



# К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

научно-практический медицинский журнал

№ 3 (61) 2017

ISSN 2073-7556

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

# ТОЧНО В ЦЕЛЬ

## Первый и единственный селективный препарат для таргетной терапии ВЗК<sup>1,2</sup>



- Энтивио® обеспечивает длительную ремиссию у каждого второго пациента с язвенным колитом или болезнью Крона не получавшего ранее ингибиторы ФНО-α<sup>3-6</sup>
- Энтивио® обеспечивает длительную ремиссию у каждого третьего пациента с язвенным колитом или болезнью Крона и предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО-α<sup>1,3-6</sup>
- Энтивио® – инновационный биологический препарат для лечения ВЗК, селективно блокирующий воспаление в кишечнике<sup>2,7</sup>

**Торговое наименование:** Энтивио®. Рег. уд. №ЛП-003697. **Действующее вещество:** ведолизумаб – 300,0 мг. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Язвенный колит. Пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Болезнь Крона.** Пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Способ применения и дозы:** схема лечения одинакова для язвенного колита и болезни Крона. Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-ой неделе у пациентов с язвенным колитом следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг каждую 4-ую неделю. Следует тщательно оценить целесообразность продолжения лечения у пациентов без признаков улучшения после коррекции дозы. Пациентам, у которых наблюдается клинический ответ, можно уменьшить дозу и/или отменить кортикостероиды в соответствии со стандартами лечения. Если поддерживающая терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом каждые 4 недели. Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. **Противопоказания:** детский возраст до 18 лет; гиперчувствительность к ведолизумабу или другим компонентам препарата; активная форма тяжелых инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз, и оппортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. **Побочное действие.** Наиболее частые нежелательные реакции ( $\geq 1/10$ ): назофарингит, головная боль, артралгия. Частые нежелательные реакции ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит, парестезия, гипертония, боль в области ротоглотки, заложенность носа, кашель, анальный абсцесс, анальная трещина, тошнота, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, геморрой, сыпь, зуд, экзема, эритема, ночная потливость, акне, мышечные спазмы, боль в спине, мышечная слабость, утомляемость, боль в конечностях, пирексия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания.** Перед началом лечения препаратом Энтивио® рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Препарат следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществлять контроль реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий, и примерно одного часа для последующих инфузий. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Entyvio® Summary of Product Characteristics. Takeda Pharma A/S. 2014. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио®. Рег. уд. № ЛП-003697. 3. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710. 4. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8): 711-21. 5. Клиническая ремиссия на 52 неделе в группе ведолизумаб 300 мг каждые 8 недель в исследовании поддерживающей терапии была у 46% пациентов (n=72) с язвенным колитом, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α, у 37% (n=43) пациентов с язвенным колитом и с предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО-α. Feagan et al. Am J Gastroenterol. 2012; 107:S609-S610. 6. Клиническая ремиссия на 52 неделе в группе ведолизумаб 300 мг каждые 8 недель в исследовании поддерживающей терапии была у 52% пациентов (n=66) с болезнью Крона, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α, у 28% пациентов (n=82) болезнью Крона и предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО-α. Hanauer et al. Am J Gastroenterol. 2012; 107:S620-S621. 7. Soler D, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-α4β7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(3):864-875. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ФНО – фактор некроза опухоли  
Дата выпуска рекламы: октябрь 2016 г.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»  
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия  
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625;  
www.takeda.com.ru SAP 6174406

**ЭНТИВИО®**  
ВЕДОЛИЗУМАБ

**Ассоциация  
колопроктологов  
России**



**Адрес редакции и издателя:**

123423, Москва,  
ул. Саяма Адиля, д. 2  
Тел.: (499) 199-00-68  
Факс: (499) 199-00-68  
E-mail: proctologia@mail.ru,  
magazine@gnck.ru  
www.ahr-online.ru  
www.gnck.ru

**Ответственный секретарь:**

Рыбаков Е.Г.  
E-mail: proctologia@mail.ru

**Зав. редакцией  
и выпускающий редактор:**

Поликарпова Е.Е.  
Тел.: (499) 199-00-68

**Регистрационное  
удостоверение**

ПИ №77-14097

Журнал включен в каталог  
«Газеты и журналы»  
агентства «Роспечать»

**Индекс: 80978**

для индивидуальных подписчиков  
(цена за полугодие – 500 руб.)

Журнал включен в Российский  
индекс научного цитирования.  
С электронной версией журнала  
можно ознакомиться на сайте  
научной электронной библиотеки  
по адресу: <http://elibrary.ru/>

Редакция журнала не несет  
ответственность за содержание  
рекламных объявлений

Подписано в печать 18.08.2017

Формат 200 × 280 мм

Усл. печ. л. 13,58

Тираж 1000 экз. Заказ № 00222-7

Отпечатано в ООО «Кедр».

119017, Москва, Старомонетный пер., д. 9,  
стр. 1

# КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

## № 3 (61) 2017

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

Выходит один раз в три месяца  
Основан в 2002 году

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Ю.А. ШЕЛЫГИН, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор  
Зам. гл. редактора И.Л. ХАЛИФ, д.м.н., профессор  
С.И. АЧКАСОВ, д.м.н., профессор  
Л.А. БЛАГОДАРНЫЙ, д.м.н., профессор  
А.В. ВЕСЕЛОВ, к.м.н.  
О.В. ГОЛОВЕНКО, д.м.н., профессор  
В.Н. КАШНИКОВ, к.м.н.  
А.М. КУЗЬМИНОВ, д.м.н., профессор  
А.И. МОСКАЛЕВ, к.м.н.  
И.В. ПОДДУБНЫЙ, д.м.н., профессор  
А.В. ПУГАЕВ, д.м.н., профессор  
С.И. СЕВОСТЬЯНОВ, д.м.н., профессор  
А.Ю. ТИТОВ, д.м.н., профессор  
С.А. ФРОЛОВ, д.м.н.

