene is associated with a significantly lower risk of metastasis [47]. In many studies, it has been shown that the p.Gly12Val mutation of the *KRAS* gene was significantly more often associated with a lesion of regional lymph nodes and a negative prognosis compared with other mutations [17,62]. This is due to the higher activity of GT-phase in this mutation [17]. According to other international studies, it was shown that, in general, *KRAS* gene mutations were not reliably associated with either lesion of distant lymph nodes or distant metastases [10], which clearly contradicts the data of meta-analysis [37].

The presence of a mutation in the *BRAF* gene significantly increases the risk of tumor metastasis and progression and is also associated with a worse prognosis in patients with CRC [10,26,35,37]. The relationship between the presence of a mutation in the *NRAS* gene and the number of affected lymph nodes and distant metastases has not been established [10,26,37,63]. In patients with metastatic lymph node lesion (l/n), the *KRAS* gene mutations may be present in both the primary tumor and the lymph nodes. According to the results of a study of patients with l/n lesion in CRC, it was shown that the discordance in the mutation status of the *KRAS* gene in the analysis of the primary tumor and randomly selected l/n with metastasis was 31% among all patients and 55% among patients with a mutation in the *KRAS* gene [16].

With a mutation in the *BRAF* gene, the discordance between the primary tumor and the affected l/n was 4%. Thus, the researchers demonstrated a sufficiently large heterogeneity between the primary focus and metastasis in l/n by mutation in the *KRAS* gene, while such heterogeneity is less common by mutation in the *BRAF* gene [16].

It is worth noting that these studies have a relatively small sample of patients (41 patients with a mutation in the *KRAS* gene), but even so, the results emphasize the need for a close study of the affected lymph nodes and distant foci of metastasis. According to Russian studies, heterogeneity between the primary tumor and metastases by mutations in the *KRAS* gene occurs in approximately 9–16.9% of patients, and by mutations in the *NRAS* and *BRAF* genes in 3% of patients [41,48]. At the same time, in 18% of patients with wild type in the primary tumor, a mutation in the *KRAS* gene was detected only in the metastatic focus [48]. However, other studies have not demonstrated differences in the mutation incidence in the primary tumor and metastatic foci [43].

In addition to the inter-tumor heterogeneity of mutations in the *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* genes, there is also an intra-tumor one, which implies the presence of two different mutations in one tumor. When studying this phenomenon in patients with colorectal cancer, Normanno N. et al. [20] found that out of 182 tumor samples, 2 different locations of the *KRAS* gene mutation were identified in one sample (there is no data on the exact localization). The phenomenon of intra-tumor heterogeneity is also described in Russian studies. In a study by Telysheva E.N. et al. [40] in 1/144 patients with a mutation in the *KRAS* gene, 2 different mutation localities (p.Gly12Ala and p.Gly12Ser) were detected in a tumor tissue sample, as well as one case of simultaneous detection of a mutation in the *KRAS* gene (p.Gly12Ala) and the *NRAS* gene (p.Asn61Gln).

In a study by Kosmidou V. et al. [59], similarly, data are provided on the detection of several mutations in the *KRAS* gene (in codons 12 and 13) in one tumor sample (24 cases). In another Russian study, a sample was found simultaneously containing mutations in the genes *KRAS* p.Gly13Asp and *BRAF* p.Val600Glu [45].

In a study by Normanno N. et al., the proportion of tumors with a particular mutation and the

heterogeneity index were studied [20]. Thus, as a result, it was found that 60% of colorectal tumors with a mutation in the *KRAS* gene and 77% with a mutation in the *NRAS* gene have a heterogeneity of more than 70 (more than 70% of tumor cells have a mutation). However, only 26.7% of tumors with a mutation in the *BRAF* gene have a score of more than 70 with an average heterogeneity index of 54.8 [20].

In a study by Baldus et al., the intra-tumor heterogeneity of the *KRAS* gene mutation in the primary tumor was 8% (wild type vs *KRAS* gene mutation), and with the *BRAF* gene mutation was only 1% [16].

Both Russian and international studies show rather heterogeneous results with a wide range of data, while the issue of the influence of racial, ethnic and geographical characteristics of populations remains controversial and debatable. There are no generalizing studies in Russian databases, including those taking into account the venue. Therefore, the topic of studying the mutational profile of colorectal cancer remains relevant.

The Applied Significance of Mutations in the KRAS, NRAS, and BRAF Genes

Significant success in the treatment of colorectal cancer has been achieved with the help of targeted drugs [64]. Currently, two drugs (cetuximab and panitumumab) are actively used in clinical practice in the treatment of CRC [65].

It has been demonstrated that a tumor with the p.Gly13Asp mutation in the *KRAS* gene responds to cetuximab therapy [28,29]. But later studies have proved that anti-EGFR drugs are also ineffective with this mutation [66].

Another possible reason for the ineffectiveness of EGFR inhibitor therapy may be the receipt of false negative sequencing results due to intra tumor heterogeneity, which was described in detail above. A particularly high level was observed in the *KRAS* gene mutations both inside a single tumor and between the primary focus and lymph node metastases. Moreover, insufficient diagnosis

or an inaccurate method of mutation verification may also be a predictor of the ineffectiveness of anti-EGFR therapy [16]. The *BRAF* oncogene is another predictor of the response to EGFR inhibitor therapy. Mutations of the *BRAF* gene are found in about 7–10% of patients with CRC and also reduce the effectiveness of anti-EGFR therapy [67,68]. The issue of studying the heterogeneity index of the *KRAS* gene mutation in order to identify the threshold of tumor sensitivity to monoclonal anti-EGFR therapy is actively discussed in the literature. According to the results of some studies, it was found that tumors in which the incidence of the *KRAS* gene mutation in tumor cells was less than 33% demonstrated a positive response to FOLFIRI therapy with cetuximab (total response rate of 70%). In the group of patients with the *KRAS* gene mutation rate of over 33%, the response rate corresponded to the response to FOLFIRI without cetuximab (45.7%). However, when assessing long-term cancer outcomes, there was no difference between the two groups in terms of disease-free survival (7.97 vs 8.37 months) [20]. Such data may indicate that the low content of the mutant *KRAS* allele is sufficient to develop resistance to anti-EGFR drug therapy. In the study mentioned above, it was also shown that the presence of mutations in other genes (*PIK3CA*, *TP53*, *BRAF*, etc.) with a mutation in the *KRAS* gene of less than 33% is significantly higher than in tumors with mutations in the *KRAS* gene of more than 33%. Thus, the presence of even a small proportion of cells with mutations will hinder the response to the selected therapy. In relation to colorectal tumors with a mutation in the *BRAF* gene, it is known that with the *BRAF* V600E mutation, the tumor is associated with resistance to therapy [69]. Currently, research is underway to find drugs that inhibit the activity of signaling pathways in mutations in the *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* genes, but none of the drugs are currently used in practice. In experimental trials, the high efficiency of the allele-specific inhibitor of the p.Gly12Cys mutation of the *KRAS* gene has been shown [33].

Methods of Diagnosis of Mutations in KRAS, NRAS, BRAF Genes

Currently, several molecular genetic methods with different sensitivity and specificity indicators, as well as their requirements for the minimum content of tumor cells in the sample, are used in our country to determine somatic mutations in CRC. The most common in Russia is the real-time PCR method for diagnosing the most common somatic variants in the *KRAS* gene. The advantages of this technique include the lowest cost and the possibility of using samples with a tumor cell content of 10%, as well as diagnostic sensitivity of more than 90%. At the same time, such test systems make it possible to identify only 7 known variants in exon 2 of the *KRAS* gene, respectively, without studying mutations in exons 3 and 4 of this gene. Thus, in the case when the mutation is not detected in the patient, it is necessary to do further research of the tumor sample to determine the presence of those variants that are not included in the test system [8,70].

Digital droplet PCR is a more accurate method than real-time PCR, since mutation detection is possible even with less than 1% of tumor cells in the sample [33]. That is why digital droplet PCR is used in the diagnosis of circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer. According to the results, this method of preoperative diagnosis of mutations in the *KRAS* gene demonstrated sensitivity up to 83% and specificity up to 91%. However, only 73% of patients subsequently confirmed the presence of a mutation in the tumor [71,72]. This method is also limited by a small range of mutations under study and is significantly more expensive than the real-time PCR method [33].

The next option for diagnosing the status of *RAS/BRAF* genes is Sanger sequencing [10,40,41,43,45,48,49,57,58]. The advantage of this method is the ability to recognize all available point mutations in *RAS/BRAF* genes [8,70].

The sensitivity and specificity of Sanger sequencing exceed those of PCR test systems used in Russia. At the same time, the negative aspects

include the higher cost and the requirement for the sample — at least 50% of the tumor cells in the sample [8]. To increase the content of tumor cells in the studied material, additional stages of preparation of the specimen (laser microdissection of the tumor specimen) can be used [45]. The next-generation sequencing method (NGS) is another method for detecting mutations [10,20,33,73].

The method is not limited to the use of standard sets. Therefore, it can be used for diagnosis, including rare mutations. To achieve maximum accuracy of the method, a tumor cell content of over 1% is required [33]. However, the main limitation of the method is the highest cost compared to other methods [33]. The NGS method can also be used in the diagnosis of circulating tumor DNA, and its effectiveness is not inferior to digital droplet PCR [74].

One of the promising areas in the field of personalized oncology is the study of gene copy number variation (CNV).

The number of copies can be calculated based on the results of NGS or digital droplet PCR. Currently, within the framework of experimental trials, various variants of mutation replication are being studied to classify tumor subtypes, determine the effect of these changes on the tumor phenotype and sensitivity to therapy [75–77]. For example, it was found that the presence of the CNV *KRAS* gene in pancreatic cancer, as well as mutations in the *KRAS* gene, worsens the prognosis and reduces the sensitivity of the tumor to chemotherapy (MEK inhibitors) [75]. The role of CNV in the development of colorectal cancer has not been fully determined. Current research suggests that this phenomenon may play a role in a certain cohort of patients with hereditary CRC [78]. In another study, possible mechanisms of resistance of mucinous colorectal tumors to therapy with 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan associated with CNV were identified [76]. Other studies emphasize that much more complex interaction mechanisms may play a role in the development of colorectal cancer, including CNV and aberrant expression of mRNA and long non-coding RNA [79]. The study

of CNV to determine genetic patterns and classify tumor subtypes will help in the further development and search for possible ways to treat oncological diseases, including colorectal cancer.

CONCLUSION

A review of the literature showed that driver mutations in the *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* genes, according to Russian and international studies, occur in patients with colorectal cancer with an average rate of about 40%, 4%, and 7%, respectively. At the same time, mutations in the Russian population are more prevalent in tumors of the left half of the colon and rectum. The occurrence rate of certain mutations, as well as its specific localization, may depend on the geographical location and ethnicity of the cohort being studied. The high inter-tumor and intra-tumor heterogeneity of CRC, especially for the *KRAS* gene mutations, has a significant impact on the choice of further therapy and emphasizes the need for a more detailed study of the mutational profile of the primary tumor, affected lymph nodes and distant foci of metastasis. Despite the large number of studies, some aspects

of the mutational profile of colorectal cancer within the Russian population are still poorly understood, and therefore further studies of patients with large intestine cancer in Russia are required. The development of new promising methods for studying the carcinogenesis of colorectal cancer is necessary to further determine the relationship of genetic changes and search for new directions for personalized medicine.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept of the study: *Vitaly P. Shubin, Evgeny A. Khomyakov*

Collection and processing of the material: *Ekaterina A. Kazachenko*

Writing of the draft: *Ekaterina A. Kazachenko*

Editing: *Vitaly P. Shubin, Aleksey S. Tsukanov, Evgeny A. Khomyakov, Stanislav S. Otstanov*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ekaterina A. Kazachenko — 0000-0001-6322-7016

Vitaly P. Shubin — 0000-0002-3820-7651

Stanislav S. Otstanov — 0000-0003-2043-495X

Aleksey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

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

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660) Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. 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](https://doi.org/10.1159/000486721) Epub 2018 Feb 7. PMID: 29414818.
3. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023;72(2):338–344. doi: [10.1136/gutjnl-2022-327736](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736) Epub 2022 Sep 8. PMID: 36604116.
4. Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Dec;16(12):713–732. doi: [10.1038/s41575-019-0189-8](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8) Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455888.
5. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*. 2019 Jan 14;11(1):164. doi: [10.3390/nu11010164](https://doi.org/10.3390/nu11010164) PMID: 30646512; PMCID: PMC6357054.
6. Pikunov D.Y., Toboeva M.K., Tsukanov A.S. The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):16–22. (In Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22)
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223–62; quiz 263. doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435) Epub 2015 Feb 3. PMID: 25645574; PMCID: PMC4695986.
8. Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for the drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant tumors*. 2022;12(№ 3S2-1):401–54. (in Russ.). DOI [10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454)
9. Huang D, Sun W, Zhou Y, et al. Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2018; Mar;37(1):173–187. doi: [10.1007/s10555-017-9726-5](https://doi.org/10.1007/s10555-017-9726-5) PMID: 29322354.
10. Zhang J, Zheng J, Yang Y, et al. Molecular spectrum of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in Chinese colorectal cancer patients: Analysis of 1,110 cases. *Sci Rep*. 2015;5:18678. doi: [10.1038/srep18678](https://doi.org/10.1038/srep18678) PMID: 26691448; PMCID: PMC4687048.

11. Mirzapoor Abbasabadi Z, Hamed Asl D, Rahmani B, et al. *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutation rates, clinicopathological association, and their prognostic value in Iranian colorectal cancer patients. *J Clin Lab Anal*. 2023;37(5):e24868. doi: [10.1002/jcla.24868](https://doi.org/10.1002/jcla.24868) Epub 2023 Mar 17. PMID: 36930789; PMCID: PMC10098058.
12. Bando H, Yoshino T, Shinozaki E, et al. Simultaneous identification of 36 mutations in *KRAS* codons 61 and 146, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* in a single reaction by multiplex assay kit. *BMC Cancer*. 2013;13:405. doi: [10.1186/1471-2407-13-405](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-405) PMID: 24006859; PMCID: PMC3844320.
13. Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, et al. Clinical usefulness of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutations as predictive markers of cetuximab efficacy in irinotecan- and oxaliplatin-refractory Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(4):670–7. doi: [10.1007/s10147-012-0422-8](https://doi.org/10.1007/s10147-012-0422-8) Epub 2012 May 26. PMID: 22638623.
14. Bagadi SB, Sanghvi M, Nair SB, et al. Combined mutational analysis of *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* genes in Indian patients with colorectal carcinoma. *Int J Biol Markers*. 2012;27(1):27–33. doi: [10.5301/3BM.2012.9108](https://doi.org/10.5301/3BM.2012.9108) PMID: 22427190.
15. Simi L, Pratesi N, Vignoli M, et al. High-resolution melting analysis for rapid detection of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* gene mutations in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(2):247–53. doi: [10.1309/LWDY1AXHXUULNVHQ](https://doi.org/10.1309/LWDY1AXHXUULNVHQ) PMID: 18628094.
16. Baldus SE, Schaefer KL, Engers R, et al. Prevalence and heterogeneity of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):790–9. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-2446](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2446) Epub 2010 Jan 26. PMID: 20103678.
17. Hayama T, Hashiguchi Y, Okamoto K, et al. G12V and G12C mutations in the gene *KRAS* are associated with a poorer prognosis in primary colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(8):1491–1496. doi: [10.1007/s00384-019-03344-9](https://doi.org/10.1007/s00384-019-03344-9) Epub 2019 Jul 15. PMID: 31309326.
18. Scott A, Goffredo P, Ginader T, et al. The Impact of *KRAS* Mutation on the Presentation and Prognosis of Non-Metastatic Colon Cancer: an Analysis from the National Cancer Database. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(6):1402–1410. doi: [10.1007/s11605-020-04543-4](https://doi.org/10.1007/s11605-020-04543-4) Epub 2020 Mar 3. PMID: 32128676.
19. Hasbullah HH, Sulong S, Che Jalil NA, et al. *KRAS* Mutational Profiles among Colorectal Cancer Patients in the East Coast of Peninsular Malaysia. *Diagnostics*. 2023;13(5):822. doi: [10.3390/diagnostics13050822](https://doi.org/10.3390/diagnostics13050822) PMID: 36899966; PMCID: PMC10001354.
20. Normanno N, Rachiglio AM, Lambiase M, et al. Heterogeneity of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1710–4. doi: [10.1093/annonc/mdv176](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv176) Epub 2015 Apr 7. PMID: 25851630.
21. Irahara N, Baba Y, Noshio K, et al. *NRAS* mutations are rare in colorectal cancer. *Diagnostic Mol Pathol*. 2010;19(3):157–63. doi: [10.1097/PDM.0b013e3181c93fd1](https://doi.org/10.1097/PDM.0b013e3181c93fd1) PMID: 20736745; PMCID: PMC2929976.
22. Berg M, Danielsen SA, Ahlquist T, et al. DNA Sequence Profiles of the Colorectal Cancer Critical Gene Set *KRAS-BRAF-PIK3CA-PTEN-TP53* Related to Age at Disease Onset. *PLoS One*. 2010;5(11):e13978. doi: [10.1371/journal.pone.0013978](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013978) PMID: 21103049; PMCID: PMC2980471.
23. Ling Y, Ying JM, Qiu T, et al. Detection of *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *EGFR* gene mutations in colorectal carcinoma. *Chinese J Pathol*. 2012;41(9):590–4. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.09.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.09.004) PMID: 23157825.
24. Hsieh LL, Er TK, Chen CC, et al. Characteristics and prevalence of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutations in colorectal cancer by high-resolution melting analysis in Taiwanese population. *Clin Chim Acta*. 2012;413(19–20):1605–11. doi: [10.1016/j.cca.2012.04.029](https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.04.029) Epub 2012 May 8. PMID: 22579930.
25. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Cetuximab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs*. 2004;64(1):109–18; discussion 119–121. doi: [10.2165/00003495-200464010-00007](https://doi.org/10.2165/00003495-200464010-00007) PMID: 14723561.
26. Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, et al. The predictive value of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *PTEN* for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 53, *Acta Oncologica*. 2014 Jul;53(7):852–64. doi: [10.3109/0284186X.2014.895036](https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.895036) Epub 2014 Mar 25. PMID: 24666267.
27. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-Type *KRAS* Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):3278–3286. doi: [10.1200/JCO.2012.02758](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.02758) PMID: 237315390.
28. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of *KRAS* G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3570–7. doi: [10.1200/JCO.2012.42.2592](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.2592) Epub 2012 Jun 25. PMID: 22734028.
29. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Oct 7;101(19):1308–24. doi: [10.1093/jnci/djp280](https://doi.org/10.1093/jnci/djp280) Epub 2009 Sep 8. PMID: 19738166; PMCID: PMC2758310.
30. Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ. Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Journal*. 2010 May-Jun;16(3):262–72. doi: [10.1097/PP0.0b013e3181e07738](https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e3181e07738) PMID: 20526105.
31. Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annals of Gastroenterology*. 2014;27(1):9–14. PMID: 24714764; PMCID: PMC3959535.
32. Mizutani S, Yamada T, Yachida S. Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis. *Cancer Science*. 2020 Mar;111(3):766–773. doi: [10.1111/cas.14298](https://doi.org/10.1111/cas.14298) Epub 2020 Feb 3. PMID: 31910311; PMCID: PMC7060472.
33. Zhu G, Pei L, Xia H, et al. Role of oncogenic *KRAS* in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. Vol. 20, *Molecular Cancer*. 2021 Nov 6;20(1):143. doi: [10.1186/s12943-021-01441-4](https://doi.org/10.1186/s12943-021-01441-4) PMID: 34742312; PMCID: PMC8571891.
34. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2003 Jan;3(1):11–22. doi: [10.1038/nrc969](https://doi.org/10.1038/nrc969) PMID: 12509763.
35. Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. *BRAF* mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients outcome. *Br J*