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д.м.н., профессор	С.В. ВАСИЛЬЕВ (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор	В.В. ВЕСЕЛОВ (Москва)
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор	Е.Г. ГРИГОРЬЕВ (Иркутск)
д.м.н., профессор	Б.М. ДАЦЕНКО (Харьков)
д.м.н., профессор	Б.Н. ЖУКОВ (Самара)
д.м.н., профессор	И.В. ЗАРОДНЮК (Москва)
д.м.н., профессор	М.П. ЗАХАРАШ (Киев)
д.м.н., профессор	В.Р. ИСАЕВ (Самара)
д.м.н., профессор	В.Н. ИЩЕНКО (Владивосток)
д.м.н., профессор	Н.В. КОСТЕНКО (Астрахань)
д.м.н., профессор	В.Ф. КУЛИКОВСКИЙ (Белгород)
д.м.н., профессор	А.В. МУРАВЬЕВ (Ставрополь)
д.м.н., профессор	Л.П. ОРЛОВА (Москва)
д.м.н., профессор	В.П. ПЕТРОВ (Санкт-Петербург)
академик РАЕН, д.м.н., профессор	Ю.М. СТОЙКО (Москва)
д.м.н., профессор	В.К. ТАТЬЯНЧЕНКО (Ростов-на-Дону)
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор	В.М. ТИМЕРБУЛАТОВ (Уфа)
д.м.н., профессор	В.З. ТОТИКОВ (Владикавказ)
д.м.н., профессор	М.Ф. ЧЕРКАСОВ (Ростов-на-Дону)
академик РАН, д.м.н., профессор	В.И. ЧИССОВ (Москва)
академик РАН, д.м.н., профессор	Н.А. ЯИЦКИЙ (Санкт-Петербург)
профессор	KRIVOKAPIC ZORAN (Белград, Сербия)
профессор	SZCZEPKOWSKI MAREK (Варшава, Польша)
профессор	SCRICKA TOMAS (Брно, Чехия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации научно-практический медицинский журнал «Колопроктология» включен в новый «Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК, для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» (№ 750 по состоянию на 19.04.2016).

Приглашаем авторов публиковать различные материалы клинической направленности: оригинальные статьи, обзоры, лекции, случаи из практики.

**Russian  
Association of  
Coloproctology**



# KOLOPROKTOLOGIA

## № 3 (61) 2017

JOURNAL OF RUSSIAN  
ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Since 2002 year

### EDITORIAL OFFICE

Saliyam Adil 2,  
Moscow, Russia, 123423

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

E-mail: [proctologia@mail.ru](mailto:proctologia@mail.ru),  
[magazine@gnck.ru](mailto:magazine@gnck.ru)

<http://akr-online.ru>

<http://www.gnck.ru>

### Editor-in-Chief

Cor. member of RAS, prof. Y.A. Shelygin, Moscow, Russia

### Editorial board

Prof. S.I. Achkasov, Moscow, Russia  
Prof. L.A. Blagodarny, Moscow, Russia  
Cand. med. sci. A.V. Veselov, Moscow, Russia  
Prof. O.V. Golovenko, Moscow, Russia  
Cand. med. sci. V.N. Kashnikov, Moscow, Russia  
Prof. A.M. Kuzminov, Moscow, Russia  
Cand. med. sci. A.I. Moskalev, Moscow, Russia  
Prof. I.V. Poddubny, Moscow, Russia  
Prof. A.V. PugaeV, Moscow, Russia  
Prof. S.I. Sevostyanov, Moscow, Russia  
Dr. med. sci. A.Y. Titov, Moscow, Russia  
Dr. med. sci. S.A. Frolov, Moscow, Russia  
Prof. I.L. Halif, Moscow, Russia

### EDITORIAL ADVISORY BOARD

Prof. S.V. Vasil'ev, Saint-Petersburg, Russia  
Prof. V.V. Veselov, Moscow, Russia  
Cor. member of RAS, Prof. E.G. Grigor'ev, Irkutsk, Russia  
Prof. B.M. Dacenko, Kharkiv, Ukraine  
Prof. B.N. Zhukov, Samara, Russia  
Prof. M.P. Zaharash, Kiev, Ukraine  
I.V. Zarodnuk, Moscow, Russia  
Prof. V.R. Isaev, Samara, Russia  
Prof. V.N. Ishchenko, Vladivostok, Russia  
Prof. N.V. Kostenko, Astrakhan, Russia  
Prof. V.F. Kulikovskiy, Belgorod, Russia  
Prof. A.V. Murav'ev, Stavropol, Russia  
Prof. L.P. Orlova, Moscow, Russia  
Prof. V.P. Petrov, Saint-Petersburg, Russia  
Member of RANS, Prof. Y.M. Stoiko, Moscow, Russia  
Prof. V.K. Tatyanchenko, Rostov-on-Don, Russia  
Cor. member of RAS, Prof. V.M. Timerbulatov, Ufa, Russia  
Prof. V.Z. Totikov, Vladikavkaz, Russia  
Prof. M.F. Cherkasov, Rostov-on-Don, Russia  
Member of RAS, Prof. V.I. ChissoV, Moscow, Russia  
Member of RAS, Prof. N.A. Yaitski, Saint-Petersburg, Russia  
Prof. Z. Krivokapič, Belgrade, Serbia  
Prof. M. Szczepkowski, Warsaw, Poland  
Prof. T. Sřička, Brno, Czech Republic

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## СТАТЬЯ НОМЕРА

*Пономаренко А.А., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., Ачкасов С.И.*

МЕТААНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СИМУЛЬТАННЫХ И ЭТАПНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ ..... 6

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Борота А.В., Кухто А.П., Базиян-Кухто Н.К., Борота А.А., Онищенко Е.В.*

ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ПРОГНОЗА ОПЕРАЦИОННОГО РИСКА В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАЦИЙ..... 22

*Василенко Л.И., Шаламов В.И., Полунин Г.Е., Гюльмамедов В.А.*

*Волков В.И., Лыков В.А., Танасов И.А., Герасименко Е.А., Федорчук О.Н.*

К ВОПРОСУ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СВИЩЕЙ ЗАДНЕГО ПРОХОДА И ПРЯМОЙ КИШКИ ..... 28

*Зитта Д.В., Субботин В.М.*

ВЛИЯНИЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ КОЛОСТОМИИ НА НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПРЯМОЙ КИШКИ ..... 34

*Лядов В.К., Кочатков А.В., Негардинов А.З.*

ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ..... 40

*Селиверстов Д.В., Гетьман М.А., Мануилов Д.М., Хубезов Д.А., Кузнецов А.В., Юдин В.А., Новиков С.В., Родимов С.В., Пучков Д.К., Ермилова Т.П., Морозова Н.В.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ПРЕПАРАТА ФИССАРИО ДЛЯ НАРУЖНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕМОРРОИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ..... 45

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Ненарокомов А.Ю.*

ТОЛСТОКИШЕЧНАЯ ИНВАГИНАЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ РАКОМ СЛЕПОЙ КИШКИ, ПОД ВИДОМ ОПУХОЛИ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ (клинические наблюдения) ..... 52

*Погосян А.А., Лигай Д.В., Урюпина А.А.*

НЕОСЛОЖНЕННАЯ ЭПИДЕРМАЛЬНАЯ КИСТА ПРЕСАКРАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА (клинический случай) ..... 55

# СОДЕРЖАНИЕ

---

Скридловский С.Н., Веселов В.В., Архипова О.В.,  
Алешин Д.В., Майновская О.А., Полякова Н.А.

РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ФОРМИРОВАНИЕМ  
ТОЛСТОКИШЕЧНОГО ЖЕЛУДОЧНОГО СВИЩА (клиническое наблюдение)..... 58

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Халиф И.Л., Варданян А.В., Шапина М.В., Полетова А.В.

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА  
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (обзор литературы)..... 63

Харитонов А.Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ  
ВЕДОЛИЗУМАБА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы).....71

## ЮБИЛЕЙ

ЖУКОВ Б.Н. .... 80

### Уважаемые читатели!

Архив журнала «Колопроктология» за 2002-2017 гг.  
находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах:

- ♦ Общероссийской общественной организации  
«Ассоциация колопроктологов России» – <http://akr-online.ru/>
- ♦ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава  
России – <http://www.gnck.ru/>
- ♦ Научной электронной библиотеки – <http://www.elibrary.ru/>

# CONTENTS

---

<i>Ponomarenko A.A., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G., Achkasov S.I.</i> SIMULTANEOUS AND STAGED RESECTIONS FOR SYNCHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES: META-ANALYSIS .....	6
<i>Borota A.V., Kuhto A.P., Baziyan-Kuhto N.K., Borota A.A., Onischenko Ye.V.</i> EXPERT SYSTEM FORECAST OPERATIONAL RISK ASSESSMENT EFFECTIVE IMPLEMENTATION OF SIMULTANEOUS OPERATIONS .....	22
<i>Vasilenko L.I., Shalamov V.I., Polunin G.E., Gulmamedov V.A., Volkov V.I., Likov V.A., Tanasov I.A., Gerasimenko Y.A., Fedorchuk O.N.</i> TO THE PROBLEM OF SURGICAL TREATMENT FISTULA ANUS AND RECTUM .....	28
<i>Zitta D.V., Subbotin V.M.</i> INFLUENCE OF DEFUNCTIONING COLOSTOMY AFTER LOW ANTERIOR RESECTION FOR RECTAL CANCER ON EARLY POSTOPERATIVE PERIOD .....	34
<i>Lyadov V.K., Kochatkov A.V., Negardinov A.Z.</i> STANDARDIZED ENHANCED RECOVERY PROTOCOL IMPROVES OUTCOMES AFTER COLORECTAL RESECTIONS IN ELDERLY PATIENTS .....	40
<i>Seliverstov D.V., Getman M.A., Manuilov D.M., Khubezov D.A., Kuznetsov A.V., Yudin V.A., Novikov L.A., Rodimov S.V., Puchkov D.K., Ermilova T.P., Morozova N.V.</i> 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 .....	45
<i>Nenarokomov A.Yu.</i> EXTENSIVE COLONIC INTUSSUSCEPTION CAUSED BY TUMOR OF THE CECUM, A SIMULATED SIGMOID COLON CANCER .....	52
<i>Pogosyan A.A., Ligay D.V., Uryupina A.A.</i> UNUSED EPIDERMAL CASTE OF PRESACRAL SPACE (clinical cases) .....	55
<i>Skrzydlevskiy S.N., Veselov V.V., Arkhipova O.V, Aleshin D.V., Maynovskaya O.A., Polyakova N.A.</i> PRIMARY COLONO-GASTRIC FISTULA (clinical case) .....	58
<i>Khalif I.L., Vardanyan A.V., Shapina M.V., Poletova A.V.</i> POSTOPERATIVE PREVENTIVE TREATMENT OF CROHN'S DISEASE (review) .....	63
<i>Kharitonov A.G.</i> EFFICACY AND SAFETY OF VEDOLIZUMAB IN CROHN'S DISEASE (review) .....	71
ZHUKOV B.N. ....	80

# МЕТААНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СИМУЛЬТАННЫХ И ЭТАПНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Пономаренко А.А., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., Ачкасов С.И.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва  
(директор – член-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)  
ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва  
(ректор – академик РАН, профессор Л.К.Мошетова)

**ВВЕДЕНИЕ.** В последнее время хирургическое лечение больных синхронными метастазами колоректального рака в печени существенно изменилось. Наряду с этапными хирургическими вмешательствами все чаще выполняют симультанные операции.

**ЦЕЛЬ.** Оценить непосредственные и отдаленные результаты двух альтернативных хирургических тактик: 1) одномоментное удаление метастазов КРР в печени (симультанная операция) и 2) классическая тактика, когда первым этапом удаляется опухоль толстой кишки, а вторым этапом – метастазы в печени.

**МЕТОДЫ.** Выполнен метаанализ исследований, сравнивающих результаты лечения симультанной и этапных операций. Были оценены следующие показатели: локализация опухоли, распространенность и количество метастазов, объем операций, кровопотеря, частота осложнений, послеоперационный койко-день, летальность и выживаемость.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В систематический обзор включено 29 исследований, суммарно анализирующих 5518 больных. В группе этапных операций преобладали больные с множественными ( $p=0,007$ ) и билобарными ( $p=0,0004$ ) метастазами в печени и чаще выполнялись обширные резекции печени ( $p=0,0001$ ) в сравнении с группой симультанных операций. Кровопотеря в группах статистически не различалась ( $p=0,37$ ). Частота осложнений в группе симультанных операций была меньше (ОШ=0,8, ДИ 95% (0,7-1,0),  $p=0,048$ ). Послеоперационный койко-день в группе симультанных операций был меньше на 4 дня (ДИ 95% (-5,7 -2,4),  $p=0,00001$ ). Летальность в группах лечения статистически не различалась. Общая 3- и 5-летняя выживаемость была сопоставима в группах сравнения и составила 54% vs 55%,  $p=0,6$  и 37% vs 38%,  $p=0,6$ , соответственно.

**ВЫВОДЫ.** Выполнение симультанной операции в сочетании с экономной резекцией печени или у отобранных больных с обширной резекцией печени не приводит к увеличению частоты осложнений и летальности в сравнении с этапными хирургическими вмешательствами при одинаковой общей выживаемости. Наличие смещений в сравниваемых группах и гетерогенности публикаций, вследствие ретроспективности данных за большой период (до 20 лет), заставляет осторожно подходить к интерпретации полученных данных.

**[Ключевые слова: колоректальный рак, синхронные метастазы в печень, симультанные операции]**

## SIMULTANEOUS AND STAGED RESECTIONS FOR SYNCHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES: META-ANALYSIS

Ponomarenko A.A., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G., Achkasov S.I.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

**BACKGROUND.** Surgical approaches of colorectal cancer with synchronous liver metastases have been changed in recent years. Simultaneous resections performed more often.

**AIM.** To analyze the short-term and long-term outcomes two alternative surgical strategies: 1) simultaneous resections for colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases; 2) conventional: surgery for the primary tumor during the initial operation. After time, the liver resection is performed at a second operation

**METHODS.** Meta-analysis was performed to compare outcomes simultaneous resections for colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases and staged surgery. Tumor localization, spread and number of metastasis, extent of operation, blood loss, length of hospital stay, postop mortality, complication rates, overall survival rates were analyzed.