- Cancer*. 2010;102(12):1762–8. doi: [10.1038/sj.bjc.6605694](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605694) Epub 2010 May 18. PMID: 20485284; PMCID: PMC2883698.
36. Ciombar KK, Strickler JH, Bekaii-Saab TS, et al. BRAF-Mutated Advanced Colorectal Cancer: A Rapidly Changing Therapeutic Landscape. Vol. 26, *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Aug 20;40(24):2706–2715. doi: [10.1200/JCO.21.02541](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02541) Epub 2022 Jun 1. PMID: 35649231; PMCID: PMC9390817.
37. Levin-Sparenberg E, Bylsma LC, Lowe K, et al. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis Describing the Prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF Gene Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res*. 2020;13(5):184–198. doi: [10.14740/gr1167](https://doi.org/10.14740/gr1167) Epub 2020 Oct 8. PMID: 33224365; PMCID: PMC7665856.
38. Habashy P, Lea V, Wilkinson K, et al. KRAS and BRAF Mutation Rates and Survival Outcomes in Colorectal Cancer in an Ethnically Diverse Patient Cohort. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17509. doi: [10.3390/ijms242417509](https://doi.org/10.3390/ijms242417509) PMID: 38139338; PMCID: PMC10743527.
39. Martianov AS, Mitushkina N V., Ershova AN, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4868. doi: [10.3390/ijms24054868](https://doi.org/10.3390/ijms24054868) PMID: 36902296; PMCID: PMC10003572.
40. Telysheva E.N., Novitskaya N.N., Snigireva G.P., et al. The mutational status of RAS cascade genes in patients with colorectal cancer. *Bulletin of the RNCRR*. 2017;4:7823–30. (in Russ.).
41. Shubin V.P., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., et al. Influence of somatic mutations of kras, nras, braf and microsatellite instability status on survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcino. *Siberian journal of oncology*. 2020;19(5):61–67. (in Russ.). doi: [10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67)
42. Ognerubov N.A., Ezhova E.N. Somatic mutations in colorectal cancer: regional experience. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):291–296. (in Russ.). doi: [10.26442/20751753.2022.5.201796](https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201796)
43. Kudryashova E.M., Dvornichenko V.V., Mayboroda A.A. Analysis of the frequencies of mutations, associated with colorectal cancer in the KRAS gene among the population of the Irkutsk region. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2018;13(4):35–8. (in Russ.).
44. Oganyan K.A., Musaelyan A.A., Kotikova M.A., et al. Molecular genetic characteristics of colorectal cancer depending on the status of microsatellite instability. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(9):139–146. (in Russ.). doi: [10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146)
45. Pisareva E.E., Ljubchenko L.N., Kovalenko S.P., et al. analysis of mutations in kras and braf genes in colorectal cancer in russian patients. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(2):36–41. (in Russ.). doi: [10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41)
46. Belyaeva A.V., Suspitsyn E.N., Yanu G.A., et al. The significance of the KRAS gene status in determining the malignant potential and clinical course of colon tumors. *Volga Cancer Bulletin*. 2011;1:1–2. (in Russ.).
47. Vodolazhsky D.I., Kutsyn K.A., Panina S.B., et al. The influence of the age and gender status of patients with colorectal cancer in the South of Russia on the mutation status of the KRAS gene. *News of higher educational institutions of the North Caucasus Regional*. 2017;3(2):11–21. (in Russ.).
48. Fedyanin M.Y., Stroganova A.M., Senderovich A.I., et al. Concordance of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA mutation status between the primary tumor and metastases in patients with colorectal cancer. *Malignant tumours*. 2017;(2):6–13. (in Russ.). doi: [10.18027/2224-5057-2017-2-6-13](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-6-13)
49. Bogomolova I.A., Antoneeva I.I., Dolgova D.R. Clinical features of the course of colorectal cancer in patients with mutations of the EGFR signaling pathway genes. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2019;1:60–7. (in Russ.). doi: [10.34014/2227-1848-2019-1-60-67](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-60-67)
50. Fedorova P.A., Nazarov V.D. Connection of clinical and pathomorphological features of colorectal cancer and mutations in KRAS, NRAS, BRAF genes. *Topical issues of experimental and clinical medicine — 2022 Collection of abstracts of the LXXXIII scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, April 01-28, 2022. St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov*. 2022;113–4. (in Russ.).
51. Brezhnev D.G., Stanoevich A.V., Polonikov U.S. Molecular genetic markers in colorectal cancer in practical oncology. In: *Medical science in the era of digital transformation : a collection of scientific papers based on the materials of the International Scientific and Practical Conference, Kursk, December 10, 2021. Kursk: Kursk State Medical University, 2021; pp. 275-276.* (in Russ.).
52. Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Lapin S.V., et al. The experience of using molecular genetic testing in patients with colorectal cancer. *Malignant tumors*. 2020;10:79–80. (in Russ.).
53. Sakaeva D.D., Danilova D.V., Gordeev M.G. The predictive value of molecular genetic markers in antitumor drug therapy of metastatic colorectal cancer. *Ural Medical Journal*. 2017;11:103–7. (in Russ.).
54. Loginova A., Shelygin Y., Shubin V., et al. Genetic and phenotypic characteristics of Russian patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Neoplasma*. 2021;68(5):1091–1097. doi: [10.4149/neo_2021_210204N175](https://doi.org/10.4149/neo_2021_210204N175) Epub 2021 Jun 29. PMID: 34196213.
55. Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, et al. Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2020;9(3):1044–1057. doi: [10.1002/cam4.2747](https://doi.org/10.1002/cam4.2747) Epub 2019 Dec 19. PMID: 31856410; PMCID: PMC6997095.
56. Mazurenko N.N., Gagarin I.M., Tsyganova I.V., et al. The frequency and spectrum of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer. *Oncology Issues*. 2013;59(6):751–5. (in Russ.).
57. Guo TA, Wu YC, Tan C, et al. Clinicopathologic features and prognostic value of KRAS, NRAS and BRAF mutations and DNA mismatch repair status: A single-center retrospective study of 1,834 Chinese patients with Stage I-IV colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019;145(6):1625–1634. doi: [10.1002/ijc.32489](https://doi.org/10.1002/ijc.32489) Epub 2019 Jun 22. PMID: 31162857; PMCID: PMC6771586.
58. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1704–13. doi: [10.1016/j.ejca.2015.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.017) Epub 2015 Jun 3. PMID:

26049686.

59. Kosmidou V, Oikonomou E, Vlassi M, et al. Tumor heterogeneity revealed by *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* pyrosequencing: *KRAS* and *PIK3CA* intratumor mutation profile differences and their therapeutic implications. *Hum Mutat.* 2014;35(3):329–40. doi: [10.1002/humu.22496](https://doi.org/10.1002/humu.22496) Epub 2014 Jan 15. PMID: 24352906.

60. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, et al. Differential effects of oncogenic *KRAS* and *NRAS* on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet.* 2008;40(5):600–8. doi: [10.1038/ng.115](https://doi.org/10.1038/ng.115) Epub 2008 Mar 30. PMID: 18372904; PMCID: PMC2410301.

61. Kuhn N, Klinger B, Uhlitz F, et al. Mutation-specific effects of *NRAS* oncogenes in colorectal cancer cells. *Adv Biol Regul.* 2021;79:100778. doi: [10.1016/j.jbior.2020.100778](https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100778) Epub 2020 Dec 31. PMID: 33431353.

62. Jones RP, Sutton PA, Evans JP, et al. Specific mutations in *KRAS* codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2017;116(7):923–929. doi: [10.1038/bjc.2017.37](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.37) Epub 2017 Feb 16. PMID: 28208157; PMCID: PMC5379149.

63. Schirripa M, Cremolini C, Loupakis F, et al. Role of *NRAS* mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2015;136(1):83–90. doi: [10.1002/ijc.28955](https://doi.org/10.1002/ijc.28955) Epub 2014 May 28. PMID: 24806288.

64. Jonker DJ, O CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040–8. doi: [10.1056/NEJMoa071834](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071834) PMID: 18003960.

65. Brovkina O.I., Nikitin A.G. *KRAS* and *NRAS* genes mutations as biomarkers in the therapy of colorectal cancer and the basic methods of their detection. *Journal of Clinical Practice.* 2021;12(1):66–71. (in Russ.). doi: [10.17816/clin-pract63875](https://doi.org/10.17816/clin-pract63875)

66. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between *KRAS* G13D and other *KRAS* mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer.* 2016;55:122–30. doi: [10.1016/j.ejca.2015.11.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.025) Epub 2016 Jan 23. PMID: 26812186.

67. Clarke CN, Kopetz ES. *BRAF* mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: Clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *Journal of Gastrointestinal Oncology.* 2015 Dec;6(6):660–7. doi: [10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077](https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077) PMID: 26697199; PMCID: PMC4671844.

68. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):753–62. doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70130-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70130-3) Epub 2010 Jul 8. PMID: 20619739.

69. Ma Z, Qi Z, Gu C, et al. *BRAF* V600E mutation promoted the growth and chemoresistance of colorectal cancer. *Am J Cancer Res.* 2023 Apr 15;13(4):1486–1497. PMID: 37168352;

PMCID: PMC10164802.

70. Amosenko F.A., Karpov I.V., Polyakov A.V., et al. Comparison of various methods of molecular genetic analysis of somatic mutations in the *KRAS* gene in colorectal cancer. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;2:35–41. (in Russ.). doi: [10.15690/vramn.v67i2.120](https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.120)

71. Denis JA, Patroni A, Guillerme E, et al. Droplet digital PCR of circulating tumor cells from colorectal cancer patients can predict *KRAS* mutations before surgery. *Mol Oncol.* 2016;10(8):1221–31. doi: [10.1016/j.molonc.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.05.009) Epub 2016 Jun 7. PMID: 27311775; PMCID: PMC5423194.

72. Ye P, Cai P, Xie J, et al. Reliability of digital PCR in detecting *KRAS* mutation in colorectal cancer using plasma sample: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States).* 2020 Jul 10;99(28):e21171. doi: [10.1097/MD.00000000000021171](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021171) PMID: 32664155; PMCID: PMC7360253.

73. Zhusina J.G., Akseanova E.V., Kanivets I.V., et al. Next-Generation Sequencing for somatic mutation detection in colorectal cancer and lung cancer. *Medical Genetics.* 2020;19(6):62–63. (in Russ.).

74. Ye P, Cai P, Xie J, et al. The diagnostic accuracy of digital PCR, ARMS and NGS for detecting *KRAS* mutation in cell-free DNA of patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Mar 26;16(3):e0248775. doi: [10.1371/journal.pone.0248775](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248775) PMID: 33770081; PMCID: PMC7997033.

75. Hamidi H, Lu M, Chau K, et al. *KRAS* mutational subtype and copy number predict in vitro response of human pancreatic cancer cell lines to MEK inhibition. *Br J Cancer.* 2014;111(9):1788–801. doi: [10.1038/bjc.2014.475](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.475) Epub 2014 Aug 28. PMID: 25167228; PMCID: PMC4453732.

76. Reynolds IS, O'Connell E, Fichtner M, et al. Mucinous adenocarcinoma is a pharmacogenomically distinct subtype of colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):524–532. doi: [10.1038/s41397-019-0137-6](https://doi.org/10.1038/s41397-019-0137-6) Epub 2019 Dec 10. PMID: 31819162.

77. Becchi T, Beltrame L, Mannarino L, et al. A pan-cancer landscape of pathogenic somatic copy number variations. *J Biomed Inform.* 2023 Nov;147:104529. doi: [10.1016/j.jbi.2023.104529](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2023.104529) Epub 2023 Oct 18. PMID: 37858853.

78. Wijesiriwardhana P, Wetthasinghe K, Dissanayake VHW. Copy Number Variants Captured by the Array Comparative Genomic Hybridization in a Cohort of Patients Affected with Hereditary Colorectal Cancer in Sri Lanka: The First CNV Analysis Study of the Hereditary Colorectal Cancer in the Sri Lankan Population. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2021;22(6):1957–1966. doi: [10.31557/APJCP.2021.22.6.1957](https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.6.1957) PMID: 34181357; PMCID: PMC8418865.

79. Liu T, Liu Y, Su X, et al. Genome-wide transcriptomics and copy number profiling identify patient-specific CNV-lncRNA-mRNA regulatory triplets in colorectal cancer. *Comput Biol Med.* 2023;153:106545. doi: [10.1016/j.compbiomed.2023.106545](https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.106545) Epub 2023 Jan 11. PMID: 36646024.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>



Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы)

Симанов Р.Н.^{1,2}, Барышева О.Ю.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (пр. Ленина, д. 33, Республика Карелия, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

²ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» (ул. Пирогова, д. 3, Республика Карелия, г. Петрозаводск, 185019, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: провести анализ и синтез отечественной и зарубежной литературы, ознакомиться с понятием оксалурии, ее видами, транспортными механизмами переноса оксалатов в кишечнике и взаимосвязью гипероксалурии с воспалительными заболеваниями кишечника для выявления возможных вариантов терапевтического воздействия на механизмы развития данных патологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: обзор литературы основан на данных системы интернет, включающих в себя библиографические справочники, книги, журналы и оригинальные статьи.

Использованные для написания статьи источники литературы максимально полно отражают всю суть описываемой проблемы и могут быть полезны как практикующим врачам, так и студентам медицинских ВУЗов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: желудочно-кишечный тракт (далее — ЖКТ) за счет эпителиального транспорта оксалатов играет исключительную роль в гомеостазе оксалатов и гипероксалурии. Метаболизм пищевого оксалата и образование эндогенного оксалата, его секреция, всасывание, транспорт и биотрансформация кишечной микрофлорой могут влиять на выведение этого соединения почками. Знание взаимосвязанных отношений оси «кишечник-почки», механизмов транспорта, переноса и биотрансформации оксалатов, особенно при воспалительных заболеваниях кишечника (далее — ВЗК), имеет огромное значение для понимания патофизиологии гипероксалурии, как фактора риска образования мочевых камней с точкой фармакологического воздействия в кишечнике. В настоящем литературном обзоре представлены понятие и формы оксалурии, показана классификация оксалурии, дано описание каждой из форм, а также широко разъяснены метаболизм и механизмы транспорта оксалатов в организме человека. Особое внимание уделено кишечной гипероксалурии и анионообменникам, принадлежащим к большому многофункциональному семейству генов SLC26, большинство из которых экспрессируются по всему ЖКТ. Авторами подчеркивается их современная роль в транспорте оксалатов в кишечнике, а также методы возможного медикаментозного воздействия на механизмы гипероксалурии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: необходим мультидисциплинарный подход к решению проблем кишечной гипероксалурии и, соответственно, лечению мочекаменной болезни (далее — МКБ). Роль вновь выявленных кишечных и почечных анионообменников изучена не до конца, следовательно, не до конца изучены цели и механизмы воздействия на данные виды обменников с возможностью предупреждения развития МКБ. Необходимо проводить дальнейшие рандомизированные исследования по изучаемой проблеме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксалурия, почки, кишечник, воспаление, мочекаменная болезнь, метаболические нарушения

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Симанов Р.Н., Барышева О.Ю. Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). Колопроктология. 2024; т. 23, № 3, с. 126–135. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>

Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review)

Ruslan N. Simanov^{1,2}, Olga Y. Barysheva^{1,2}

¹Petrozavodsk State University (Lenina prospekt, 33, Petrozavodsk, 185910, Russia)

²V.A. Baranov Republican Hospital (Pirogova st., 3, Petrozavodsk, 185019, Russia)

ABSTRACT

AIM: to analyse and synthesize Russian and foreign literature, to get acquainted with the concept of oxaluria, its types, transport mechanisms of oxalate transport in the intestine and the relationship between hyperoxaluria and inflammatory bowel diseases in order to identify possible options for therapeutic action on the mechanisms of development of these pathologies.

MATERIALS AND METHODS: the literature review was based on the Internet data, including bibliographic directories,

books, journals, and original articles. The literature sources used for the article reflect the essence of the described problem to the fullest extent possible and can be useful for both practicing physicians and students of medical universities.

RESULTS: the gastrointestinal tract through epithelial transport of oxalate plays an exclusive role in oxalate homeostasis and hyperoxaluria. Metabolism of dietary oxalate and the formation of endogenous oxalate, its secretion, absorption, transport and biodegradation by intestinal microflora may influence the excretion of this compound by the kidneys. Knowledge of the interrelated relationships of the gut-kidney axis, mechanisms of transport, transport and biodegradation of oxalate, especially in inflammatory bowel disease, is of great importance for understanding the pathophysiology of hyperoxaluria as a risk factor for urinary stone formation with a point of pharmacological action in the gut. This literature review introduces the concept and forms of oxaluria, shows the classification of oxaluria, describes each form, and broadly explains the metabolism and mechanisms of oxalate transport in the human body. Special attention is given to intestinal hyperoxaluria and anion exchangers belonging to the large multifunctional SLC26 gene family, most of which are expressed throughout the gastrointestinal tract. The authors emphasise their current role in intestinal oxalate transport, as well as methods of possible drug action on the mechanisms of hyperoxaluria.

CONCLUSION: a multidisciplinary approach is needed to address the problems of intestinal hyperoxaluria and, consequently, the treatment of urolithiasis. The role of newly identified intestinal and renal anion exchangers is not fully understood, hence the targets and mechanisms of action on these types of exchangers with the possibility of preventing the development of urolithiasis are not fully understood. Further randomised studies on the problem under investigation are needed.

KEYWORDS: oxaluria, kidney, intestine, inflammation, urolithiasis, metabolic disorders

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FUNDING: the work was carried out without additional funding from third parties

FOR CITATION: Simanov R.N., Barysheva O.Y. Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review). *Koloproktologia*. 2024;23(3):126–135. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Барышева О.Ю., Республиканская больница имени В.А. Баранова, ул. Пирогова, д. 3, Республика Карелия, Петрозаводск, 185019, Россия; тел.: +7 (911) 412-37-29; e-mail: hosptherapy@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Barysheva O.Y., V.A. Baranov Republican Hospital, Pirogova st., 3, Petrozavodsk, 185019, Russia; tel.: +7 (911) 412-37-29; e-mail: hosptherapy@mail.ru

Дата поступления — 06.06.2024

Received — 06.06.2024

После доработки — 04.07.2024

Revised — 04.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ

Практикующие врачи отлично знают, что при ВЗК одним из внекишечных проявлений является поражение почек. В настоящее время известно, что между почечными заболеваниями и изменениями в кишечной микробиоте присутствует двухсторонняя связь [1]. Имеются доказательства, что в общей популяции втрое меньше больных уролитиазом, нежели при синдроме раздраженного кишечника [2]. Также имеется достаточное количество исследований, показывающих, что при ВЗК риск развития МКБ увеличивается. Так, у пациентов с ВЗК распространенность МКБ составляет 12–28%, а в особенной группе риска находятся больные, перенесшие различные виды операций на кишечнике [3,4]. И ведущая роль при этом отводится метаболическим нарушениям, несмотря на то, что существует около 200 состояний, которые косвенно или потенциально способны вызывать образование мочевых камней. Современная медицина обладает множеством способов лечения МКБ, начиная с консервативной терапии и заканчивая современными малоинвазивными хирургическими

вмешательствами. Эндоскопические оперативные методы лечения буквально привели к революции в лечении уролитиаза, существенно снизив количество разного рода осложнений. Стоит учесть, что ни один из методов не дает гарантии на полноценное выздоровление и иногда приносит дополнительные негативные факторы для повторного возникновения и рецидивирования заболевания [5]. Мочевые камни имеют различный состав и чаще всего полиминеральные, но среди всех видов уролитиаза первое место по праву принадлежит кальцийоксалатному, на который приходится, по данным разных авторов, от 74,8% до 85,3% случаев. Метаболические изменения в организме по типу гипероксалурии занимают при этом от 8,1% до 32% [6,7]. У пациентов с ВЗК имеется энтеральная гипероксалурия, возникающая по причине повышенной абсорбции оксалата на фоне воспаления подвздошной кишки. Помимо этого наблюдается повышенная экскреция оксалатов с мочой, что, в конечном итоге, заканчивается образованием оксалатно-кальциевых камней. Но существуют и другие механизмы. В данном обзоре литературы представлен анализ двухсторонней взаимосвязи оксалурии

при ВЗК и возможные методы медикаментозной коррекции данных состояний.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Оксалурия (гипероксалурия) — это состояние организма, при котором происходит повышенное выделение с мочой солей щавелевой кислоты (оксалатов), в количестве, превышающем 45 мг/1,73 м² в сутки (500 мкмоль/1,73 м²). Однако у мужчин средняя экскреция оксалата выше, чем у женщин [8].

Щавелевая кислота образуется в цикле нарушения метаболизма глицина и серина. При этом практически весь вновь синтезированный глицин окисляется через глиоксалевую кислоту. После законченной реакции взаимодействия катиона кальция и аниона щавелевой кислоты получается кальция оксалат. С химической точки зрения, кристаллы оксида кальция могут быть представлены тремя формами: моногидратом (вевеллит), дигидратом (ведделлит) и тригидратом оксалата кальция, однако наиболее литогенной из них является вевеллит [9]. С клинической точки зрения, погружение в изучение химических свойств оксалатов не имеет большого смысла, поскольку эти соединения на сегодняшний день невозможно растворить никакими средствами и способами. Физиологические ежедневные изменения pH мочи незначительны и оказывают низкое влияние на растворимость оксалатов. Но в присутствии мочевины, сульфата, лактата магниевого ионов и при увеличении количества ионов водорода в моче растворимость оксалатов кальция незначительно увеличивается.

Согласно литературным источникам, в настоящее время различают несколько форм гипероксалурии, которые мы предлагаем классифицировать следующим образом:

- 1) первичная (врожденная) гипероксалурия: 1-й, 2-й и 3-й тип;
- 2) вторичная (приобретенная): алиментарная, спонтанная (транзиторная и постоянная), энтеральная;
- 3) гипероксалурия, развивающаяся по причине наличия самостоятельной патологии почек (пиелонефрит, гидронефроз, стриктуры мочеточников и др.);
- 4) гипероксалурия, обусловленная нестабильностью почечных цитомембран.

Первичная гипероксалурия — редкая аутосомно-рецессивная патология, которая относится к орфанным заболеваниям. Состояние сопровождается чрезмерной выработкой оксалата по причине нарушения нормального превращения глиоксилата в печени. При этой форме заболевания экскреция оксалатов достигает огромных цифр (> 1 ммоль в сутки), что

связано с патологическими изменениями нормального метаболизма эндогенного оксалата (70%), который образуется путем распада аскорбиновой (30%) и глиоксалевого кислоты (40%).

Первичная гипероксалурия подразделяется на 3 типа в зависимости от дефекта ферментов, принимающих участие в различных превращениях оксалатов в организме.

Первичная гипероксалурия 1-го типа (80% случаев) возникает в результате генетически обусловленной недостаточности печеночного, пероксисомального фермента аланин-глиоксилатаминотрансферазы, витамин В-зависимого, участвующего в химических превращениях глиоксилата в глицин. Вследствие этого глиоксилат распадается до оксалата под воздействием лактатдегидрогеназы, а затем происходит постоянное накопление оксалата и его солей в тканях организма (развивается оксалоэ) [10].

Первичная гипероксалурия 2-го типа (10% случаев) проявляется по причине дефицита фермента глиоксилатредуктазы (гидроксипироватредуктазы), который кодирует цитозольный специфический фермент гидроксипироватредуктазу и митохондриальный фермент глиоксилатредуктазу. Указанные ферменты способствуют катализации процесса превращения гидроксипировата в D-глицерат и глиоксилата в гликолат. Последние являются предшественниками оксалата и L-глицерата [11].

Первичная гипероксалурия 3-го типа возникает вследствие мутаций гена *HOGA1*, который кодирует фермент 4-гидрокси-2-оксиглутарат-альдолазу специфический для печени, митохондриального происхождения, с развитием гликолевой ацидурии. Третий тип встречается примерно у 5% пациентов с первичной гипероксалурией [12,13]. Приблизительно у 5% больных первичной гипероксалурией не удается обнаружить мутации в генах, описанных выше. Второй и третий типы первичной гипероксалурии считаются крайне редкими, хотя иногда диагностируются у части пациентов в регионах, эндемичных по нефролитиазу.

Вторичная алиментарная гипероксалурия — состояние, связанное с повышенным потреблением пищевых оксалатов. Экзогенные и эндогенные источники принимают непосредственное участие в непрерывном обмене щавелевой кислоты. Аскорбиновая кислота и продукты питания, насыщенные оксалатами, являются экзогенными источниками. К эндогенным — различные превращения в организме в процессе метаболизма аминокислот глицина и серина, конечным продуктом распада которых является та самая щавелевая кислота. Пищевые оксалаты в организме составляют примерно 40%, часть из которых (примерно 6–14%) абсорбируются в кишечнике. Доказано, что

чрезмерное и повышенное потребление продуктов, содержащих щавелевую и аскорбиновую кислоты, и низкое употребление кальция, приводит к повышенному всасыванию в организм эндогенных оксалатов, насыщению оксалатами и увеличению риска образования мочевых камней [14]. В норме пищевые оксалаты связываются с кальцием в кишечнике и выводятся в виде соединения нерастворимого оксалата кальция, в основном с калом. Почками в виде оксалатов выводится избыток образуемой в организме щавелевой кислоты. В моче магний и натрий способны связывать оксалаты. Экскреция оксалатов максимальна днем, так как человек в это время бодрствует и употребляет продукты, богатые указанными литогенными веществами. Путем экскреции почками достигается баланс оксалатов в организме, и при оксалатной нагрузке максимальная экскреция выявляется через 4 часа [15]. Мочевые камни появляются после образования оксалата кальция и перенасыщения этими солями мочи. Оксалаты практически не растворяются в воде, поэтому способны повреждать почечный эпителий, приводя, помимо МКБ, к нефропатии и хронической болезни почек.

Вторичная спонтанная гипероксалурия встречается чаще в детском возрасте. Вторичная спонтанная транзиторная гипероксалурия развивается на фоне острых интеркуррентных заболеваний и хронических заболеваний соединительной ткани (соединительно-тканной дисплазии) и может исчезать после выздоровления от них [16]. В литературе также описаны случаи возникновения данного состояния на фоне перенесенной ОРВИ, однообразного питания и при гиповитаминозах А, В1, В6 [17].

Вторичная спонтанная постоянная гипероксалурия сопровождается постоянным выделением солей оксалата кальция почками и приводит, в конечном итоге, к хронической почечной недостаточности. Описано множество причин для ее развития. Различные нарушения уродинамики, воспалительные заболевания почек на фоне процессов перекисного окисления липидов и неблагоприятных условий внешней среды приводят к почечной оксалурии за счет повреждения базальных мембран почечных канальцев и сосудов активными формами кислорода [18]. При этом происходит отложение фосфата кальция на базальных цитомембранах, и появляются очаги воспаления, являющиеся субстратом для прикрепления солей и микрокристаллов будущих мочевых камней. Мембранные везикулы и интерстициальный коллаген кальцифицируются и приводят к дальнейшему увеличению и «нарастанию» камней. При непосредственном контакте вновь появившихся камней с мочой происходит замена поверхностных слоев фосфата кальция на оксид кальция

с появлением субэпителиальных первичных центров кристаллизации, так называемых бляшек Рэндалла [19].

Вторичная энтеральная гипероксалурия обусловлена повышенной абсорбцией оксалатов и чаще всего наблюдается при ВЗК. Рассмотрим эту форму гипероксалурии подробнее с изучением механизмов ее развития. Среди всех заболеваний ЖКТ большое место занимают ВЗК. Внекишечные проявления при этом колеблются в достаточно широком диапазоне, составляющем от 6% до 46% [20]. Механизмы взаимосвязи между ВЗК и поражениями почек изучаются достаточно давно, глубоко и серьезно. Мочевая и пищеварительная системы тесно связаны между собой. Известно, что в процессе филогенеза мочевыводящая система унаследует от кишечной системы характерные для нее черты. Отчасти между ними сохраняется общий план строения, функционирования, регуляции, реакции и ответа на патоген в норме и при патологии, общие принципы развития патологического процесса, а также общая схема строения органов рассматриваемых систем [21]. Мы уже упоминали, что распространенность МКБ при ВЗК выше, чем в общей популяции. Стоит отметить, что особенно страдают пациенты, с ранее перенесенными хирургическими вмешательствами на различных отделах кишечника: тотальная колэктомия с илеостомией, резекция тонкой кишки или кишечное шунтирование [3].

МКБ и гипероксалурия — проявления неаутоиммунного внекишечного воздействия ВЗК на организм человека и часто встречаются у пациентов с кишечными поражениями. Кроме того, доказано, что при любых изменениях всасывания жиров (муковисцидоз, хронический панкреатит, синдром короткой кишки, состояния после бариатрических операций и др.) наблюдается повышенное всасывание оксалатов в кишечнике. Кишечник способен всасывать оксалаты на протяжении всего тракта, однако показано, что возможна и секреция оксалатов. Так, секреция оксалатов больше в проксимальной части тонкой кишки, а в дистальной возможна только абсорбция. Толстая кишка способна как абсорбировать, так и секретировать оксалаты. Тонкая кишка играет ведущую роль во всасывании оксалатов, но необходимо, чтобы они находились в ионизированной форме. В настоящее время описано и доказано множество вариантов транспорта оксалатов в энтеро- и колоноцитах. Например, АТФ-зависимые каналы и несколько типов анионных белковых обменников семейства SLC26 (Solute Carrier family 26), из которых в кишечнике найдены подтипы А2, А3, А6. Во время своей работы данные обменники способны участвовать как в секреции, так и в реабсорбции оксалатов. Имеются работы, показывающие их роль в увеличении кишечного всасывания

оксалатов, развитии гипероксалурии и формировании мочевых камней [22]. В настоящее время влияние кишечных нарушений на появление оксалатного уролитиаза изучено лучше всего.

Оксалат-связывающие минералы: кальций, магний, цитрат, а также оксалат-перерабатывающие бактерии, находящиеся в кишечнике, способны оказывать влияние на всасывание оксалатов. В просвете кишечника способны образовываться нерастворимые комплексы с оксалатами под воздействием ионов кальция и магния, что препятствует их всасыванию и улучшает выведение с фекалиями, а также значительно снижает выведение почками [23].

Oxalobacter formigenes — облигатный грамотрицательный анаэроб, оказывающий огромное влияние на содержание оксалатов в моче. Этот микроорганизм проявляет симбиотические отношения с человеческим организмом, используя оксалаты в качестве питательного субстрата для восполнения своих энергетических потребностей, тем самым снижая их концентрацию в плазме крови и моче. Для своего выживания он использует пищевые оксалаты. *Oxalobacter formigenes* имеет два основных фермента — оксалил-КоА-декарбоксилазу и формил-КоА-трансферазу, которые осуществляют химические превращения оксалата в просвете толстой кишки [24]. Путем воздействия на хлорид-оксалатный анионный обменник CFEX/SLC26A6 клеток кишечного эпителия он увеличивает кишечную секрецию и уменьшает реабсорбцию оксалатов [25]. Siener и соавт. (2013) показал, что заселение толстой кишки *O. formigenes* более чем в три раза уменьшает содержание оксалатов в плазме крови и служит протективным фактором, достоверно снижающим риск рецидива оксалатного уролитиаза [26]. Имеются данные наблюдений, подтверждающие потенциальную роль и других микроорганизмов, способных перерабатывать оксалаты в кишечнике: *Eubacterium lentum*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*. Тем не менее, необходимо проводить дополнительные исследования, чтобы установить точную причину и механизмы следствия этой взаимосвязи. В настоящее время существует огромное количество работ по изучению микробиоты кишечника, но все равно остаются нераскрытыми некоторые вопросы: откуда и каким образом появляются и заселяются микроорганизмы в кишечнике, способствующие разложению оксалатов, существуют ли факторы, влияющие на их популяцию и размножение, и изменяется ли их численность и заселение при ВЗК? [27]. Одна работа с малой выборкой пациентов показала, что пациенты с ВЗК реже, чем здоровые (10% и 56%, соответственно), являются носителями в кишечнике *O. formigenes*. А это, в свою очередь, сказалось на повышенном

уровне кальци- и оксалурии с повышением риска развития МКБ [28]. Недавние исследования доказали, что существует более высокий риск развития нефролитиаза при применении антибиотиков, которые изменяют микробиом кишечника [29,30]. Подтверждения этому факту указаны в исследовании из Индии, где показано, что пациенты, принимавшие антибиотики, имеют меньшую заселенность кишечника *O. formigenes* и подвержены большей частоте развития МКБ [31]. Также доказано, что снижение колонизации данным микроорганизмом происходит с течением жизни и уменьшается в зрелом возрасте. Примерно у 20–40% взрослых здоровых людей *O. formigenes* не обнаруживается [32].

Одним из важных факторов, о котором обязательно стоит упомянуть, способствующим образованию кальций-оксалатных камней в почках, является гипоцитратурия. Щелочная реакция мочи обеспечивается путем содержания в моче цитратов, которые способны служить хелаторами кальция и поддерживают нормальный физиологический буфер. Цитраты также замедляют спонтанную нуклеацию, агрегацию, преципитацию и седиментацию кристаллов оксалата кальция. Таким образом, замедляется рост кристаллов оксалата кальция и фосфата кальция за счет присутствия цитратов в моче. При секреторной диарее на фоне ВЗК происходит потеря бикарбонатов кишечником, возникает ацидоз, по причине которого цитраты усиленно всасываются кишечником, и развивается гипоцитратурия. Если развивается синдром мальабсорбции, то в просвете кишки могут образовываться невсосавшиеся жирные кислоты. Последние уменьшают концентрацию свободного кальция, образуя мыла при взаимодействии с его ионами, что является следствием повышенного всасывания оксалатов и сопровождается значительным увеличением оксалурии [33]. Имеются научные доказательства, что у больных с синдромом мальабсорбции после перенесенной резекции тонкой кишки имеется четкая корреляция между степенью стеатореи, выраженностью оксалурии, снижением содержания цитратов в моче и развитием нефролитиаза [34]. У пациентов с патологическим ожирением, перенесших бариатрические операции на кишечнике и принимающих ингибиторы энтеролипазы, доказан похожий механизм камнеобразования в мочевых путях [35]. При ВЗК с профузной диареей значительно уменьшается объем выделяемой мочи, следовательно, увеличивается ее концентрация, что является еще одним доказанным механизмом камнеобразования. К тому же ацидоз приводит к гиперкальциурии [36].

Для того, чтобы оксалатные камни могли сформироваться в мочевых путях, необходимо наличие

центров кристаллизации. В качестве таких центров выступают кристаллы уратов. Поэтому гиперурикозурия является дополнительным фактором, способствующим оксалатному камнеобразованию. Две трети продуцируемой в организме мочевой кислоты выделяется почками, остальная — с калом через ЖКТ. Однако не стоит забывать, что описаны пути выведения мочевой кислоты через кожу и слюнные железы. Углекислый газ и аммоний — конечные химические элементы, до которых в просвете кишечника разрушается мочевая кислота кишечной микрофлорой. При диарее наблюдается потеря бикарбонатов, что влияет на кислотность мочи и приводит к её ацидификации. Уже в слабокислой (при $\text{pH} < 5,5$) среде мочевая кислота плохо растворяется в воде и кристаллизуется. Мелкие кристаллы урата натрия становятся центрами кристаллизации для оксалатов. Нарушения микрофлоры кишечника приводят к увеличению продукции водородных ионов в просвете кишки, что может приводить к развитию ацидоза и образованию уратных камней — это еще один изученный механизм [37].

Важной причиной уролитиаза является значительное уменьшение количества в моче специфических протеинов — ингибиторов агрегации и кристаллизации. В настоящее время человечеству известны протеины — ингибиторы образования кальций-оксалатных и кальций-фосфатных камней. Публикаций, освещающих описание и изучение специфических протеинов, способствующих уменьшению кристаллизации мочевой кислоты, нами не обнаружено.

Наиболее изученными в этой роли являются цитрат и магний. Стоит отметить, что, помимо вышеописанного, магний также способен ингибировать агрегацию и рост кристаллов мочевых камней. Абсорбция магния велика в дистальном отделе тонкого кишечника путем пассивной диффузии, тем не менее, существуют механизмы активного транспорта магния. Основная роль в становлении и регулировании процесса всасывания магния и кальция принадлежит витамину D.

В литературе также описан ряд ингибиторов кристаллизации, таких как неорганический пирофосфат, хондроитинсульфат, нефрокальцин, белок Тамма-Хорсфалла, остеопонтин, уропонтин и интер- α -трипсин. У пациентов с болезнью Крона нарушен синтез остеопонтина и уропонтин, на фоне множественных мутаций гена *OPN/SPP1*. Также при этом выражено нарушается выработка IL-22 [38]. При ВЗК увеличивается концентрация в крови уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, а также фактора некроза опухоли, что характерно на фоне системного воспалительного ответа. Как следствие, происходит

активация остеокластов и развивается остеопороз. Остеопороз приводит к гиперкальциемии, повышенному уровню выведения кальция почками и распространенному уролитиазу [39].