**RESULTS.** Twenty-nine studies with 5518 patients were included in meta-analysis. Multiple ( $p=0,007$ ) and bilobed ( $p=0,0004$ ) metastasis were more often in patients in group of staged resections. Major hepatectomy was also performed more often in group of staged resections. There were no significant differences in blood loss and postoperative mortality rates ( $p>0,05$ ). Complication rate in group of simultaneous resections was lower than in group of staged resections (OR=0,8, 95%CI: 0,7-1,0,  $p=0,048$ ). 3- and 5-year overall survival rates were similar in both groups: 54% vs 55%, and 37% vs 38%, respectively ( $p=0,007$ ).

**CONCLUSION.** Simultaneous resection of the primary tumor and the minor liver resection or extended hepatectomy in selected patients didn't adversely affect on complications and mortality rates in equivalent long-term survival compared to staged liver resection.

An important limitation of the present study is the bias and heterogeneity in compared groups due to retrospective data over the 20-year period.

**[Key words: colorectal cancer, synchronous liver metastases, simultaneous resection]**

Адрес для переписки: Пономаренко А.А., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,  
ул. Саяма Адия, д. 2, Москва, 123423, тел.: +7 (499) 199-04-09, e-mail: info@gnck.ru

## ВВЕДЕНИЕ

На момент выявления колоректального рака у 25% больных имеются отдаленные метастазы, большую часть которых определяют в печени. Общая 5-летняя выживаемость больных с резектабельными метастазами колоректального рака при хирургическом лечении в сочетании с химиотерапией составляет 37-58% [3-5]. Оптимальная тактика лечения при синхронных метастазах колоректального рака в печени остается неопределенной. Исторически сложившийся традиционный подход подразумевает первым этапом удаление опухоли толстой кишки, вторым этапом удаление метастазов в печени с проведением периоперационной или адъювантной химиотерапии. Доводы в пользу такой тактики следующие: удаляется первичный источник метастазирования и потенциальных осложнений: кишечной непроходимости, перфорации, кровотечения. Также малое число осложнений после резекции кишки позволяет рано начать химиотерапию, в процессе которой происходит отбор больных для резекции печени [7, 27]. Совершенствование техники операций на кишке и печени, анестезиологического пособия, периоперационного ведения больных позволило появиться альтернативному подходу – симультанным операциям, преимущество которых заключается в одномоментном удалении всех проявлений болезни, в отсутствии рисков осложнений, связанных со второй операцией, и тягостного психоэмоционального состояния ожидания у больного, оптимальных сроков комбинированного лечения [28]. Однако, существуют сомнения в безопасности и целесообразности таких вмешательств у больных с синхронными метастазами КРР в печени.

Несколько оригинальных исследований сравнили два вышеописанных хирургических подхода и пришли к противоположным выводам [10,11,29]. Наличие неопределенности в выводах привело нас к необходимости проведения систематического обзора клинических исходов двух хирургических подходов, используя метод метаанализа.

## МЕТОДЫ

Систематический обзор выполнен в соответствии с практикой и рекомендациями the preferred reporting items for systematic review sand meta-analyses checklist (PRISMA) [12].

### **ПОИСК ПУБЛИКАЦИЙ**

Поиск соответствующих публикаций выпол-

нен в электронной базе данных Medline с помощью запросов в Pubmed с января 2001 года по март 2016 года. В запросе использовались следующие англоязычные словосочетания: «colorectal carcinoma», «liver metastases», «liver resection», «synchronous», «simultaneous resection», «staged resection», «concurrent resection», and «delayed resection». Из России в анализ включено два источника.

### **ПОЛУЧЕНИЕ ДАННЫХ**

Следующие данные извлекались из исследований: автор, год публикации, дизайн исследования, качество исследования, число больных в группах (симультанная и этапные операции), характеристика групп, послеоперационные осложнения, медиана общей выживаемости, общая 3- и 5-летняя выживаемость.

### **КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ**

Критерии включения в анализ исследования: наличие синхронных метастазов КРР в печени, сравнение непосредственных и отдаленных результатов симультанной и этапной операций, из двух одинаковых исследований из одного института включалось исследование с большим сроком прослеженности или большим количеством больных. Критерием исключения служило дублирование данных между авторами и отсутствие указания методологии исследования.

### **ИНТЕРЕСУЮЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ:**

1. *Распространенность рака:*  
Локализация опухоли в толстой кишке, количество метастазов в печени, поражение долей печени.
2. *Операция и непосредственные результаты:*  
Частота обширных резекций печени, кровопотеря, послеоперационный койко-день, частота осложнений и частота ведущих осложнений, летальности.
3. *Отдаленные результаты:*  
Общая 3- и 5-летняя выживаемость.

### **СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ рассчитывали по методу Peto, если одно из значений двухпольной таблицы равнялось 0. Непрерывные данные описывали не стандартизированным взвешенным средним с ДИ 95%. Там, где непрерывные данные описывали средним и вместо стандартного отклонения приводили размах (min-max) или ошибку среднего, то пересчитывали на стандартное отклонение. Для метаанализа во всех случаях использовали модель случайных эффектов. Статистическую гетероген-

ность среди исследований оценивали с помощью  $\chi^2$  теста. Статистически значимой гетерогенностью считали при  $p < 0,1$  и  $I^2 > 50\%$ . Смещения в исследованиях оценивали графически с помощью воронкообразного графика. Статистический анализ выполнен с помощью программы Comprehensive meta-analysis (CMA).

### КАЧЕСТВО ИССЛЕДОВАНИЙ

Качество нерадомизированных исследований оценили согласно шкале Newcastle-Ottawa (NOS). Рейтинг качества определили для каждого исследования. При наличии уровня 7 из 9 звезд исследование считается высококачественным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего найдено 1112 статей, используя вышеупомянутую технологию поиска. Соответственно критериям включения в анализ вошло 29 статей (Рис. 1). Двадцать восемь исследований были ретроспективными и 1 проспективного дизайна, опубликованные с 2003 по 2016 год. Во всех исследованиях проводилось сравнение двух хирургических подходов: симультанной и этапных операций. Характеристика и качество исследований, оцененных по шкале NOS, приведены в таблице 1. Проанализировано 5518 больных, из которых 2198 (40%) выполнена симультанная операция (группа Сим) и 3320 (60%) выполнена этапная операция

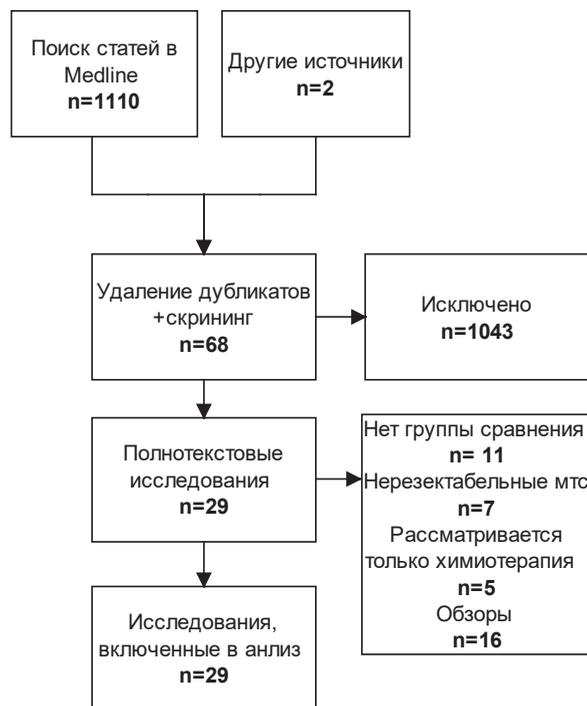


Рисунок 1. PRISMA диаграмма поиска статей

(группа Эт).

### МЕТААНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА

Локализация опухоли приведена в 28 из 29 исследований. В одном исследовании всем больным выполнялись операции только при локализации опухоли в прямой кишке [29]. Анализ приведен для 27 исследований. В целом, операции с локализацией рака в прямой кишке при синхронных метастазах КРР в печени в группах симультанной и этапных операций выполнялись значительно реже у 775/2126 (36%) и 1077/3259 (33%), соответственно. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения  $I^2=59\%$ ,  $p=0,001$  (Рис. 2).

Множественные метастазы в печени представлены в 20 из 29 исследований и составили в группе симультантных операций 520/1814 (29%), в группе этапных операций 1110/2658 (42%) ( $p=0,007$ ). При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения  $I^2=82\%$ ,  $p=0,0001$ . Наблюдается преобладание множественных метастазов в печени в группе этапных операций на 40% (Рис. 3). Билобарные метастазы в печени представлены в 20 из 29 исследований и составили в группе симультантных операций 431/1282 (34%), в группе этапных операций 836/1988 (42%) ( $p=0,0004$ ). При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения  $I^2=75\%$ ,  $p=0,001$  (Рис. 4).

### МЕТААНАЛИЗ ОБЪЕМА ОПЕРАЦИИ НА ПЕЧЕНИ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Обширные резекции печени представлены в 25 из 29 исследований и составили в группе симультантных операций 665/2047 (32%), в группе этапных операций – 1604/3008 (53%) ( $p=0,0001$ ). Анализ на однородность публикаций выявил их существенную гетерогенность  $I^2=82\%$ ,  $p=0,001$ . Отмечается явное преобладание на 60% обширных резекций печени в группе этапных операций (Рис. 5).

В 7 исследованиях приведены средние значения кровопотери. Кровопотеря между группами статистически не различалась  $p=0,37$ . Исследования являются гетерогенными  $I^2=69\%$ ,  $p=0,003$  (Рис. 6).

В 27 исследованиях представлены данные по частоте осложнений в группах сравнения. В группе симультантных операций частота осложнений статистически значимо была меньше на 20% в сравнении с группой этапных операций (ОШ=0,8, ДИ 95% (0,7-1,0),  $p=0,048$ ). При анализе на однородность исследований отмечается их гетерогенность  $I^2=48\%$ ,  $p=0,003$  (Рис. 7). Печеночная недостаточность приведена в 10 исследованиях. Частота печеночной недостаточности в группах

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в анализ

Автор	Год	Период	Страна	Тип	СИМ			ЭТ			Шкала качества	
					п	Возраст	Полим	п	Возраст	Полим		
Martin et al. [13]	2003	1984-2001	USA	ретро	134	64	69	106	61	61	61	8
Weber et al. [30]	2003	1987-2000	France	ретро	35	58	18	62	60	31	31	8
Chua et al. [31]	2004	1986-1999	USA	ретро	64	63	39	32	61	18	18	9
Tanaka et al. [32]	2004	1992-2003	Japan	ретро	39	64	20	37	65	25	25	7
Capussotti et al. [33]	2006	1985-2004	Italy	ретро	31	62,4	18	48	59,3	27	27	8
Reddyet al. [18]	2007	1985-2006	USA	ретро	135	57	84	475	58	277	277	8
Yan et al. [39]	2007	НД	Australia	ретро	73	60	33	30	59	15	15	8
Thelen et al. [40]	2007	1988-2005	Germany	ретро	40	60	24	179	59,7	96	96	7
Turrini et al. [28]	2007	1994-2005	France	ретро	57	60	25	62	59	28	28	9
Capussotti et al. [27]	2007	1985-2004	Italy	ретро	70	64,9	40	57	60,8	35	35	8
Vassiliou et al. [19]	2007	1996-2004	Greece	ретро	25	63	15	78	61	47	47	7
Slupski et al.[20]	2009	1997-2006	Poland	ретро	28	59,4	18	61	60,2	34	34	7
Martin et al. [41]	2009	1997-2008	USA	ретро	70	58	38	160	61	91	91	8
Kaibori et al. [38]	2010	1993-2007	Japan	ретро	32	62,3	17	42	65	27	27	9
Moug et al. [34]	2010	НД	UK	ретро	32	69	18	32	67	21	21	9
Van der Pool et al. [29]	2010	2000-2007	NLD	ретро	8	НД	НД	29	НД	НД	НД	6
Luoet al. [35]	2010	1994-2008	China	ретро	129	58	76	276	60	156	156	8
Brouquetet al. [36]	2010	1992-2009	USA	ретро	43	58	23	72	56	44	44	8
Haas et al. [22]	2010	1990-2006	France, NLD	ретро	55	56	28	173	58	107	107	8
Паргюкко с соавт. [2]	2011	1990-2009	Россия	ретро	61	54,2	29	144	55,2	63	63	9
Abbott et al. [23]	2012	1993-2010	USA	ретро	60	57,5	40	84	53,3	49	49	9
Slesser et al. [24]	2013	2000-2012	UK	ретро	36	55,5	23	76	62	52	52	8
Mayo et al. [25]	2013	1982-2011	4 страны	ретро	329	60	185	647	61	396	396	8
AslamEjaz et al. [26]	2014	1990-2012	USA	ретро	111	57	66	105	59	68	68	9
She et al. [10]	2014	1990-2008	China	ретро	28	65,5	22	88	59	59	59	9
Пономаренко [1]	2015	2013-2014	Россия	просп	52	56	25	21	54	10	10	7
Fukam et al. [11]	2016	2006-2013	Japan	ретро	41	65	18	22	65	12	12	8
Li et al. [6]	2016	2009-2013	China	ретро	60	55,35	38	13	54,46	10	10	7
Silberhumer et al. [8]	2016	1984-2008	USA	ретро	320	58,6	170	109	59,4	68	68	6

## Продолжение таблицы 1

Автор	Лок. олух. в прямой кишке		Размер МТС в печени (см)		Множеств МТС		Билобарные МТС		Обшир. рез. печени	
	СИМ n (%)	ЭТ n (%)	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ n (%)	ЭТ n (%)	СИМ n (%)	ЭТ n (%)
Martin et al.	51 (38)	61 (58)	31 (23)	41 (39)	35 (26)*	64 (60)*	нд	нд	45 (34)	76 (72)
Weber et al.	10 (29)	24 (39)	10 (29)	24 (39)	6 (17)	23 (37)	8 (23)	42 (68)	11 (31)	35 (56)
Chua et al.	нд	нд	3,7±3,4	3,9±2,8	32 (50)*	21 (66)*	16 (25)	13 (41)	10 (16)	13 (41)
Tanaka et al.	15 (38)	18 (49)	24±15	50±40	2,2±1,4	5,3±4,6	14 (36)	24 (65)	5 (13)	22 (59)
Capussotti et al.	10 (32)	17 (35)	4 (13)	10 (21)	8 (26)	16 (33)	10 (32)	18 (38)	31 (100)	48 (100)
Reddy et al.	54 (40)	108 (23)	2,5 (1,2-4)	3,5 (2-5,5)	58 (43)	280 (59)	нд	нд	36 (27)	291 (61)
Yan et al.	15 (21)	12 (40)	27 (37)	20 (67)	36 (49)	7 (23)	50 (68)	10 (33)	53 (73)	23 (77)
Thelen et al.	6 (15)	72 (40)	16 (40)	78 (44)	6 (15)	57 (32)	15 (38)	88 (49)	15 (38)	142 (79)
Turrini et al.	24 (42)	20 (32)	15 (26)	35 (56)	15 (26)	35 (56)	14 (25)	37 (60)	нд	нд
Capussotti et al.	27 (39)	20 (35)	24 (34)	19 (33)	8 (11)	10 (18)	15 (21)	16 (28)	24 (34)	32 (56)
Vassiliou et al.	3 (12)	8 (10)	19 (76)	53 (68)	нд	нд	2 (8)	12 (15)	7 (28)	23 (29)
Slupski et al.	10 (36)	14 (23)	3,5 (1-7)	4,1 (1,5-8)	2,9 (1-5)	3,8 (1-7)	нд	нд	9 (32)	29 (48)
Martinetal.	21 (30)	37 (23)	3,7 (0,3-8,8)	4 (0,8-13)	3 (1-16)	3 (1-8)	нд	нд	47 (67)	40 (25)
Kaibori et al.	5 (16)	14 (33)	3,24±1,93	3,28±1,24	22 (69)**	8 (19)**	7 (22)	20 (48)	8 (25)	10 (24)
Moug et al.	12 (38)	12 (38)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	7 (22)	7 (22)
Van der Pool et al.	8 (100)	29 (100)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Luo et al.	69 (53)	137 (50)	нд	нд	48 (37)*	179 (65)*	нд	нд	44 (34)	133 (48)
Brouquet et al.	18 (42)	35 (49)	2 (1-12)	3 (1-16)	2 (1-10)	3 (1-10)	13 (30)	43 (60)	15 (35)	48 (67)
Haas et al.	12 (22)	29 (17)	39±37	38±30	10 (18)	42 (24)	17 (31)	75 (43)	нд	нд
Паргого с соавт.	12 (20)	47 (33)	18 (30)	47 (33)	10 (16)	53 (37)	20 (33)	73 (51)	30 (49)	93 (65)
Abbott et al.	34 (57)	53 (63)	нд	нд	5 (8)	27 (32)	нд	нд	20 (33)	63 (75)
Slesser et al.	19 (53)	30 (39)	7 (19)	12 (16)	26 (72)*	48 (63)*	19 (53)	26 (34)	23 (64)	60 (79)
Mayo et al.	91 (28)	170 (26)	285 (87)	141 (22)	112 (34)**	199 (31)**	124 (38)	240 (37)	78 (24)	250 (39)
AslamEjaz et al.	28 (25)	36 (34)	4 (3-5)	4 (3-6)	2 (1-4)	2 (1-4)	35 (32)	38 (36)	35 (32)	59 (56)
She et al.	13 (46)	19 (22)	3,25 (0,8-21)	3,25 (1-20)	2 (1-мн)	2 (1-мн)	8 (29)	24 (27)	12 (43)	54 (61)
Пономаренко	31 (60)	12 (57)	7 (13)	6 (29)	9 (17)	12 (57)	21 (40)	16 (76)	11 (21)	12 (57)
Fukam et al.	16 (39)	12 (55)	3±2,3	4,1±7,2	18 (44)*	14 (64)*	8 (20)	13 (59)	9 (22)	7 (32)
Li et al.	26 (43)	7 (54)	3 [2, 4]	4 [2, 6]	8 (13)	5 (38)	15 (25)	8 (62)	4 (7)	3 (23)
Silberhumer et al.	143 (45)	53 (49)	3,6±3,2	5,4±3,5	48 (15)***	10 (9)***	нд	нд	107 (33)	79 (72)

Множественные МТС в печени. \*\* более 1, \*\* 3 и более, \*\*\* 5 и более, остальными 4 и более.