У пациентов с ВЗК нарушение потребления кальция является причиной повышенного риска нефролитиаза. В литературе описаны примеры, доказывающие, что низкий уровень кальция в потребляемой пище увеличивает риск развития МКБ. Так, показано, что уменьшение потребления кальция с молочными продуктами достоверно сопровождается нарастанием риска симптоматического уролитиаза [40]. Почти у двух третей пациентов с ВЗК отмечается непереносимость лактозы, приводящая к ограничению употребления молочных продуктов и кальция. Данный механизм камнеобразования является ведущим у больных с врожденным лактазным дефицитом, по мнению Vernia с соавт. (2014) [41].

Методы возможной коррекции кишечной гипероксалурии

Специфических медикаментозных методов лечения кишечной гипероксалурии, в том числе и при ВЗК, в настоящее время не существует [42]. Также и не существует отдельных клинических рекомендаций по описываемой проблеме. Лечение чаще всего направлено на устранение основного заболевания и предотвращения стеатореи. Однако стоит упомянуть и другие методы коррекции кишечной гипероксалурии, как у здоровых людей, так и у пациентов с различными поражениями кишечника. Далее нами будут указаны имеющиеся исследования в этом направлении.

Ciacci С. и соавт. (2008) показали, что у пациентов с целиакией безглютеновая диета снижает частоту образования мочевых камней по сравнению с контрольной группой [43]. При недостаточности функции поджелудочной железы длительное применение ферментных препаратов уменьшает стеаторею и может предотвратить уролитиаз [44]. При ВЗК кишечную гипероксалурию можно предотвратить медикаментозной терапией, чтобы снизить активность заболевания и избежать хирургической резекции тонкой кишки [45].

Стандартной рекомендацией по лечению гипероксалурии является увеличение потребления жидкости. Не стоит забывать о соблюдении диеты с уменьшением потребления оксалатов, белка, жиров и поваренной соли с пищей, а также с увеличением употребления кальция. Однако такие диеты достаточно трудны для поддержания и зачастую не соблюдаются [46]. Оксалатную нагрузку по каждому продукту можно узнать в мобильном приложении Oxalate counts или на сайте oxalate.org.

Основой для медикаментозного лечения является антиоксидантная и мембраностабилизирующая терапия, направленная на снижение гипероксалурии за счет воздействия на патогенез цитомембранопатий. Назначаются витамин А, витамин Е, витамин В₆, эссенциальные фосфолипиды. В одном из недавних сообщений упоминается, что пациентам с гипероксалурией стоит воздержаться от приема витамина С и заменить его, при необходимости, на другие антиоксиданты. Например, для этой цели можно использовать процистеин. Авторами указано, что перорально введенный процистеин повышает тканевые уровни антиоксиданта глутатиона [47] и снижает экскрецию оксалатов на 20–30% у здоровых людей [48].

Цитрат кальция обладает великолепной биодоступностью и лучше укрепляет костную ткань по сравнению с карбонатом кальция [49]. Выше мы уже указывали, что у пациентов с кишечной гипероксалурией часто проявляется гипоцитратурия, поэтому пероральная терапия цитратом препятствует образованию мочевых камней [50]. Различные растительные уросептики с доказанными свойствами могут усиливать диурез, способны стабилизировать мембраны клеток, поддерживать рН мочи в нужном диапазоне и связывать кальций в хелатные комплексы. Поэтому растительные уросептики нашли широкое применение в ежедневной клинической урологической практике.

Новой потенциальной стратегией лечения кишечной гипероксалурии может стать ферментативная деградация оксалата в ЖКТ с использованием перорального препарата оксалатдекарбоксилазы [51]. К сожалению, в нашей стране пока нет таких препаратов. В США существует два препарата на основе оксалатдекарбоксилазы: Oxazumet и Reloxalase, по которым проходят исследования по сей день [52]. Еще один препарат Охабаст проходит 3 фазу основного исследования в Швеции [53]. В университете Алабамы (США) проводится клиническое испытание с живыми штаммами *Oxalobacter formigenes* для преобразования неколонизированного кишечника человека в колонизированный.

Данных по воздействию на молекулярном уровне на ионообменники оксалатов в ЖКТ нам найти не удалось. Но это, несомненно, является одним из важных направлений по изучению влияния на кишечную гипероксалурию. Роль транспортного ионообменника SLC26A2 (DTDST: DiasTrophic Dysplasia Sulfate Transporter) в настоящее время до конца не изучена и не ясна. Известно, что данный обменник расположен на апикальной мембране тонкой кишки крысы, проксимальном почечном канальце крысы, толстой кишке человека и в хондроцитах. Вероятно,

но это лишь предположение, SLC26A2 не играет важной роли в метаболизме оксалатов в толстой кишке и почках [54]. В исследованиях на мышах показано, что ген SLC26A3 (DRA: Down Regulated in Adenoma), экспрессируется на апикальной мембране энтероцитов, является основным транспортером, участвующим в трансклеточном поглощении оксалата. Этот ген играет решающую роль в транспорте оксалатов в энтероцитах путем уменьшения транспорта оксалатов от слизистой оболочки к серозной в подвздошной и толстой кишках. Ген SLC26A6 (PAT1: Putative Anion Transporter 1) экспрессируется в кишечнике, проксимальном канальце почки и сердце, участвует в трансклеточной секреции оксалата в качестве апикального транспортера [55]. Показано, что мыши, у которых отсутствует ген SLC26A6, имеют дефект секреции оксалата в кишечнике, приводящий к усилению поглощения «чистого» оксалата и появлению оксалатно-кальциевых камней в моче, в то время как у мышей контрольной группы нет отложений в виде солей и кристаллов [56]. Это исследование подтверждает тот факт, что SLC26A6 является основным транспортером, секретирующим оксалат. Значит, со временем, он может стать новой мишенью в кишечнике для лечения оксалатно-кальциевого уролитиаза с применением лекарственных препаратов [57].

Имеется сообщение, что ионообменники SLC26A1 и A7, находящиеся в почках, также могут участвовать в транспорте оксалатов, но их роль до конца не изучена [58].

В литературе подробно описаны и продолжают изучаться механизмы транспорта оксалатов при помощи ионообменников семейства SLC4. Полипептид SLC4A1 широко экспрессируется в эритроцитах и в интеркалированных кислотопродуцирующих клетках типа А почечного собирательного канальца. Мутации фенотипа данного гена в почечных канальцах приводят к ацидификации мочи и оксалурии. Подходы к ограничению парацеллюлярного транспорта оксалатов также могут быть эффективными [59]. Манипулирование этими транспортерами может привести к снижению абсорбции оксалата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетически детерминированные особенности генов рецепторов и транспортных систем организма, их строение и приобретенные мутации влияют на механизмы образования камней в мочевых путях. ВЗК значительно повышают риск возникновения нефролитиаза за счет оксалурии.

Необходимы дальнейшие исследования транспорта оксалатов, переработки оксалатов почками, роли

окислительного стресса, антиоксидантов и метаболизма аскорбиновой кислоты с целью появлению новых методов лечения гипероксалурии в ближайшем будущем.

Актуальной остается проблема коррекции кишечной оксалурии как у здоровых людей, так и у пациентов с различными поражениями кишечника, поэтому необходимо продолжить научный поиск с перспективой решения данного вопроса.

Анионообменники SLC4 и SLC26 играют незаменимую роль в поддержании гомеостаза оксалатов и дают новое представление о МКБ, хотя их роль изучена не до конца. В настоящее время именно эти анионообменники являются современной терапевтической мишенью для предупреждения выведения оксалатов с мочой и лечения МКБ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Симаков Р.Н., Барышева О.Ю.

Сбор и обработка материалов: Симаков Р.Н., Барышева О.Ю.

Статистическая обработка: Симаков Р.Н., Барышева О.Ю.

Написание текста: Симаков Р.Н., Барышева О.Ю.

Редактирование: Барышева О.Ю., Симаков Р.Н.

AUTHORS CONTRIBUTION

Research concept and design: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva.

Materials collection and processing: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva

Statistical processing: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva

Text writing: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva

Editing: Ol'ga Yu. Barysheva, Ruslan N. Simanov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Симаков Руслан Николаевич — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, врач-уролог урологического отделения Республиканской больницы имени В.А. Баранова; ORCID 0000-0003-1246-7233. SPIN: 3747-8245. AuthorID: 1133010.

Барышева Ольга Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, заведующая гастроэнтерологическим, нефрологическим отделением Республиканской больницы имени В.А. Баранова; ORCID 0000-0002-2133-4849. SPIN: 4896-5434, AuthorID: 128616.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ruslan N. Simanov — 0000-0003-1246-7233

Ol'ga Yu. Barysheva — 0000-0002-2133-484

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen YY, Chen DQ, Chen L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1):5. doi: [10.1186/s12967-018-1756-4](https://doi.org/10.1186/s12967-018-1756-4)
- Helvacı MR, Algin MC, Kaya H. Irritable bowel syndrome and chronic gastritis, hemorrhoid, urolithiasis. *Eurasian Journal of Medicine*. 2009;41(3):158–161.
- Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, et al. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int*. 2003;63(1):255–65. doi: [10.1046/j.1523-1755.2003.00725.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00725.x)
- McConnell N, Campbell S, Gillanders I, et al. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU International*. 2002;89(9):835–841. doi: [10.1046/j.1464-410x.2002.02739.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02739.x)
- Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошак В.В., и соавт. Метаболизм оксалата и роль охалобактер formigenes в развитии мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;2:68–72. / Shestaev A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V. et al. Oxalate metabolism and the role of oxalobacter formigenes in the development of urolithiasis. *Experimental and clinical urology*. 2013;2:68–72. (in Russ.).
- Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, et al. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(7):1362–8. doi: [10.1093/ndt/12.7.1362](https://doi.org/10.1093/ndt/12.7.1362)
- Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, et al. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med*. 2003;115(1):26–32. doi: [10.1016/s0002-9343\(03\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00201-8)
- Филиппова Т.В., Светличная Д.В., Руденко В.И., и соавт. Урология. 2019;5:140–143. doi: [10.18565/urology.2019.5.140-143](https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.140-143) / Filippova T.V., Svetlichnaya D.V., Rudenko V.I., et al. *Urology*. 2019;5:140–143. (in Russ.). doi: [10.18565/urology.2019.5.140-143](https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.140-143)

- Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42. doi: [10.1007/s11883-017-0678-6](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6)
- Малхасян В.А., Семенякин И.В., Колонтарёв К.Б. Метафилактика мочекаменной болезни: методические рекомендации. М.: 20.10.2021. ГБУЗ «ГКБ им. Спасокукоцкого ДЗМ». 2021; с. 19. / Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V., Kolontayev K.B. Metaphylaxis of urolithiasis: methodological recommendations. Moscow: 10/20/2021. Spasokukotsky City Clinical Hospital. 2021; p. 19. (in Russ.).
- Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(10):986–91. doi: [10.1007/s00467-003-1234-x](https://doi.org/10.1007/s00467-003-1234-x)
- Riedel TJ, Johnson LC, Knight J, et al. Structural and Biochemical Studies of Human 4-hydroxy-2-oxoglutarate Aldolase: Implications for Hydroxyproline Metabolism in Primary Hyperoxaluria. *PLoS One*. 2011;6(10):e26021. doi: [10.1371/journal.pone.0026021](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026021)
- Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, et al. Mutations in DHAPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet*. 2010;10;87(3):392–9. doi: [10.1016/j.ajhg.2010.07.023](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.023)
- Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr*. 2005 Jul;135(7):1673–7. doi: [10.1093/jn/135.7.1673](https://doi.org/10.1093/jn/135.7.1673)
- Krishnamurthy MS, Hruska KA, Chandhoke PS. The urinary response to an oral oxalate load in recurrent calcium stone formers. *J Urol*. 2003;169(6):2030–3. doi: [10.1097/01.ju.0000062527.37579.49](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000062527.37579.49)
- Клембовский А.И. Диспластические основы развития нефропатии детского возраста. *Педиатрия*. 1990;9:53–60. / Klembovsky A.I. Dysplastic bases for the development of childhood

nephropathy. *Paediatrics*. 1990;9:53–60. (in Russ.).

17. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармако-терапия. *Педиатрия*. 2013;4(42):8–16. / Dlin V.V., Osmanov I.M. Dysmetabolic nephropathy with calciumoxalate crystalluria. Effective pharmacotherapy. *Paediatrics*. 2013;4(42):8–16. (in Russ.).
18. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н., и соавт. Роль окислительного стресса в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза. *Русский медицинский журнал*. 2019;11:2–6. / Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Nizov A.N., et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of calcium-oxalate urolithiasis. *Russian medical journal*. 2019;11:2–6. (in Russ.).
19. Bird VY, Khan SR. How do stones form? Is unification of theories on stone formation possible? *Arch Esp Urol*. 2017;70(1):12–27.
20. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016 Feb;10(2):226–35. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv138](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv138)
21. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Системы органов пищеварения и органов мочеиспускания: морфофункциональная и клиническая общность. *Медицинский журнал «Лечащий врач»*. 2013; с.6-20. [Интернет]. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435723>. / Belmer S.V., Gasilina T.V. Systems of digestive organs and urinary organs: morphofunctional and clinical commonality. *Medical journal "Lechachashchy doctor"*. 2013; pp. 06-20. [Internet]. Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435723>. (in Russ.).
22. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol*. 2014 Jun;27(3):241–5. doi: [10.1007/s40620-013-0034-z](https://doi.org/10.1007/s40620-013-0034-z)
23. Liebman M, Al-Wahsh IA. Probiotics and other key determinants of dietary oxalate absorption. *Adv Nutr*. 2011;2(3):254–60. doi: [10.3945/an.111.000414](https://doi.org/10.3945/an.111.000414)
24. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, et al. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int*. 2009;103(1):18–21. doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x)
25. Hatch M, Cornelius J, Allison M, et al. Oxalobacter sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int*. 2006;69(4):691–698. doi: [10.1038/sj.ki.5000162](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000162)
26. Siener R, Bangen U, Sidhu H, et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int*. 2013;83(6):1144–9. doi: [10.1038/ki.2013.104](https://doi.org/10.1038/ki.2013.104)
27. Knight J, Deora R, Assimos DG, et al. The genetic composition of Oxalobacter formigenes and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis*. 2013;41(3):187–96. doi: [10.1007/s00240-013-0566-7](https://doi.org/10.1007/s00240-013-0566-7)
28. Kumar R, Ghoshal UC, Singh G, et al. Infrequency of colonization with Oxalobacter formigenes in inflammatory bowel disease: possible role in renal stone formation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(12):1403–9. doi: [10.1111/j.1440-1746.2004.03510.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03510.x)
29. Tasian GE, Jemielita T, Goldfarb DS, et al. Oral antibiotic exposure and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(6):1731–1740. doi: [10.1681/ASN.2017111213](https://doi.org/10.1681/ASN.2017111213)
30. Joshi S, Goldfarb DS. The use of antibiotics and risk of kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(4):311–315. doi: [10.1097/MNH.0000000000000510](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000510)
31. Mittal RD, Kumar R, Bid HK, et al. Effect of antibiotics on Oxalobacter formigenes colonization of human gastrointestinal tract. *J Endourol*. 2005;19(1):102–6. doi: [10.1089/end.2005.19.102](https://doi.org/10.1089/end.2005.19.102)
32. Sidhu HL, Enatska L, Ogden S, et al. Evaluating children in the Ukraine for colonization with the intestinal bacterium Oxalobacter formigenes, using a polymerase chain reaction detection system. *Mol Diagn*. 1997;2(2):89–97. doi: [10.1054/MODI00200089](https://doi.org/10.1054/MODI00200089)
33. Деркач И.А. Значение кишечника в развитии уролитиаза. *Новости медицины и фармации*. 2015;1(527):33–37. / Derkach I.A. The importance of the intestine in the development of urolithiasis. *News of medicine and pharmacy*. 2015;1(527):33–37. (in Russ.).
34. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4819–31. doi: [10.3748/wjg.v12.i30.4819](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i30.4819)
35. Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney Int*. 2004;66(2):676–82. doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00790.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00790.x)
36. Berg W, Uhlemann C, Meissner A, et al. Stress-related alteration of urine compositions: idiopathic CaOx stone formers, patients with chronic inflammatory bowel disease (CIBD) and healthy controls. *Urologe A*. 2011;50(12):1606–13. German. doi: [10.1007/s00120-011-2706-4](https://doi.org/10.1007/s00120-011-2706-4)
37. Cameron MA, Maalouf NM, Poindexter J, et al. The diurnal variation in urine acidification differs between normal individuals and uric acid stone formers. *Kidney Int*. 2012;81(11):1123–30. doi: [10.1038/ki.2011.480](https://doi.org/10.1038/ki.2011.480)
38. Glas J, Seiderer J, Bayrle C, et al. The role of osteopontin (OPN/SPP1) haplotypes in the susceptibility to Crohn's disease. *PLoS One*. 2011;6(12):e29309. doi: [10.1371/journal.pone.0029309](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029309)
39. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, et al. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014;7:113–20. doi: [10.2147/JIR.S65979](https://doi.org/10.2147/JIR.S65979)
40. Taylor EN, Curhan GC. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources, and risk of symptomatic kidney stones. *J Urol*. 2013 Oct;190(4):1255–9. doi: [10.1016/j.juro.2013.03.074](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.03.074)
41. Vernia P, Loizos P, Giuseppantonio ID, et al. Dietary calcium intake in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(4):312–7. doi: [10.1016/j.crohns.2013.09.008](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.008)
42. Witting C, Langman CB, Assimos D, et al. Pathophysiology and Treatment of Enteric Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(3):487–495. doi: [10.2215/CJN.08000520](https://doi.org/10.2215/CJN.08000520) doi: [10.2215/CJN.08000520](https://doi.org/10.2215/CJN.08000520)
43. Ciacci C, Spagnuolo G, Tortora R, et al. Urinary stone disease in adults with celiac disease: Prevalence, incidence and urinary determinants. *J Urol*. 2008;180(3):974–9. doi: [10.1016/j.juro.2008.05.007](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.007)
44. Chidekel AS, Dolan TF Jr. Cystic fibrosis and calcium oxalate nephrolithiasis. *Yale J Biol Med*. 1996;69(4):317–321.
45. Fagagnini S, Heinrich H, Rossel JB, et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185193. doi: [10.1371/journal.pone.0185193](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185193)
46. Pang R, Linnes MP, O'Connor HM, et al. Controlled metabolic diet reduces calcium oxalate supersaturation but not oxalate excretion after bariatric surgery. *Urology*. 2012;80(2):250–4. doi: [10.1016/j.urology.2012.02.052](https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.052)
47. Deevska G, Sunkara M, Karakashian C, et al. Effect of procysteine on aging-associated changes in hepatic GSH and SMase: evidence for transcriptional regulation of smpd 3. *J Lipid Res*. 2014;55(10):2041–52. doi: [10.1194/jlr.M048223](https://doi.org/10.1194/jlr.M048223)
48. Holmes RP, Assimos DG, Leaf CD, et al. The effects of (L)-2-oxothiazolidine-4-carboxylate on urinary oxalate excretion. *J Urol*. 1997;158(1):34–37. doi: [10.1097/00005392-199707000-00008](https://doi.org/10.1097/00005392-199707000-00008)
49. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, et al. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2009;19(9):1256–61. doi: [10.1007/s11695-009-9850-6](https://doi.org/10.1007/s11695-009-9850-6)
50. Siener R, Petzold J, Bitterlich N, et al. Determinants of urolithiasis in patients with intestinal fat malabsorption. *Urology*. 2013;81(1):17–24. doi: [10.1016/j.urology.2012.07.107](https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.107)
51. Langman CB, Grujic D, Pease RM, et al. A double-blind, placebo controlled, randomized phase 1 cross-over study with ALLN-177, an orally administered oxalate degrading enzyme. *Am J Nephrol*. 2016;44(2):150–8. doi: [10.1159/000448766](https://doi.org/10.1159/000448766)
52. Burns Z, Knight J, Fargue S, et al. Future Treatments for Hyperoxaluria. *Curr Opin Urol*. 2020;30(2):171–176. doi: [10.1097/MOU.0000000000000709](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000709)