Автор	Кровопотеря (мл)		Осложнение п (%)		Печ. недост. п (%)		Несостоянст п (%)		Желч. Свщ п (%)		Абсцесс п (%)	
	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ
Martin et al.	550 (100-4000)	1100 (250-4950)	65 (49)	71 (67)	2 (1,5)	2 (1,9)	нд	нд	нд	нд	17 (13)	14 (13)
Weber et al.	нд	нд	8 (23)	20 (32)	нд	нд	0	нд	нд	нд	0	7 (11)
Chua et al.	890±600	889±575	30 (47)	21 (66)	0	1 (3,1)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Tanaka et al.	1460,1±1057,4	1719,3±1077	11 (28)	6 (16)	нд	нд	1 (2,6)	2 (5,4)	1 (2,6)	3 (8,1)	5 (13)	0
Capussotti et al.	нд	нд	10 (32)	27 (56)	нд	нд	1 (3,2)	2 (4,2)	0	4 (8,3)	0	2 (4)
Reddy et al.	300 (200-500)	300 (150-700)	49 (36)	115 (24)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Yan et al.	нд	нд	23 (32)	13 (43)	нд	нд	нд	нд	1 (1,4)	1 (3,3)	19 (26)	8 (27)
Thelem et al.	нд	нд	7 (18)	45 (25)	1 (2,5)	10 (5,6)	нд	нд	1 (2,5)	16 (8,9)	нд	нд
Turrini et al.	нд	нд	12 (21)	19 (31)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Capussotti et al.	нд	нд	25 (36)	21 (37)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Vassiliou et al.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0	1 (1,3)	2 (8)	7 (9)	3 (12)	8 (10)
Slupski et al.	950 (0-3,000)	620 (0-1170)	4 (14)	8 (13)	0	1 (1,6)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Martin et al.	300 (20-1,500)	350 (100-1500)	39 (56)	88 (55)	1 (1,4)	8 (5)	нд	нд	нд	нд	8 (11)	11 (7)
Kaibori et al.	670±485	1107±710	12 (38)	6 (14)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	4 (13)	3 (7)
Moug et al.	475 (150-850)	574 (50-1700)	17 (53)	13 (41)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Van der Pool et al.	нд	нд	2 (25)	9 (31)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0	3 (10)
Luo et al.	400 (200-1,000)	650 (300-1100)	61 (47)	150 (54)	11 (8,5)	17 (6,2)	4 (3,1)	11 (4,0)	8 (6,2)	21 (7,6)	8 (6)	19 (7)
Brouquet et al.	300 (50-3,300)	600 (100-3300)	20 (47)	37 (51)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Haas et al.	нд	нд	6 (11)	44 (25)	0	3 (1,7)	1 (1,8)	2 (1,2)	0	9 (5,2)	0	5 (3)
Пагггко с соавт.	1130±967	1474±1462	19 (31)	46 (32)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Abbott et al.	325 (200-600)	600 (450-1000)	23 (38)	34 (40)	нд	нд	3 (5)	3 (3,6)	2 (3,3)	6 (7,1)	2 (3)	1 (1)
Slesser et al.	1200 (400-2000)	725 (500-1100)	9 (25)	34 (45)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Mayo et al.	нд	нд	68 (21)	125 (19)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
AslamEjaz et al.	нд	нд	28 (25)	34 (32)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
She et al.	800 (100-3300)	700 (0-950)	7 (25)	14 (16)	1 (3,6)	1 (1,1)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Пономаренко	375 (300;550)	850 (400;1300)	17 (33)	11 (52)	0	1 (4,8)	0	0	3 (5,8)	1 (4,8)	3 (6)	2 (10)
Fukam et al.	476±445	428±301	9 (22)	6 (27)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Li et al.	200 [100, 400]	200 [100, 350]	14 (23)	6 (46)	1 (2,4)	0	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Silberhumer et al.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Продолжение таблицы 1

Автор	Летальность n (%)		Койко-день		3-лет ОВ (%)		5-лет ОВ (%)		Медиана ОВ (мес)	
	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ
Martin et al.	2 (1)	3 (3)	18 (7-58)	10 (0-49)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Weber et al.	0	0	17±9	16±7	45	45	21	22	35	33
Chua et al.	0	0	11,4±6,7	22,4±17,6	33,1	42,9	28,9	42,9	27	34
Tanaka et al.	0	0	25,6±10,4	23,1±10,3	68	47	53	47	нд	нд
Capussotti et al.	1 (3)	0	13,9±10	20,5±8	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Reddy et al.	4 (3)	5 (1)	8,6±1,8	12,6±2,5	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Yan et al.	0	0	7±2,3	15±4,5	53	0,49	36	37	37	36
Thelen et al.	4 (10)	2 (1)	20,05±8	19,85±30,78	нд	нд	53	39	нд	нд
Turrini et al.	2 (4)	3 (5)	18	15	59	57	32	25	46	40
Capussotti et al.	1 (1)	0	нд	нд	44,7	54,6	30,8	32	нд	нд
Vassiliou et al.	0	0	12±6	20±8	40	44	28	31	нд	нд
Slupski et al.	0	1 (2)	12±4	9±3	70	55	45	38	51,2	37,6
Martin et al.	2 (3)	2 (1)	10±14,5	18±8	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Kaibori et al.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Mouget al.	0	0	12 (8-21)	20 (7-51)	нд	нд	21	24	39	42
Van der Pool et al.	0	0	9 (7-15)	18 (13-95)	нд	нд	73	28	34	40
Luo et al.	2 (2)	6 (2)	8±1,3	14±1,8	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Brouquet et al.	2 (5)	2 (3)	нд	нд	65	58	55	48	95	55
Haas et al.	0	0	нд	нд	74	70,3	нд	нд	нд	нд
Патрогко с соавт.	2 (3,3)	7 (4,9)	28,8±18,6	23,7±11,4	48	55	35	38	32	48
Abbott et al.	2 (3)	1 (1)	8 (7-11)	14 (11-17)	нд	нд	нд	нд	66,3	65,6
Slesser et al.	2 (6)	1 (1)	14 (12-18)	18,5 (16-23)	75	64	нд	нд	нд	нд
Mayo et al.	1 (0,3)	0	нд	нд	нд	нд	42	44	нд	нд
AslamEjaz et al.	1 (1)	2 (2)	7 (5-9)	13 (12-15)	нд	нд	27	29	32,4	39,6
She et al.	2 (7)	1 (1)	11,5 (5-110)	18 (7-109)	25	47,1	0	33,3	нд	нд
Пономаренко	0	1 (5)	14,5 (10;21)	14 (12;21)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Fukam et al.	0	0	21±9	32±11	65,6	66,8	23	0	нд	нд
Li et al.	0	0	11 [9, 12]	18 [17, 20, 5]	53	10	38,5	38,9	47	48
Silberhumer et al.	нд	нд	11±8	20±9	нд	нд	нд	нд	нд	нд

симультанной и этапных операций статистически не различалась (17/660 (2,6%) vs 44/1109 (4%),  $p=0,38$ ). Исследования являются однородными  $I^2=4\%$ ,  $p=0,4$  (Рис. 8). В 11 исследованиях представлены данные по желчным свищам. Частота желчных свищей в группе симульных операций ста-

статистически значимо на 40% меньше в сравнении с группой этапных операций (Peto OШ=0,6, ДИ95% (0,4-1,0), (23/568 (4%) vs 71/1000 (7%),  $p=0,042$ ). Исследования являются однородными  $I^2=0,0001\%$ ,  $p=0,6$  (Рис. 9). В 13 исследованиях представлены данные по абсцессам. Частота абсцессов в группах