53. Hoppe B, Pellikka PA, Dehmel B, et al. Effects of Oxalobacter formigenes in subjects with primary hyperoxaluria Type 1 and end-stage renal disease: a Phase II study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(8):1464–1473. doi: [10.1093/ndt/gfaa135](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa135)
54. Ohana E, Shcheynikov N, Park M, et al. Solute carrier family 26 member a2 (Slc26a2) protein functions as an electroneutral SOFormula/OH-/Cl- exchanger regulated by extracellular Cl-. *J Biol Chem*. 2012;287(7):5122–5132. doi: [10.1074/jbc.M111.297192](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.297192)
55. Whittamore JM, Hatch M. The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis*. 2017;45(1):89–108. doi: [10.1007/s00240-016-0952-z](https://doi.org/10.1007/s00240-016-0952-z)
56. Jiang Z, Asplin JR, Evan AP, et al. Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. *Nat Genet*. 2006;38(4):474–478. doi: [10.1038/ng1762](https://doi.org/10.1038/ng1762)
57. Huang Y, Zhang YH, Chi ZP, et al. The Handling of Oxalate in the Body and the Origin of Oxalate in Calcium Oxalate Stones. *Urol Int*. 2020;104:167–176. doi: [10.1159/000504417](https://doi.org/10.1159/000504417)
58. Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2–3):494–515. doi: [10.1016/j.mam.2012.07.009](https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.009)
59. Alper SL. Molecular physiology of SLC4 anion exchangers. *Exp Physiol*. 2006;91:153–161. doi: [10.1113/expphysiol.2005.031765](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.031765)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-136-149>



Искусственный интеллект в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы)

Филь Т.С., Бакулин И.Г.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России (Пискаревский пр., д. 47, г. Санкт-Петербург, 195067, Россия)

РЕЗЮМЕ

В настоящее время ученые из разных стран изучают возможности применения методов машинного обучения для повышения точности эндоскопической и лучевой диагностики у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) как для уменьшения временных затрат врачей на описание результатов исследований, так и для уменьшения сроков верификации диагноза. Прогнозирование течения ВЗК на основе искусственного интеллекта (ИИ) с созданием прогностических сценариев (моделей) — еще одно перспективное направление в гастроэнтерологии. В данном обзоре проанализированы основные направления научных проектов по внедрению ИИ и методов машинного обучения в диагностику и прогнозирование течения ВЗК. Особое внимание в статье уделяется проблемам, с которыми сталкиваются специалисты при применении методов ИИ, способам их решения, а также перспективам использования ИИ у пациентов с ВЗК. Представлены возможности применения ИИ для скрининга колоректального рака, анализа медицинских карт.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, искусственный интеллект, колоректальный рак

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Филь Т.С., Бакулин И.Г. Искусственный интеллект в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 136–149. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-136-149>

Artificial intelligence in the diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases (review)

Tatiana S. Fil', Igor G. Bakulin

Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health (Piskarevsky ave., 47, St. Petersburg, 195067, Russia)

ABSTRACT

Currently scientists from different countries are exploring the possibilities of using machine learning methods to improve the accuracy of endoscopic and radiation diagnostics in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) both to reduce the time spent by doctors on describing the results and to reduce the time needed to verify the diagnosis. Predicting the course of IBD based on artificial intelligence (AI) with the creation of predictive scenarios (models) is another promising area in gastroenterology. This review analyzes the main directions of scientific projects on the introduction of AI and machine learning methods in the diagnosis and prediction of the course of IBD. The article pays special attention to the problems faced by specialists in the application of AI methods, ways to solve them, as well as the prospects for using AI in patients with IBD. The possibilities of using AI for colorectal cancer screening and analysis of medical records are presented.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, artificial intelligence, colorectal cancer

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Fil' T.S., Bakulin I.G. Artificial intelligence in the diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases (review). *Koloproktologia*. 2024;23(3):136–149. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-136-149>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Филь Татьяна Сергеевна, ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России, Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Россия; тел.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: fts-88@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Fil' Tatiana Sergeevna, Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health, 47 Piskarevsky ave., Saint Petersburg, 195067, Russia; tel.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: fts-88@mail.ru

Дата поступления — 13.03.2024
Received — 13.03.2024

После доработки — 28.06.2024
Revised — 28.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024
Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа хронических иммуновоспалительных заболеваний кишечника. Язвенный колит (ЯК) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении [1]. Болезнь Крона (БК) — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным воспалением стенки тонкой и/или толстой кишки или всего желудочно-кишечного тракта с развитием местных и системных осложнений [2].

Высокие показатели выявления ВЗК отмечают в Европе (язвенный колит — 505 на 100 000 в Норвегии; болезнь Крона — 322 на 100 000 в Германии) и Северной Америке (язвенный колит — 286 на 100 000 в США; болезнь Крона — 319 на 100 000 в Канаде), кроме того с 1990 года растет заболеваемость ВЗК в развитых странах Африки, Азии и Южной Америки (для болезни Крона прирост 11,1% [95% ДИ: 4,8–17,8%] и для язвенного колита прирост 14,9% [95% ДИ: 10,4–19,6%]) [3].

Дебют ВЗК может быть в любом возрасте, однако, по данным Регистра Северо-Западного центра лечения ВЗК ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, пик дебюта симптомов и ЯК, и БК приходится на молодой, от 18 до 30 лет, возраст пациентов. По литературным данным, в России средний срок постановки диагноза от момента появления первых симптомов заболевания составляет от 1 до 1,5 лет — при ЯК и от 2,5 до 3,5 года — при БК [4,5]. В настоящее время не существует единого эталонного стандарта диагностики ВЗК [6]. Окончательная постановка диагноза ВЗК нередко требует проведения дорогостоящих инструментальных методов и специальной подготовки врачей (гастроэнтеролога, терапевта, хирурга) для интерпретации результатов этих исследований. Более того, выполнение полного алгоритма не исключает отсутствие достаточного количества информации для постановки диагноза ВЗК, что приводит к длительным срокам верификации окончательного диагноза [7,8]. Основным лечебным подходом для ВЗК является противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия (системные глюкокортикостероиды, таргетная иммуносупрессивная терапия, генно-инженерная биологическая терапия). В соответствии с концепцией «treat to target», долгосрочная цель лечения пациента — достижение эндогистологического заживления

при ЯК и трансмурального заживления при БК. При неблагоприятном течении ВЗК и неадекватной терапии могут развиваться различные осложнения (кишечное кровотечение, кишечные свищи, абсцессы), требующие хирургического лечения, приводящие к инвалидизации и значительному снижению качества жизни пациентов. Так, частота операций на протяжении всей жизни обычно составляет 50% — для БК и 20–30% — для ЯК. По наблюдениям Bernstein C.N. и соавт. (2006), совокупная частота хирургических вмешательств увеличивается по мере длительности заболевания и составляет 10–35%, 21–59% и 37–61% через 1, 5 и 10 лет после постановки диагноза, соответственно [9].

Основные вызовы в лечении пациентов с ВЗК: значительное бремя ВЗК для системы здравоохранения (сложные методы диагностики, дорогостоящее лечение, значительная частота инвалидизации при ЯК и БК), отсутствие практического применения знаний о факторах риска ВЗК в профилактических целях, объективные трудности диагностики заболеваний в связи с недостаточностью лабораторно-инструментальных и морфологических данных для верификации диагноза, высокие риски осложнений и хирургического лечения, недостаточный опыт врачей первичного звена в интерпретации результатов инструментальной диагностики, недостаточная эффективность существующих методов фармакотерапии и медикаментозных способов профилактики рецидивов.

Искусственный интеллект — помощник врача в диагностике ВЗК

Искусственный интеллект (ИИ) — это комплекс технологических решений, позволяющих имитировать когнитивные функции человека и получать при выполнении конкретных задач результаты как минимум сопоставимые с интеллектуальной деятельностью человека. В основе ИИ лежат методы машинного обучения, которые, в свою очередь, представляют собой математические функции. Математическая модель в процессе «обучения» находит зависимости между данными в массиве обучающей выборки и, таким образом, приобретает способность классифицировать данные или предсказывать их. Среди методов машинного обучения выделяется метод глубокого обучения — это математические модели, имеющие скрытые слои, позволяющие находить менее очевидные для человека взаимосвязи. В зависимости от наличия или отсутствия этапа разметки наборов данных методы машинного обучения делятся на обучение с учителем (с разметкой) или без учителя (без

разметки). Разметка данных, процесс трудоемкий и дорогостоящий, позволяет задать в обучающем датасете выходные данные и направить систему на поиск закономерностей в рамках, соответствующих цели исследования. В медицинском ИИ наибольшее распространение получили методы обучения с учителем (с разметкой).

Значительный рост исследований и объема инвестиций в разработку цифровых технологий и ИИ в медицине связывают с прошедшей пандемией COVID-19, когда система здравоохранения всего мира испытывала колоссальную нагрузку. Гастроэнтерология — не исключение: по литературным данным, количество исследований по применению ИИ для ВЗК в мире практически удвоилось в период с 2020 по 2021 гг. [10]. В международной базе биомедицинских исследований Pubmed по запросу «Artificial intelligence and inflammatory bowel disease» без дополнительных фильтров найдена 551 публикация. При этом до 2010 г. — по одной публикации, затем прогрессивный рост числа публикаций, с пиком в 2020–2021 гг.: в 2019 г. — 33 публикации, в 2020 г. — 61, в 2021 г. — 107, в 2022 г. — 134, в 2023 г. — 150 публикаций.

Ученые всего мира работают над тем, чтобы цифровые технологии и ИИ могли помогать врачам, сокращая время на исследование, повышая производительность их труда в условиях кадрового дефицита, а также повышая диагностическую точность врача.

Искусственный интеллект при проведении эндоскопической диагностики патологии толстой кишки

Одним из основных методов диагностики ВЗК является эндоскопическое исследование, которое представляется в виде изображений слизистой оболочки кишки или в формате видеопотока. Для обработки изображений методами машинного обучения применяют свёрточные нейронные сети — один из методов глубокого обучения. По мнению ряда ученых, в гастроэнтерологии имеется высокий потенциал

в применении ИИ, благодаря возможности автоматического распознавания и интерпретации изображений при эндоскопии [11].

Так, Ozawa T.C. с соавт. (2019) из калифорнийского университета создали систему автоматизированной эндоскопической диагностики на основе свёрточной нейронной сети, которая была обучена отличать эндоскопическую ремиссию (по шкале Schroeder 0 баллов) от слизистой оболочки с признаками активного ЯК на наборе из 26304 изображений слизистой оболочки толстой кишки, полученных от 841 пациента с ЯК, которые были размечены в соответствии со шкалой Мейо. При тестировании на независимом наборе из 3981 изображений, полученных от 114 пациентов с ЯК, нейросеть продемонстрировала высокую точность в определении ремиссии для слизистой оболочки прямой кишки, и несколько меньшую точность — для слизистой оболочки правой и левой сторон толстой кишки (AUC = 0,92, 0,83 и 0,83, соответственно) [12]. Аналогичное исследование было проведено Stidham R. (2020), обучившим многослойную свёрточную нейронную сеть различать эндоскопическую ремиссию и активное течение ЯК на 16 514 изображений от 3082 уникальных пациентов, из них 3980 (24,1%) изображений были классифицированы как заболевание от умеренной до тяжелой степени по установленной контрольной шкале. Созданная ИИ-система показала хорошие результаты в дифференциальной диагностике эндоскопической ремиссии от активного течения заболевания: AUROC 0,966 (95% ДИ: 0,967–0,972); прогностическая ценность положительного результата составила 0,87 (95% ДИ: 0,85–0,88), чувствительность — 83,0% (95% ДИ: 80,8–85,4%) и специфичность — 96,0% (95% ДИ: 95,1–97,1%); прогностическая ценность отрицательного результата была 0,94 (95% ДИ: 0,93–0,95). Взвешенное κ -соответствие между ИИ-моделью и мнением экспертной группы было хорошим (κ = 0,84; 95% ДИ: 0,83–0,86) и соответствовало значению согласованности между врачами-экспертами (κ = 0,86; 95% ДИ: 0,85–0,87) [13].

RESULTS BY YEAR

551 results



Рисунок 1. Количество научных проектов по теме применения ИИ для ВЗК

Figure 1. Number of scientific projects on the use of artificial intelligence for inflammatory bowel diseases

Lo B. и соавт. (2022) разработали модель на основе свёрточных нейронных сетей InceptionNet-V3 и EfficientNet-B0 — EfficientNet-B4 для классификации изменения слизистой оболочки: для проекта были собраны и размечены 1484 уникальных эндоскопических изображения от 467 пациентов; на основании данного датасета были обучены несколько моделей машинного обучения на основе свёрточных нейронных сетей. В самой сложной задаче — дифференцировке всех категорий по Schroeder — окончательная модель достигла тестовой точности 0,84. При работе системы в бинарных задачах различения 0 баллов по Schroeder — против 1–3 баллов по Schroeder и 0–1 баллов по Schroeder — против 2–3 балла по Schroeder были достигнуты точности 0,94 и 0,93, а площади под кривыми AUC-ROC составили 0,997 и 0,998, соответственно. Таким образом, ИИ может помогать не только отличать норму от патологии, но и проводить стратификацию активности заболевания [14]. Byrne M. с соавт. (2021), провели работу по обучению свёрточной нейронной сети на более чем 375000 размеченных эндоскопических изображений слизистой оболочки толстой кишки, которые были разделены на обучающую, тестовую и валидизирующую выборки в пропорции 60/20/20. При этом около 22 000 (около 6%) изображений были маркированы как нормальная слизистая оболочка, в остальных изображениях были размечены изменения сосудистого рисунка, дефекты слизистой оболочки, баллы по шкале Мейо и UCEIS. Общая точность ИИ-модели в данном исследовании около 88% [15]. Несколько более сложной задачей для ИИ является обработка видеопотока изображений эндоскопического исследования для помощи врачу в режиме реального времени. Так, ученые из США опубликовали данные испытания модели на основе свёрточной нейронной сети Inception-v3, обученной на 169 видеозаписях эндоскопии. Видеопоток разбивали на наборы неподвижных изображений, которые были размечены врачами-экспертами по степени активности воспаления с указанием баллов по Schroeder. Задачу классификации неподвижных изображений ИИ-система решала с высокой чувствительностью и специфичностью: среднее значение чувствительности для 5-fold кросс-валидации — 0,902, специфичности — 0,870, средняя AUC = 0,961. Однако при тестировании на видеопотоке метрики качества несколько ухудшились: ИИ-система правильно отличала ремиссию (по Schroeder 0-1) от активного заболевания (по шкале Schroeder 2-3) в 83,7% (221 из 264) видеороликов, однако были приближены к мнению врачей-экспертов при оценке аналогичных видеопотоков [16]. Gottlieb K. с соавт. (2021) обучили рекуррентную нейронную сеть (RNN) сразу

на основе видеороликов: 795 полнометражных видеозаписей эндоскопии были проспективно собраны в ходе второй фазы многоцентрового клинического исследования с участием 249 пациентов из 14 стран, общим объемом 19,5 миллионов кадров изображений. Все видеоролики были обработаны с целью удаления аномалий и централизованно классифицированы врачами-экспертами по Schroeder и по эндоскопическому индексу тяжести язвенного колита (UCEIS), затем на основе этих полнометражных записей эндоскопии рекуррентная нейронная сеть была обучена функциям прогнозирования индекса Schroeder и UCEIS. В дальнейшем результаты работы модели сравнивали с заключениями врачей-экспертов: показатель соответствия составил 0,844 (95% ДИ: 0,787–0,901) для эндоскопического индекса Мейо и 0,855 (95% ДИ: 0,80–0,91) для UCEIS, что можно считать достаточно высоким уровнем согласованности результатов ИИ и врача-эксперта [17].

Другим вариантом дифференцировки активности ЖК является пиксельное распознавание оттенков красного при колоноскопии. Bossuyt P. (2020) разработали алгоритм машинного обучения, основанный на данных о цвете пикселей из цветовой карты наряду с определением сосудистого рисунка. В когорте из 29 пациентов с ЖК и 6 здоровых в контрольной группе показатель «плотности красного» коррелировал с индексом эндоскопической активности по Schroeder ($r = 0,76, p < 0,0001$) и эндоскопическим индексом тяжести ЖК ($r = 0,74, p < 0,0001$). В валидационном датасете показатель «плотность красного» также значимо коррелировал с индексом эндоскопической активности ($r = 0,65, p = 0,00002$) [18].

Искусственный интеллект при проведении эндоскопической диагностики патологии тонкой кишки

В отличие от ЖК, при БК поражается не только толстая кишка, но и тонкая; из эндоскопических методов диагностики патологии тонкой кишки в настоящее время на практике доступны лишь методы видеокапсульной эндоскопии. Капсульная эндоскопия произвела революцию в исследовании тонкой кишки, однако просмотр видео продолжительностью 8–10 часов отнимает много времени у врачей. Для этого метода также разрабатывают ИИ-помощников.

Японские ученые Aoki T. с соавт. обучили многослойную свёрточную нейронную сеть на основе Single Shot Multibox распознавать дефекты на слизистой оболочке, используя 5360 изображений, полученных при видеокапсульной эндоскопии. Качество модели оценивали с использованием независимого тестового набора из 10440 изображений тонкой кишки, на обработку которого ИИ-модели потребовалось всего

233 секунды. AUC для обнаружения на слизистой эрозий и язв составила 0,958 (95% ДИ: 0,947–0,968), чувствительность, специфичность и точность составили 88,2% (95% ДИ: 84,8–91,0%), 90,9% (95% ДИ: 90,3–91,4%) и 90,8% (95% ДИ: 90,2–91,3%), соответственно [19].

В другом проекте эта группа японских ученых изучала вопрос, может ли система на основе свёрточных нейронных сетей сократить время анализа данных при капсульной эндоскопии. Было подготовлено 20 видеозаписей капсульной эндоскопии тонкой кишки, каждая из которых включала 0–5 дефектов слизистой оболочки тонкой кишки (эрозии или язвы). В проекте сравнивались два алгоритма анализа данных: (А) заключение только эндоскописта и (Б) заключение эндоскописта после первичного анализа с помощью ИИ-сервиса. Два эксперта и четыре стажера независимо друг от друга просматривали по 20 видеороликов каждый (10 — для процесса А и 10 — для процесса Б). Результатами были время подготовки заключения и частота обнаружения эндоскопистами дефектов слизистой оболочки. «Золотым стандартом» были заключения, сделанные двумя независимыми экспертами. В результате среднее время подготовки заключения эндоскопистами было значительно короче по алгоритму Б (эксперт — 3,1 мин.; стажер — 5,2 мин.) по сравнению с алгоритмом А (эксперт — 12,2 мин.; стажер — 20,7 мин.) ($p < 0,001$). При этом частота обнаружения дефектов слизистой оболочки эндоскопистами существенно не снизилась в процессе Б (эксперт — 87%; стажер — 55%) по сравнению с процессом А (эксперт — 84%; стажер — 47%). Таким образом, ИИ-сервисы способны выполнять свою главную функцию — помогать врачу сокращать время на обработку результатов исследований [20]. Ferreira J. с соавт. из Португалии в период с 2017 по 2020 гг. использовали в общей сложности 8085 изображений капсулы «PillCam». В этом датасете было 2855 изображений язв и 1975 изображений эрозий, на остальных изображениях была нормальная слизистая оболочка кишечника. Была создана свёрточная нейронная сеть на основе модели Xception с ее весами, обученными в ImageNet. Общая чувствительность и специфичность модели составили 90,0% и 96,0%, соответственно, точность и достоверность этой модели составили 97,1% и 92,4%, соответственно: в частности, алгоритм выявил язвы с чувствительностью 83% и специфичностью 98%, а эрозии с чувствительностью и специфичностью 91% и 93%, соответственно. Коэффициент AUC для обнаружения язв и эрозий на изображениях РСС составил 1,00 [21].

Группа ученых из Израиля протестировала многослойную нейронную сеть для обнаружения

проходимых стриктур при капсульной эндоскопии. В целом набор данных включал 27892 изображения капсульной эндоскопии: 1942 изображения стриктур, 14266 изображений нормальной слизистой оболочки и 11684 изображения язв, которые были распределены по тяжести. В задаче классификации стриктур ИИ-модель продемонстрировала среднее значение точности проведенных 10-ти кросс-валидаций на уровне 93,5%. Метрики качества в дифференциальной диагностике были очень хорошими: между стриктурами и нормальной слизистой оболочкой (площадь под кривой AUC 0,989), стриктурами и всеми язвами (AUC 0,942), а также между стриктурами и различными степенями язв (для легких, умеренных и тяжелых язв — AUC 0,992, 0,975 и 0,889, соответственно). Такая точность обнаружения язв и стриктур с помощью глубоких нейронных сетей позволяет автоматически интерпретировать результаты, связанные с БК [22]. Barash Y. (2021) из Израиля также исследовали задачу классификации язв на слизистой оболочке тонкой кишки с помощью свёрточной нейронной сети. В эксперименте было использовано 17640 изображений капсульной эндоскопии от 49 пациентов: 7391 изображений с язвами слизистой оболочки и 10 249 изображений нормальной слизистой оболочки. При этом 2598 случайно выбранных изображений с язвенными дефектами были ранжированы (размечены) от 1 до 3 в зависимости от тяжести язвенных дефектов. ИИ-алгоритм был обучен на 1242 размеченных изображениях. Точность классификации алгоритма составила 0,91 (95% ДИ: 0,867–0,954) для язв 1 степени по сравнению с язвами 3 степени, 0,78 (95% ДИ: 0,716–0,844) для язв 2 степени по сравнению с язвой 3 степени и 0,624 (95% ДИ: 0,547–0,701) — для язв 1 степени по сравнению со 2 степенью. Хотя метрики качества работы ИИ-сервиса в данном эксперименте требуют дальнейшего улучшения модели, эксперимент демонстрирует, что ИИ-системы потенциально могут облегчить и улучшить диагностику у пациентов БК тонкой кишки [23].

Однако не только язвенные дефекты могут быть оценены при капсульной эндоскопии. Так, китайские ученые в период с июля 2016 по июль 2018 гг. собрали 113 426 569 изображений от 6970 пациентов с болезнью Крона тонкой кишки в 77 медицинских центрах. На наборе из 158 235 изображений, полученных от 1970 пациентов, свёрточная нейросеть была обучена отличать аномальные изображения от нормальных, кроме того, изображения были классифицированы как «норма», «воспаление», «язва», «полипы», «лимфангиэктазии», «кровотечение», «сосудистые заболевания», «объемные образования», «гиперплазия лимфатических фолликулов», «дивертикул», «паразит» и другие. Модель была дополнительно

валидирована на наборе изображений от 5000 независимых пациентов. Эти же изображения были оценены с помощью обычного анализа 20 врачами. В результате на изображениях из тестового набора после окончательной консенсусной оценки было выявлено 4206 аномалий у 3280 пациентов. ИИ-модель выявила отклонения с чувствительностью 99,88% в анализе для каждого пациента (95% ДИ: 99,67–99,96%) и чувствительностью 99,90% — в анализе для каждого поражения (95% ДИ: 99,74–99,97%). Врачи-эксперты выявили отклонения с чувствительностью 74,57% (95% ДИ: 73,05–76,03%) — при анализе каждого пациента и 76,89% — при анализе каждого поражения (95% ДИ: 75,58–78,15%). Среднее время подготовки заключения на одного пациента составило $96,6 \pm 22,53$ минуты — при обычном считывании и $5,9 \pm 2,23$ минуты — при расшифровке с помощью ИИ ($p < 0,001$) [24].

Группа ученых из Израиля провела исследование по применению ИИ для выявления язв тонкой кишки при капсульной энтероскопии: свёрточная нейронная сеть была обучена классифицировать изображения либо на нормальную слизистую оболочку, либо на язвы слизистой оболочки. Сначала обучили сеть на 5-кратных случайным образом разделенных изображениях (в каждом наборе 80% — обучающий датасет и 20% — тестовый). Затем ученые провели 10 экспериментов, в которых изображения от одной группы пациентов использовались для обучения сети, а изображения от другой группы пациентов использовались для тестирования сети. Итоговый датасет включал 17640 изображений капсульной энтероскопии от 49 пациентов: 7391 изображение с язвами слизистой оболочки и 10249 изображений нормальной слизистой оболочки. ИИ-модель продемонстрировала отличные результаты: AUC — 0,99 и точностью — от 95,4% до 96,7% [25].

Таким образом, применение ИИ-алгоритмов обеспечивает высокую и стабильную диагностическую точность при сокращенном времени считывания; в будущем алгоритмы глубокого обучения могут дополнить и облегчить анализ результатов капсульной энтероскопии. Кроме того, ИИ может быть использован для дифференциальной диагностики. Так, группа европейских ученых разработали модель на основе свёрточных нейронных сетей, позволяющую отличать ВЗК от инфекционного и ишемического колита, используя 1796 эндоскопических изображений, полученных во время 584 колоноскопий у 494 пациентов, а также алгоритм на основе «решающих деревьев» по анализу клинических данных, затем была проведена оценка метрик качества для сочетания этих двух моделей. По результатам исследования

глобальная точность нейросети, решающих деревья и гибридного подхода составила 0,709, 0,792 и 0,766, соответственно. Положительные прогностические значения составили 0,602, 0,702 и 0,657, соответственно. Глобальная точность свёрточной нейросети и врачей-эндоскопистов не различалась (0,721). Метрики качества в данном эксперименте требуют дополнительного изучения и оценки, и, вероятно, увеличения обучающего набора данных [26].

Кроме метода компьютерного зрения, дифференциальная диагностика может проводиться на основе обработки естественного языка. Так, Tong Y. с соавт. (2020) разработали ИИ-алгоритм для дифференциальной диагностики БК, ЯК и туберкулеза кишечника (ТБК) на основе описания эндоскопического исследования. В этом проекте входными данными было описание эндоскопического изображения в виде произвольного текста. Сегментация слов и фильтрация по ключевым словам проводились в качестве предварительной обработки данных, затем построены три классификатора двух классов (ЯК и БК, ЯК и ТБК, БК и ТБК) и классификатор трех классов (ЯК, БК и ТБК). Чувствительность/специфичность для метода машинного обучения «случайный лес (random forest)» в классификаторах ЯК-БК, ЯК-ТБК и БК-ТБК составили 0,89/0,84, 0,83/0,82 и 0,72/0,77, соответственно, в то время как значения свёрточной нейронной сети БК-ТБК составили 0,90/0,77. Точность классификатора трех классов ЯК-БК-ТБК при использовании метода обучения «случайный лес (random forest)» составила 0,97, 0,65 и 0,68, соответственно, а при использовании свёрточной нейронной сети — 0,99, 0,87 и 0,52, соответственно. Таким образом, классификаторы, созданные с помощью метода машинного обучения «случайный лес (random forest)» и свёрточной нейронной сети, показали хорошую производительность при дифференциальной диагностике ЯК с БК и ЯК с ТБК. Для дифференциации БК и ТБК с помощью свёрточной нейросети была достигнута высокая чувствительность, но не специфичность. При этом авторы данного проекта обращают внимание на ряд ограничений в дизайне исследования: во-первых, выборка в данном исследовании не была сбалансированной по нозологиям (5128 пациентов с ЯК, 875 — БК и 396 — ТБК), во-вторых, в исследовании использованы описания эндоскопических исследований, а не изображения [27]. С целью повышения точности диагностики предпочтительно использовать для машинного обучения первичные данные, то есть, в случае эндоскопической диагностики — изображения, а не текстовое описание результатов эндоскопии.

Искусственный интеллект и патоморфологическая диагностика ВЗК

Ряд научных проектов связан с применением ИИ для патоморфологической верификации ВЗК. Так, японские ученые обучили нейронную сеть «Deep neural network for evaluation of UC (DNUC)», используя 40 758 изображений слизистой толстой кишки и 6885 результатов биопсии 2012 пациентов с ЯК, которые проходили колоноскопию в период с 01.2014 г. по 03.2018 г. в одном центре в Японии. В дальнейшем они подтвердили точность алгоритма DNUC в проспективном исследовании 875 пациентов с ЯК, которым была проведена колоноскопия в период с 04.2018 г. по 04.2019 г., с использованием 4187 эндоскопических изображений и 4104 образцов биопсии. Эндоскопическая ремиссия определялась как 0 баллов по эндоскопическому индексу тяжести ЯК; гистологическая ремиссия определялась как оценка Geboes, равная 3 баллам или менее. Согласно результатам исследования, ИИ-система DNUC идентифицировала пациентов с эндоскопической ремиссией с точностью 90,1% (95% ДИ: 89,2–90,9%). Коэффициент внутриклассовой корреляции между DNUC и эндоскопистами для оценки эндоскопического индекса тяжести ЯК составил 0,917 (95% ДИ: 0,911–0,921). DNUC идентифицировал пациентов в гистологической ремиссии с точностью 92,9% (95% ДИ: 92,1–93,7%); коэффициент каппа между DNUC и результатом биопсии составил 0,859 (95% ДИ: 0,841–0,875) [28]. В следующем проекте эта научная группа поставила цель адаптировать предыдущую систему на основе глубоких нейронных сетей (DNUC) к полноценной видеокколоноскопии и оценить ее валидность при выявлении гистологического воспаления слизистой оболочки в режиме реального времени. В период 04.2020–03.2021 гг. в исследование было включено 770 пациентов с длительным анамнезом ЯК (≥ 15 лет). Используя эндоскопию с конфокальной микроскопией, ИИ-модель смогла оценить наличие или отсутствие гистологического воспаления в 729 (81%) из 900 образцов биопсии. Для прогнозирования гистологической ремиссии DNUC обладал чувствительностью 97,9% (95% ДИ: 97,0–98,5%) и специфичностью 94,6% (95% ДИ: 91,1–96,9%). Более того, положительная прогностическая ценность составила 98,6% (95% ДИ: 97,7–99,2%), а отрицательная прогностическая ценность составила 92,1% (95% ДИ: 88,7–94,3%). Коэффициент внутриклассовой корреляции между ИИ-моделью и экспертами для оценки результатов эндоскопии составил 0,927 (95% ДИ: 0,915–0,938) [29].

В другом научном проекте международная группа ученых провела когортное исследование, в котором алгоритм глубокого обучения сначала был обучен

определять количество эозинофилов в биоптатах толстой кишки, затем результаты работы алгоритма сравнивали с результатами врачей-патоморфологов. ИИ-алгоритм был применен к биопсийному материалу сигмовидной кишки из когорты 88 пациентов с ЯК с гистологически активным заболеванием. По результатам исследования, алгоритм на основе многослойной свёрточной нейронной сети для подсчета количества эозинофилов продемонстрировал почти идеальное соответствие с результатами подсчета эозинофилов вручную, определенным группой из четырех врачей-патоморфологов (коэффициенты межклассовой корреляции 0,805–0,917) [30].

Искусственный интеллект и лучевая диагностика ВЗК

Результаты МР-энтерографии и КТ-энтерографии являются важным дополнением к эндоскопии для БК, степени осложнений и активности заболевания: утолщение стенки кишки, сужение просвета, расширение просвета кишки и контрастное усиление, а также качественные характеристики, включая наличие или отсутствие расслоения стенок, брыжеечного жирового наслоения, лимфаденопатии и гиперваскуляризации. И для этих методов также разрабатывают ИИ-помощников [31]. Так, научная группа из США провела ретроспективное исследование пациентов с БК тонкой кишки, проходивших КТ-энтерографию в период 2011–2017 гг. КТ-энтерографические исследования были проанализированы двумя опытными рентгенологами и отдельно подвергнуты автоматизированному компьютерному анализу изображений с использованием программы на основе ИИ. Измерения включали максимальную толщину стенки кишки (BWT-max), максимальное расширение кишки (DIL-max), минимальный диаметр просвета (LUM-min) и наличие стриктуры. По результатам исследования, в 138 исследованиях корреляция между рентгенологами и измерениями с применением ИИ была аналогичной для следующих показателей: максимальной толщины стенки кишки BWT-max ($r = 0,724, 0,702$), максимального расширения кишки DIL-max ($r = 0,812, 0,748$) и минимального диаметра просвета LUM-min ($r = 0,428, 0,381$), соответственно. Средняя абсолютная разница в измерениях между ИИ и рентгенологами не отличалась от средней разницы между двумя рентгенологами для максимальной толщины стенки кишки BWT-max (1,26 мм против 1,12 мм, $p = 0,857$), максимального расширения просвета кишки DIL-max (2,78 мм против 2,67 мм, $p = 0,557$) и минимального диаметра просвета LUM-min (0,54 мм против 0,41 мм, $p = 0,596$). Наконец, результаты анализа изображений на предмет выявления стриктур

врачами-рентгенологами с использованием предварительного анализа ИИ-сервисом имели точность 87,6% [32].

В другом проекте Li X. с соавт. (2021) обучили ИИ-модель выявлять признаки фиброза кишечной стенки на основе КТ-энтерографии: в обучающей группе в венозной фазе были извлечены 1454 рентгенологических признака, и на их основе был разработан автоматизированный диагностический алгоритм. Алгоритм был валидирован на независимом внешнем наборе данных, набранном из трех медицинских организаций. Диагностические показатели алгоритма на основе ИИ сравнивали с интерпретацией двух врачей-рентгенологов. На тестовом наборе данных алгоритм на основе ИИ продемонстрировал значимую эффективность во всех трех медицинских организациях с AUC 0,816 (95% ДИ: 0,706–0,926), 0,724 (95% ДИ: 0,526–0,923) и 0,750 (95% ДИ: 0,560–0,940). Более того, алгоритм на основе ИИ был более точным, чем интерпретация рентгенолога (рентгенолог 1 — AUC = 0,554; рентгенолог 2 — AUC = 0,598; оба $p < 0,001$) на тестовом наборе данных [33].

Искусственный интеллект при проведении эндоскопической диагностики в России

В России также ведутся разработки ИИ-помощников для эндоскопической диагностики. В Северо-Западном Государственном Медицинском Университете им И.И. Мечникова Минздрава России совместно с Санкт-Петербургским государственным электротехническим университетом «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) была создана модель машинного обучения, основанная на двух свёрточных нейронных сетях для оценки морфологической картины слизистой оболочки толстой кишки. Для исследования были отобраны 170 пациентов с ВЗК, от которых было получено 1133 оцифрованных изображения биопсии слизистой оболочки из различных отделов толстой кишки: из них 288 — при БК, 512 — при ЯК, в 333 случаях — неизменная слизистая оболочка. После предобработки суммарный массив изображений представлял собой 22 760 изображений: из них 6067 — морфологически неизменная слизистая оболочка, 5851 — БК, 10842 — ЯК. Массив изображений был разделен на обучающую, тестовую и валидационную выборку в пропорции 80%:10%:10%. По результатам научного проекта полученная модель машинного обучения была способна различать норму и патологию на изображениях биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, а также распознавать ЯК с чувствительностью 89% и специфичностью 95%, и БК — 92% и 84%, соответственно [34,35].

Группа ученых из ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России опубликовала

результаты проекта по применению методов машинного обучения в дифференциальной диагностике новообразований слизистой толстой кишки: было отобрано 1070 видеозаписей исследований с новообразованиями 5 типов — гиперпластический полип, зубчатое образование, аденома с низкой степенью дисплазии, аденома с высокой степенью дисплазии, инвазивный рак. Затем врачами было размечено 9838 информативных кадров, включая 6543 с новообразованиями, полученный датасет использован для обучения нейросетевого алгоритма YOLOv5. По результатам проекта обученный алгоритм позволил определять новообразования с точностью 83,2% и чувствительностью 77,2% на тестовой выборке собранного датасета [36].

Искусственный интеллект в диагностике колоректального рака

Известно, что эффективный скрининг колоректального рака (КРР) является приоритетной задачей системы здравоохранения любого региона мира в связи с повсеместно стабильными высокими показателями распространенности, заболеваемости и смертности [37]. В настоящее время имеется достаточно данных, указывающих на то, что ВЗК повышают риск КРР, что указывает на необходимость и возможность применения ИИ для пациентов данной категории не только в распознавании дефектов слизистой оболочки, но и в ранней диагностике КРР. Так, японская компания Olympus разработала систему на основе ИИ под названием EndoBRAIN-EYE для раннего выявления колоректальных новообразований, а также инструмент автоматизированного типирования новообразований под названием EndoBRAIN, который обеспечивает более точную оценку типа новообразования. Алгоритм глубокого обучения был обучен на 3,95 млн. изображений, полученных из эндоскопических видеозаписей. В результате клинических испытаний он смог точно обнаруживать новообразования и очаги дисплазии слизистой оболочки с чувствительностью 95% и специфичностью 89% [38,39]. Однако необходимо учесть, что модели на основе ИИ, обученные распознавать полипы и ранние формы рака кишки на изображениях полипов на неизменной слизистой, не будут также точно выявлять полипы на воспаленной слизистой оболочке, и, соответственно, могут применяться только для пациентов с ВЗК в состоянии эндоскопической ремиссии.

Применение искусственного интеллекта для анализа электронных медицинских карт

Применение ИИ для анализа электронных медицинских карт позволяет сократить время врача, затрачиваемое на анализ истории болезни, помогает врачу выявить главное из нее, а также ИИ способен

на основе больших массивов данных прогнозировать течение заболевания, риски осложнений и эффект от лечения. Так, в одном проекте группа ученых разработала алгоритм на основе машинного обучения для прогнозирования стойкой ремиссии ВЗК у пациента на базисной терапии тиапуринами. В дальнейшем в течение одного года у пациентов оценивали частоту клинических событий: назначения глюкокортикостероидов (ГКС), факт госпитализаций и хирургического лечения. По результатам исследования, среднее количество клинических событий в год у пациентов с устойчивой ремиссией, предсказанной ИИ-алгоритмом, составило 1,08 против 3,95 у тех, у кого не было устойчивой ремиссии [$p < 1 \times 10^{-5}$]; при прогнозируемой алгоритмом ремиссии наблюдалось снижение индивидуальных конечных точек назначений ГКС в год [$-1,63, p < 1 \times 10^{-5}$], госпитализаций в год [$-1,05, p < 1 \times 10^{-5}$] и операций в год [$-0,19, p = 0,065$] [40]. Интересными являются опубликованные результаты научного проекта, цель которого была создать модель на основе «случайного леса (random forest)» для прогнозирования ответа на терапию ведолизумабом с использованием исходных данных о пациенте и клиничко-лабораторных данных через 6 недель терапии. По результатам исследования, пациенты, которым ИИ-модель прогнозировала отсутствие клиничко-эндоскопической ремиссии без применения ГКС на 52 неделе, достигали этой конечной точки в 35,8% случаев, тогда как пациентам, которым модель прогнозировала неудачу, удавалось добиться успеха только в 6,7% случаев. При этом более значимыми для предсказания оказались клиничко-лабораторные данные на 6 неделе лечения, чем исходные данные: площадь под кривой AUROC по исходным данным составила всего 0,65 (95% ДИ: 0,53–0,77), а по данным на шестой неделе терапии — 0,75 (95% ДИ: 0,64–0,86) [41,56].

В другом проекте группа китайских ученых создала прогностическую модель на основе машинного обучения для предсказания эффективности терапии инфликсимабом: в обсервационное исследование ретроспективно были включены пациенты с диагнозом БК, получавшие лечение инфликсимабом. По результатам исследования, было выявлено в общей сложности 174 пациента с частотой ответа 29,3%; AUROC для модели, основанной на методе «случайный лес (random forest)», составила 0,90 (95% ДИ: 0,82–0,98) по сравнению с моделью логистической регрессии с AUC 0,68 (95% ДИ: 0,52–0,85). Результаты проекта продемонстрировали сильную корреляцию между ответом на инфликсимаб с уровнями комплемента С3, липопротеинов высокой плотности, сывороточного альбумина, показателями контроля нутритивного статуса (CONUT) и соотношением площади

висцерального жира к площади подкожного жира [42].

Представлены результаты проекта группы ученых из США, в котором была создана модель машинного обучения, которая достаточно точно прогнозировала обострение ВЗК. В качестве суррогата обострения ВЗК было использовано достижение одной из клинических точек: применения ГКС и госпитализация. Оцениваемые предикторы включали возраст, пол, расу, использование иммунодепрессантов (и/или анти-ФНО препаратов), лабораторные данные и количество предыдущих госпитализаций, связанных с ВЗК, и курсов ГКС. Датасет состоял из 20 368 пациентов с ВЗК и 351 112 посещений: большинство пациентов имели ЯК (52,8%) и были мужчинами (93,3%) и европеоидами (70,9%), медиана времени наблюдения составила 67,48 месяца (IQR, 40,15–89,15 месяцев). Было разработано три модели для прогнозирования госпитализации и применения стероидов: (1) модель логистической регрессии (LR) с использованием исходных данных, (2) модель на основе «случайного леса (RF)» с использованием сводных переменных (среднее и максимальное значение лабораторных показателей, и другие) и (3) модель на основе «случайного леса (RF)» с использованием переменных на основе динамики лабораторных показателей, включая количество предыдущих госпитализаций и назначений кортикостероидов. Лонгитюдные модели на основе «случайного леса» предсказали первичный исход с чувствительностью 74–80% и специфичностью 80–82%, в то время как базовая модель логистической регрессии имела чувствительность и специфичность только 64%. Значение AUC для первичной RF-лонгитюдной модели составило 0,85 (95% ДИ: 0,84–0,85), а значение AUC для RF-лонгитюдной модели с использованием предыдущей госпитализации или применения стероидов в качестве предикторов составило 0,87 (95% ДИ: 0,87–0,88). Для базовой регрессионной модели AUC составил 0,68 (95% ДИ: 0,67–0,68) [43]. Метрики качества в этом проекте требуют дальнейшей работы над математической моделью. Также ограничениями данного проекта являются неравномерное распределение набора данных по полу, расе, что, в свою очередь, ухудшит точность модели при тестировании на независимом наборе данных.

Stidham R. с соавт. (2020) создали ИИ-модель для выявления внекишечных проявлений ВЗК в электронных медицинских картах, где был использован набор данных более чем из 1800 клинических записей. ИИ-сервис на основе технологии обработки естественного языка (natural language processing — NLP) смог не только обнаружить упоминание распространенных внекишечных проявлений в электронных медицинских картах, но также смог определить степень их

активности с общей чувствительностью и специфичностью 92,9% и 81,8%, соответственно [44].

Reddy B.K. с соавт. (2018) опубликовали результаты небольшого пилотного исследования (82 пациента) по построению математической модели для прогнозирования течения БК по электронной медицинской карте пациента: было построено три модели машинного обучения: традиционная логистическая регрессия, регрессия с регуляризацией и модель на основе градиентного бустинга. Наилучшие результаты в предсказании тяжести течения заболевания показала модель на основе градиентного бустинга (средняя по проведенным десяти кросс-валидациям $AUC = 0,928$) [45].

В более крупном научном проекте Zand A. с соавт. (2022) исследовали данные реальной клинической практики для прогнозирования течения ВЗК. Были выбраны четыре клинические точки: госпитализация пациента с ВЗК, оперативное вмешательство по поводу ВЗК, потребность в назначении системных ГКС, начало генно-инженерной биологической терапии. Обучающая выборка составила 72 178 и валидирующая выборка — 69 165 пациентов. В общей сложности 4,1% пациентов из группы проверки были госпитализированы, 2,9% потребовались операции, связанные с ВЗК, 17% принимали ГКС длительного действия и у 13% пациентов была инициирована биологическая терапия. Авторы обучили пять моделей (две на основе регрессии, машины опорных векторов, метод «случайного леса» и нейронную сеть) на обучающей выборке пациентов и протестировали их на валидационной выборке. Для прогнозирования госпитализаций модель на основе «случайного леса (random forest)» оказалась наиболее оптимальной с $AUC = 0,73$ (66% — чувствительность, 67% — специфичность). Для прогнозирования начала применения биологических препаратов регрессия LASSO показала наилучшие результаты с $AUC = 0,94$ (чувствительность — 83%, специфичность — 96%), близко к ней модель на основе «случайного леса (random forest)» с $AUC = 0,92$ (чувствительность — 82%, специфичность — 92%). Аналогичным образом, модель на основе «случайного леса» показала наилучшие результаты для прогнозирования длительного применения стероидов с $AUC = 0,81$ (чувствительность — 48%, специфичность — 86%). Для прогнозирования оперативных вмешательств, связанных с ВЗК, регрессия LASSO и модель на основе «случайного леса (random forest)» имели самые высокие значения $AUC = 0,71$ [46].

Проблемы и трудности при применении искусственного интеллекта у пациентов с ВЗК

На основе приведенного обзора научных проектов можно сделать вывод о высоком уровне научного

интереса к применению ИИ в анализе медицинских изображений и медицинских карт пациентов с ВЗК. Однако разработка и валидация сервисов на основе ИИ в медицине сопряжены с потребностью в большом объеме качественных цифровых медицинских данных для обучения математических моделей. На этом этапе разработчики сталкиваются с наибольшими сложностями. В идеале для обучения ИИ необходимо использовать данные реальной клинической практики, так как эти данные наиболее близки к тем условиям, в которых в дальнейшем будет работать модель ИИ. Согласно ГОСТ Р 59921.3-2021 «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине, ч. 3», данные реальной клинической практики (real-world data, RWD) представляют собой информацию о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, полученной из различных источников вне рамок предрегистрационных клинических исследований. В настоящее время данные реальной клинической практики представляются более ценными, чем данные рандомизированных клинических исследований, за счет отсутствия критериев включения и исключения [47]. Данные реальной клинической практики хранятся в виде структурированных и неструктурированных медицинских документов в ЭМК, в виде результатов лабораторной службы, в виде DICOM файлов, полученных при лучевой и эндоскопической диагностике. Таким образом, качество данных реальной клинической практики является основополагающим фактором в развитии качественных систем на основе ИИ. Для достижения высокого качества обучающих данных должны применяться единые стандарты для сбора и хранения медицинских данных.

С целью стандартизации медицинских данных по ВЗК Европейская организация по болезни Крона и язвенному колиту (ECCO) разработала базовый набор медицинских данных, которые могут применяться для реальных исследований у взрослых пациентов с ВЗК. Международная группа экспертов, включающая гастроэнтерологов, радиологов, хирургов, диетологов, эпидемиологов, медсестер, патоморфологов и пациентов (в общей сложности 26 участников дискуссии из 13 стран) участвовала в модифицированном консенсусном процессе, в результате которого было проведено консенсусное совещание для утверждения окончательного базового набора результатов. Всего в опрос первого раунда был включен 271 пункт (130 результатов, 141 показатель результативности) в 9 областях исследования. Участники дискуссии согласились, что в реальных исследованиях активности заболевания следует сообщать о клинических, эндоскопических исследованиях и активности биомаркеров заболевания, следует применять не глобальную оценку врача, а клинический индекс для конкретного

заболевания (индекс Харви-Брэдшоу, шкала Мейо, индекс активности ЯК). При ЯК применим либо эндоскопический индекс тяжести ЯК, либо эндоскопическую часть шкалы Мейо, но единого мнения по эндоскопическому индексу для БК не было, как не было единого мнения и по использованию критерия «наличие язв». Был достигнут консенсус в отношении использования фекального кальпротектина и С-реактивного белка. Не было достигнуто консенсуса в выборе оптимального индекса гистологической активности в реальных исследованиях [48].

Кроме того, медицинские данные для обучения моделей ИИ должны быть разнообразными, в идеале многоцентровыми, так как в машинном обучении существуют проблемы предвзятости ИИ и чрезмерной адаптации ИИ к наборам данных, когда алгоритм находит закономерности, которые не имеют отношения к целям исследования [49,50]. В вопросе получения многоцентровых данных для обучения ИИ важно помнить о крайне высоких требованиях к защите медицинских данных: медицинские данные для обучения ИИ должны быть обезличены в цифровом контуре той медицинской организации, которая собрала эти данные, при этом всегда существует риск повторной идентификации ранее анонимизированных пациентов.

С целью сохранения конфиденциальности и защиты медицинских данных в настоящее время всё большую распространённость получают методы федеративного обучения: эти методы позволяют проводить обучение моделей на основе данных разных медицинских организаций, при этом каждая медицинская организация сама хранит и защищает свои медицинские данные. Другим вариантом хранения данных для обучения ИИ являются национальные биобанки и регистры, в которых большие массивы данных хранятся на единой платформе в обезличенном виде и используются разработчиками, допущенными к данным в установленном порядке. Один из примеров Британский Биобанк. Это крупное проспективное исследование с участием более 500 000 участников в возрасте 40–69 лет, проводимое в период 2006–2010 гг., целью которого было объединить обширные и точные данные о здоровье населения с последующим комплексным наблюдением и характеристикой множества различных факторов, а также способствовать развитию инновационной науки путем максимального расширения доступа к данным о здоровье населения [51].

В России также ведется работа по созданию открытых массивов качественных обезличенных медицинских данных, доступных исследователям и разработчикам систем ИИ. В соответствии со Стратегией развития ИИ в Российской Федерации, к 2024 году российскими организациями должны быть доступны наборы данных,

которые соответствуют методологиям их сбора и разметки и хранятся на общедоступных платформах, а к 2030 году объем опубликованных на общедоступных платформах наборов данных должен быть достаточным для решения всех актуальных задач в области ИИ, в том числе за счет публикации медицинских и промышленных данных. Согласно Постановлению Правительства РФ № 140 от 09.02.2022 г., формирование баз обезличенной информации по отдельным нозологиям и профилям оказания медицинской помощи, а также хранение наборов обезличенных медицинских данных для их использования в целях создания алгоритмов и методов машинного обучения для формирования систем поддержки принятия врачебных решений, создания и применения технологических решений на основе ИИ обеспечивается, в том числе, федеральной интегрированной электронной медицинской картой, являющейся подсистемой Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) [52]. Кроме того, в 2023 г. Минздравом России была запущена платформа «Искусственный интеллект в здравоохранении» (Платформа ИИ Минздрав). Это проект, объединяющий медицинское сообщество и разработчиков решений в области искусственного интеллекта для создания востребованных продуктов на основе машинного обучения для врачей и пациентов [53]. Колоссальные усилия Минздрава России в области медицинского ИИ в настоящее время сосредоточены на применении ИИ для достижения целей национального проекта «Здравоохранение» (снижения смертности от онкологических заболеваний и болезней системы кровообращения), при этом одна из задач на платформе ИИ Минздрава России — создание датасета для разработки ИИ-решений, определяющих по результатам колоноскопии вероятность присутствия новообразования, а также его характеристику.

Перспективы применения искусственного интеллекта у пациентов с ВЗК

Технологии ИИ особенно хорошо подходят для помощи врачам в диагностике и лечении ВЗК, поскольку эти заболевания требуют синтеза больших разнородных данных, таких как результаты клинического, эндоскопического, рентгенологического и патоморфологического обследования. Данные разных методов диагностики могут быть использованы для создания в будущем математических моделей, которые будут связывать различные типы данных, позволяя интегрировать несколько диагностических методов в единую модель для оценки заболевания и прогноза [54]. Кроме того, использование ИИ может значительно облегчить рабочий процесс в клинике за счет сокращения времени, затрачиваемого на интерпретацию

разнородных данных, позволяя врачам тратить больше времени на личное взаимодействие с пациентами. По мере накопления структурированных медицинских данных будут сформированы цифровые профили пациентов, которые позволят ученым разрабатывать персонализированные клинические подходы на основе концепции цифровых двойников пациентов. Будущее лечения ВЗК — за точной медициной с акцентом на интерпретацию разнообразных «омиксных» данных с помощью ИИ для прогнозирования заболеваемости и изменения течения заболевания [55]. Следует упомянуть, что программные продукты с ИИ, которые разработаны для оказания медицинской помощи и обрабатывают медицинские данные таким образом, что результат их работы может повлиять на принятие врачом клинического решения, подлежат обязательной регистрации в качестве медицинского изделия в Росздравнадзоре. До регистрации в Росздравнадзоре программные продукты с ИИ могут применяться только в исследовательских целях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение методов машинного обучения для обработки больших объемов медицинских данных различных форматов — изображений, текстов, электронных медицинских карт — является перспективным и вызывает большой научный интерес клиницистов и ученых всего мира. С цифровой трансформацией здравоохранения связывают значительную экономию расходов на здравоохранение в условиях прогрессирующего старения населения и внедрения в практическое здравоохранение дорогостоящих методов диагностики и лечения. Кроме того, внедрение методов ИИ в диагностические и прогностические алгоритмы может способствовать повышению качества

оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК, раннему выявлению, профилактике осложнений и инвалидизации населения, которое в большинстве случаев ВЗК представлено группой трудоспособного возраста.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Бакулин И.Г., Филь Т.С.

Сбор и обработка материалов: Филь Т.С.

Написание текста: Филь Т.С.

Редактирование: Бакулин И.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Igor G. Bakulin, Tatiana S. Fil'

Collection and processing of the material: Tatiana S. Fil'

Writing of the text: Tatiana S. Fil'

Editing: Igor G. Bakulin

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им С.М. Рысса, eLibrary SPIN: 5283-2032; ORCID 0000-0002-6151-2021

Филь Татьяна Сергеевна — к.м.н., ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России, заведующий отделением гастроэнтерологии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им С.М. Рысса, eLibrary SPIN: 8040-8116; ORCID 0000-0002-2859-4942

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Igor G. Bakulin — 0000-0002-6151-2021

Tatiana S. Fil' — 0000-0002-2859-4942

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и соавт. Клинические рекомендации. 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. *Koloproktologiya*. 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. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49) / Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologiya*. 2023;22(3):10–49. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49)
3. 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/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
4. Еpub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):e56. PMID: 29050646.
4. Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., и соавт. Опыт внедрения Федерального Регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017; S5: 56–59. / Bakulin I.G., Zhigalova T.N., Lataria E.L., et al. Experience in implementing the Federal Register of Patients with Inflammatory Bowel Diseases in St. Petersburg. *Pharmateka*. 2017; S5: 56–59. (in Russ.).
5. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., и соавт. 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. *Koloproktologiya*. 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)

6. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):144–164. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy113](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113) PMID: 30137275
7. Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Скалинская М.И. Дифференциальная диагностика и прогнозирование течения воспалительных заболеваний кишечника: современные подходы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(3):19–30. doi: [10.17816/mechnikov77646](https://doi.org/10.17816/mechnikov77646) / Bakulin I.G., Rasmagina I.A., Skalinskaya M.I. Diagnosis and prognosis of inflammatory bowel diseases: modern view. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):19–30. (in Russ.). doi: [10.17816/mechnikov77646](https://doi.org/10.17816/mechnikov77646)
8. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В., и соавт. Воспалительные заболевания кишечника: Карманные рекомендации для врачей по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Москва — Санкт-Петербург: Группа Ремедиум. 2018; 80 с. ISBN 978-5-906499-38-7 / Bakulin I.G., Avalueva E.B., Skazyvaeva E.V., et al. Inflammatory bowel diseases: Pocket recommendations for doctors on the management of patients with inflammatory bowel diseases. Moscow — St. Petersburg: Remedium Group. 2018; 80 p. ISBN 978-5-906499-38-7 (in Russ.).
9. Маев И.В., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., и соавт. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1064–1074. doi: [10.26442/00403660.2023.12.202507](https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202507) / Maev I.V., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., et al. Inflammatory bowel diseases: Transformation for representations. A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(12):1064–1074. (in Russ.). doi: [10.26442/00403660.2023.12.202507](https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202507)
10. Da Rio L, Spadaccini M, Parigi TL, et al. Artificial intelligence and inflammatory bowel disease: Where are we going? *World J Gastroenterol*. 2023 Jan 21;29(3):508–520. doi: [10.3748/wjg.v29.i3.508](https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i3.508) PMID: 36688019; PMCID: PMC9850939.
11. Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, et al. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):76–94.e2. doi: [10.1053/j.gastro.2019.08.058](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.058) Epub 2019 Oct 5. PMID: 31593701.
12. Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, et al. Novel computer-assisted diagnosis system for endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2019 Feb;89(2):416–421.e1. doi: [10.1016/j.gie.2018.10.020](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.020) Epub 2018 Oct 24. PMID: 30367878.
13. Stidham RW, Liu W, Bishu S, et al. Performance of a Deep Learning Model vs Human Reviewers in Grading Endoscopic Disease Severity of Patients With Ulcerative Colitis. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e193963. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2019.3963](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3963) Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1920585. PMID: 31099869; PMCID: PMC6537821
14. Lo B, Liu Z, Bendtsen F, et al. High Accuracy in Classifying Endoscopic Severity in Ulcerative Colitis Using Convolutional Neural Network. *Am J Gastroenterol*. 2022 Oct 1;117(10):1648–1654. doi: [10.14309/ajg.0000000000001904](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001904) Epub 2022 Jul 15. PMID: 35849628.
15. Byrne M, East J, Iacucci M, et al. DOP13 Artificial Intelligence (AI) in endoscopy-Deep learning for detection and scoring of Ulcerative Colitis (UC) disease activity under multiple scoring systems. *J Crohns Colitis*. 2021;15:S051–2. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab073.052](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab073.052)
16. Yao H, Najarian K, Gryak J, et al. Fully automated endoscopic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2021 Mar;93(3):728–736.e1. doi: [10.1016/j.gie.2020.08.011](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.08.011) Epub 2020 Aug 15. PMID: 32810479
17. Gottlieb K, Requa J, Karnes W, et al. Central Reading of Ulcerative Colitis Clinical Trial Videos Using Neural Networks. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):710–719.e2. doi: [10.1053/j.gastro.2020.10.024](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.024) Epub 2020 Oct 21. PMID: 33098883.
18. Bossuyt P, Nakase H, Vermeire S, et al. Automatic, computer-aided determination of endoscopic and histological inflammation in patients with mild to moderate ulcerative colitis based on red density. *Gut*. 2020 Oct;69(10):1778–1786. doi: [10.1136/gutjnl-2019-320056](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320056) Epub 2020 Jan 8. PMID: 31915237.
19. Aoki T, Yamada A, Aoyama K, et al. Automatic detection of erosions and ulcerations in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc*. 2019 Feb;89(2):357–363.e2. doi: [10.1016/j.gie.2018.10.027](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.027) Epub 2018 Oct 25. PMID: 30670179
20. Aoki T, Yamada A, Aoyama K, et al. Clinical usefulness of a deep learning-based system as the first screening on small-bowel capsule endoscopy reading. *Dig Endosc*. 2020 May;32(4):585–591. doi: [10.1111/den.13517](https://doi.org/10.1111/den.13517) Epub 2019 Oct 2. PMID: 31441972.
21. Ferreira JPS, de Mascarenhas Saraiva MJDQEC, Afonso JPL, et al. Identification of Ulcers and Erosions by the Novel Pillcam™ Crohn's Capsule Using a Convolutional Neural Network: A Multicentre Pilot Study. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):169–172. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab117](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab117) PMID: 34228113.
22. Klang E, Grinman A, Soffer S, et al. Automated Detection of Crohn's Disease Intestinal Strictures on Capsule Endoscopy Images Using Deep Neural Networks. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4;15(5):749–756. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa234](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa234) PMID: 33216853
23. Barash Y, Azaria L, Soffer S, et al. Ulcer severity grading in video capsule images of patients with Crohn's disease: an ordinal neural network solution. *Gastrointest Endosc*. 2021 Jan;93(1):187–192. doi: [10.1016/j.gie.2020.05.066](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.05.066) Epub 2020 Jun 12. PMID: 32535191.
24. Ding Z, Shi H, Zhang H, et al. Gastroenterologist-Level Identification of Small-Bowel Diseases and Normal Variants by Capsule Endoscopy Using a Deep-Learning Model. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):1044–1054.e5. doi: [10.1053/j.gastro.2019.06.025](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.025) Epub 2019 Jun 25. PMID: 31251929
25. Klang E, Barash Y, Margalit RY, et al. Deep learning algorithms for automated detection of Crohn's disease ulcers by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2020 Mar;91(3):606–613.e2. doi: [10.1016/j.gie.2019.11.012](https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.11.012) Epub 2019 Nov 16. PMID: 31743689
26. Guimarães P, Finkler H, Reichert MC, et al. Artificial-intelligence-based decision support tools for the differential diagnosis of colitis. *Eur J Clin Invest*. 2023 Jun;53(6):e13960. doi: [10.1111/eci.13960](https://doi.org/10.1111/eci.13960) Epub 2023 Feb 12. PMID: 36721878
27. Tong Y, Lu K, Yang Y, et al. Can natural language processing help differentiate inflammatory intestinal diseases in China? Models applying random forest and convolutional neural network approaches. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020 Sep 29;20(1):248. doi: [10.1186/s12911-020-01277-w](https://doi.org/10.1186/s12911-020-01277-w) PMID: 32993636; PMCID: PMC7526202
28. Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, et al. Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2150–2157. doi: [10.1053/j.gastro.2020.02.012](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.012) Epub 2020 Feb 12. PMID: 32060000.
29. Takenaka K, Fujii T, Kawamoto A, et al. Deep neural network for video colonoscopy of ulcerative colitis: a cross-sectional study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;7(3):230–237. doi: [10.1016/S2468-1253\(21\)00372-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00372-1) Epub 2021 Nov 29. PMID: 34856196.
30. Vande Casteele N, Leighton JA, Pasha SF, et al. Utilizing Deep Learning to Analyze Whole Slide Images of Colonic Biopsies for Associations Between Eosinophil Density and Clinicopathologic Features in Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Mar 30;28(4):539–546. doi: [10.1093/ibd/izab122](https://doi.org/10.1093/ibd/izab122) PMID: 34106256.
31. Stidham RW, Takenaka K. Artificial Intelligence for Disease Assessment in Inflammatory Bowel Disease: How Will it Change Our Practice? *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(5):1493–1506. doi: [10.1053/j.gastro.2021.12.238](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.238) Epub 2022 Jan 4. PMID:

34995537; PMID: PMC8997186.

32. Stidham RW, Enchalalody B, Waljee AK, et al. Assessing Small Bowel Stricture and Morphology in Crohn's Disease Using Semi-automated Image Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Apr 11;26(5):734–742. doi: [10.1093/ibd/izx196](https://doi.org/10.1093/ibd/izx196) PMID: 31504540; PMID: PMC7150581
33. Li X, Liang D, Meng J, et al. Development and Validation of a Novel Computed-Tomography Enterography Radiomic Approach for Characterization of Intestinal Fibrosis in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2021 Jun;160(7):2303–2316.e11. doi: [10.1053/j.gastro.2021.02.027](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.027) Epub 2021 Feb 17. PMID: 33609503; PMID: PMC8903088.
34. Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Скалинская М.И., и соавт. Применение искусственного интеллекта для анализа эндоскопических изображений при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапия.* 2022;8(7):7–14. doi: [10.18565/therapy.2022.7.7-14](https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.7-14) / Bakulin I.G., Rasmagina I.A., Skalinskaya M.I., et al. Application of artificial intelligence for endoscopic image analysis in inflammatory bowel diseases. *Therapy.* 2022;8(7):7–14. (in Russ.). doi: [10.18565/therapy.2022.7.7-14](https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.7-14)
35. Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Деев Р.В., и соавт. Анализ гистологических изображений биоптатов слизистой толстой кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника при помощи искусственной нейронной сети. *Медицинский вестник МВД.* 2023;124(3):21–24. doi: [10.52341/20738080_2023_124_3_21](https://doi.org/10.52341/20738080_2023_124_3_21) / Bakulin I.G., Rasmagina I.A., Deev R.V., et al. Analysis of histological images of biopsy samples of the colon mucosa in patients with inflammatory bowel diseases using an artificial neural network. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs.* 2023;124(3):21–24. (in Russ.). doi: [10.52341/20738080_2023_124_3_21](https://doi.org/10.52341/20738080_2023_124_3_21)
36. Мтврлашвили Д.А., Шахматов Д.Г., Ликотов А.А., и соавт. Алгоритм на основе искусственного интеллекта для системы поддержки принятия врачебного решения при колоноскопии. *Колопроктология.* 2023;22(2):92–102. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-2-92-102](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-92-102) / Mtvralashvili D.A., Shakhmatov D.G., Likotov A.A., et al. AI-based algorithm for clinical decision support system in colonoscopy. *Koloproktologia.* 2023;22(2):92–102. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-2-92-102](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-92-102)
37. Бакулин И.Г., Жарков А.В., Журавлева М.С., и соавт. Скрининг колоректального рака: состояние проблемы и перспективы. *Профилактическая медицина.* 2023;26(12):12–18. doi: [10.17116/profmed20232612112](https://doi.org/10.17116/profmed20232612112) / Bakulin I.G., Zharkov A.V., Zhuravleva M.S., et al. Colorectal cancer screening: current status and future prospects. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2023;26(12):12–18. (in Russ.). doi: [10.17116/profmed20232612112](https://doi.org/10.17116/profmed20232612112)
38. Fukunaga S, Kusaba Y, Ohuchi A, et al. Is artificial intelligence a superior diagnostician in ulcerative colitis? *Endoscopy.* 2021 Feb;53(2):E75–E76. doi: [10.1055/a-1195-1986](https://doi.org/10.1055/a-1195-1986) Epub 2020 Jun 26. PMID: 32590852.
39. Maeda Y, Kudo SE, Ogata N, et al. Can artificial intelligence help to detect dysplasia in patients with ulcerative colitis? *Endoscopy.* 2021 Jul;53(7):E273–E274. doi: [10.1055/a-1261-2944](https://doi.org/10.1055/a-1261-2944) Epub 2020 Oct 1. PMID: 33003217.
40. Waljee AK, Sauder K, Patel A, et al. Machine Learning Algorithms for Objective Remission and Clinical Outcomes with Thiopurines. *J Crohns Colitis.* 2017 Jul 1;11(7):801–810. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx014](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx014) PMID: 28333183; PMID: PMC5881698
41. Waljee AK, Liu B, Sauder K, et al. Predicting Corticosteroid-Free Biologic Remission with Vedolizumab in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 May 18;24(6):1185–1192. doi: [10.1093/ibd/izy031](https://doi.org/10.1093/ibd/izy031) PMID: 29668915; PMID: PMC6231370.
42. Li Y, Pan J, Zhou N, et al. A random forest model predicts responses to infliximab in Crohn's disease based on clinical and serological parameters. *Scand J Gastroenterol.* 2021 Sep;56(9):1030–1039. doi: [10.1080/00365521.2021.1939411](https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1939411) Epub 2021 Jul 24. PMID: 34304688.
43. Waljee AK, Lipson R, Wiitala WL, et al. Predicting Hospitalization and Outpatient Corticosteroid Use in Inflammatory Bowel Disease Patients Using Machine Learning. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Dec 19;24(1):45–53. doi: [10.1093/ibd/izx007](https://doi.org/10.1093/ibd/izx007) PMID: 29272474; PMID: PMC5931801.
44. Stidham R, et al. Su1920 detection and characterization of extra-intestinal manifestations of ibd in clinical office notes using natural language processing. *Gastroenterology.* 2020;158(6):S–702.
45. Reddy BK, Delen D, Agrawal RK. Predicting and explaining inflammation in Crohn's disease patients using predictive analytics methods and electronic medical record data. *Health Informatics J.* 2019 Dec;25(4):1201–1218. doi: [10.1177/1460458217751015](https://doi.org/10.1177/1460458217751015) Epub 2018 Jan 10. PMID: 29320910.
46. Zand A, Stokes Z, Sharma A, et al. Artificial Intelligence for Inflammatory Bowel Diseases (IBD); Accurately Predicting Adverse Outcomes Using Machine Learning. *Dig Dis Sci.* 2022 Oct;67(10):4874–4885. doi: [10.1007/s10620-022-07506-8](https://doi.org/10.1007/s10620-022-07506-8) Epub 2022 Apr 27. PMID: 35476181; PMID: PMC9515047.
47. Филь Т.С., Бакулин И.Г. Цифровое здравоохранение Российской Федерации: основные понятия для практикующих врачей. *Профилактическая медицина.* 2024;27(1):97–105. doi: [10.17116/profmed20242701197](https://doi.org/10.17116/profmed20242701197) EDN QQLIFM. / Fil' T.S., Bakulin I.G. Digital healthcare of the Russian Federation: basic concepts for practitioners. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2024;27(1):97–105. (in Russ.). doi: [10.17116/profmed20242701197](https://doi.org/10.17116/profmed20242701197) EDN QQLIFM.
48. Hanzel J, Bossuyt P, Pittet V, et al. Development of a Core Outcome Set for Real-world Data in Inflammatory Bowel Disease: A European Crohn's and Colitis Organization [ECCO] Position Paper. *J Crohns Colitis.* 2023 Apr 3;17(3):311–317. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac136](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac136) PMID: 36190188.
49. Zammarchi I, Santacrose G, Iacucci M. Next-Generation Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jul 31;13(15):2547. doi: [10.3390/diagnostics13152547](https://doi.org/10.3390/diagnostics13152547) PMID: 37568910; PMID: PMC10417286.
50. Ashton JJ, Brooks-Warburton J, Allen PB, et al. The importance of high-quality 'big data' in the application of artificial intelligence in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol.* 2022 Nov 17;14(3):258–262. doi: [10.1136/flgastro-2022-102342](https://doi.org/10.1136/flgastro-2022-102342) PMID: 37056322; PMID: PMC10086732.
51. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med.* 2015 Mar 31;12(3):e1001779. doi: [10.1371/journal.pmed.1001779](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001779) PMID: 25826379; PMID: PMC4380465.
52. Филь Т.С. Искусственный интеллект в медицинской практике. *Российский семейный врач.* 2023;27(4):13–20. doi: [10.17816/RFD601816](https://doi.org/10.17816/RFD601816) EDNQPFJYO. / Fil' T.S. Artificial intelligence in medical practice. *Russian Family Doctor.* 2023;27(4):13–20. (in Russ.). doi: [10.17816/RFD601816](https://doi.org/10.17816/RFD601816) EDNQPFJYO.
53. Искусственный интеллект в здравоохранении. Платформа Минздрава России (режим доступа <https://ai.minzdrav.gov.ru/>). / Artificial intelligence in healthcare. Platform of the Russian Ministry of Health (access mode <https://ai.minzdrav.gov.ru/>, date of visit 05.03.2024). (in Russ.).
54. Zulqarnain F, Rhoads SF, Syed S. Machine and deep learning in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023 Jul 1;39(4):294–300. doi: [10.1097/MOG.0000000000000945](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000945) Epub 2023 May 8. PMID: 37144491; PMID: PMC10256313.
55. Kohli A, Moss AC. Personalizing therapy selection in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Apr;19(4):431–438. doi: [10.1080/1744666X.2023.2185605](https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2185605) Epub 2023 Apr 12. PMID: 37051666.
56. Waljee AK, Liu B, Sauder K, et al. Predicting corticosteroid-free endoscopic remission with vedolizumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar;47(6):763–772. doi: [10.1111/apt.14510](https://doi.org/10.1111/apt.14510) Epub 2018 Jan 22. PMID: 29359519; PMID: PMC5814341

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/>

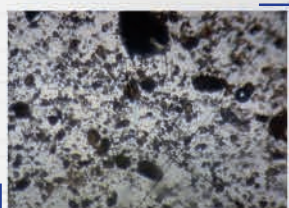
ДЕТРАЛЕКС®

— удобная форма лечения геморроя

ДЕТРАЛЕКС® — микронизированная очищенная флавоноидная фракция¹



Детралекс®³



Диосмин 600³



Дженерик МОФФ³



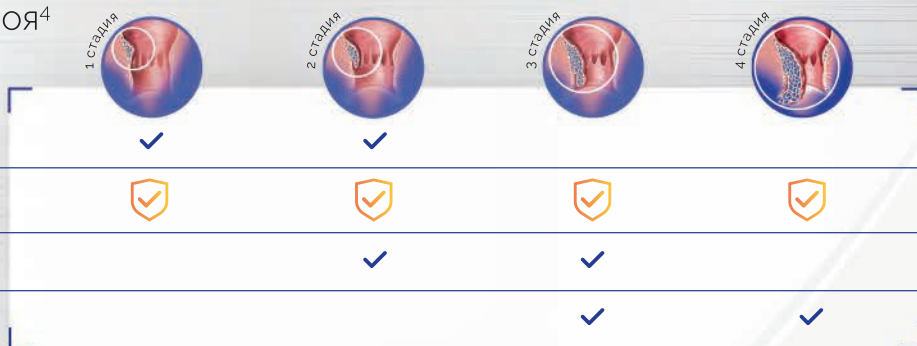
ДЕТРАЛЕКС® — рекомендован в схемах комплексной терапии на всех стадиях геморроя⁴

Диета и изменение образа жизни

ДЕТРАЛЕКС®

Нехирургические амбулаторные процедуры

Оперативное лечение



СУСПЕНЗИЯ

30 ТАБ.

7 ДНЕЙ

купирование острого приступа¹

3 таблетки 4 дня 2 таблетки 3 дня

1 2 3 4 дни 5 6 7

18 ТАБ.

2 МЕСЯЦА

предотвращение рецидивов²

1 таблетка/саше 1 раз/день

1 мес. + 1 мес.

60 ТАБ.

¹ Общая характеристика лекарственного препарата Детралекс. РУ ЛП-№(000880)-(РФ-РУ), ЛП-№(000102)-(РФ-РУ).

² Cospile M, Cospile V. Treatment of haemorrhoids with Daflon 500 mg. Phlebology. 1992;7(53-56): 31-10-15.

³ Степанова Э.Ф. и соавт. Флебопротекторы на базе флавоноидов: лекарственные формы, биофармацевтическая характеристика, технологические особенности, Фармация и фармакология, 2020;8(4):233-241.

⁴ Godeberge P, Sheikh P, 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 рекомендованного 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