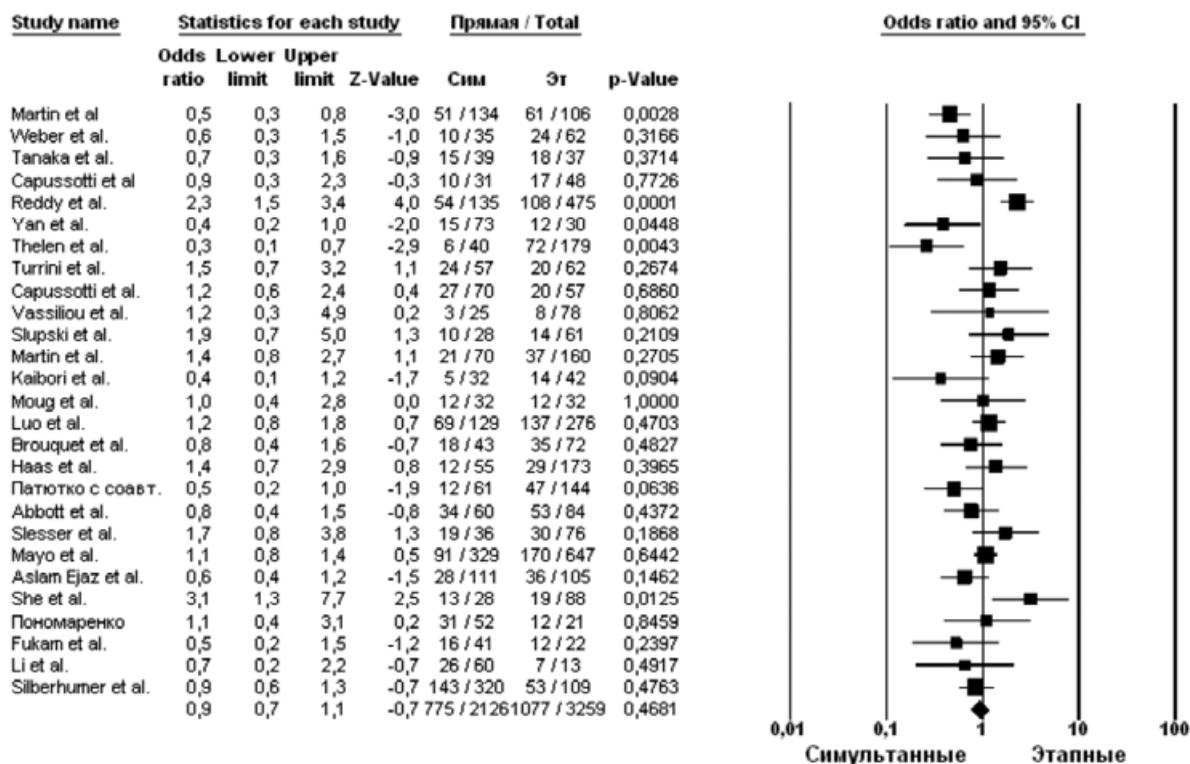


Рисунок 2. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту локализации опухоли в прямой кишке у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

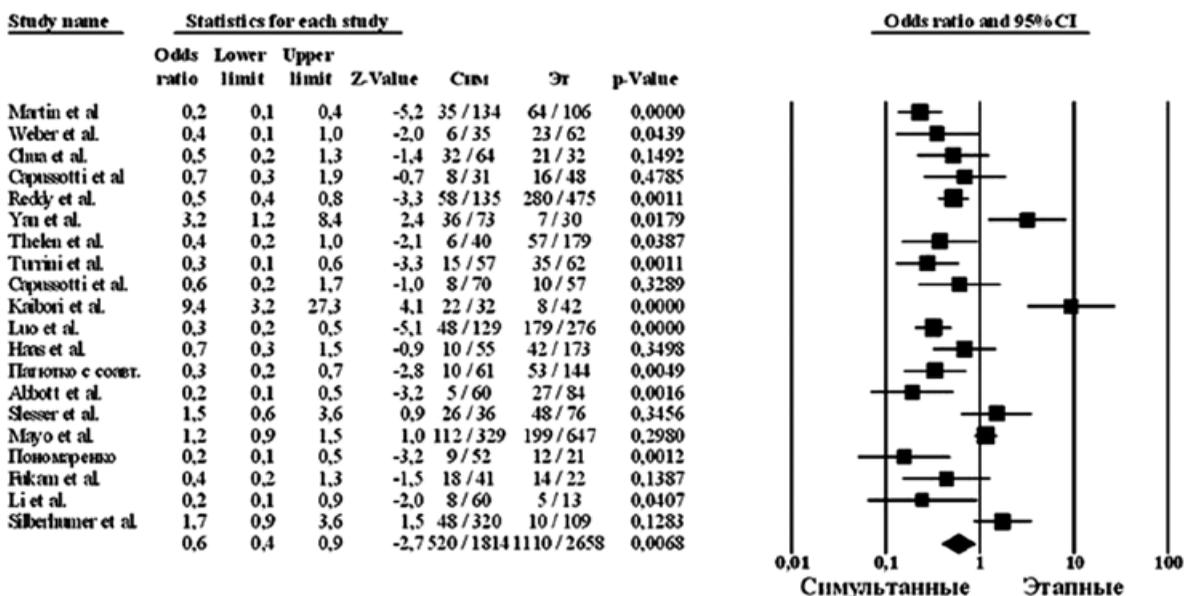


Рисунок 3. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту множественных метастазов в печени у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

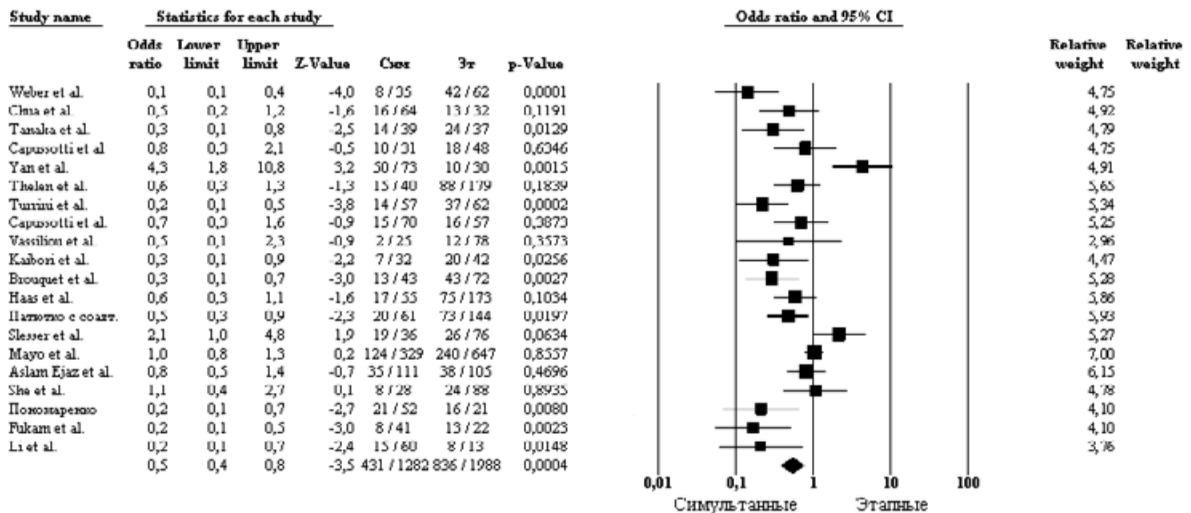


Рисунок 4. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту поражения обеих долей печени у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

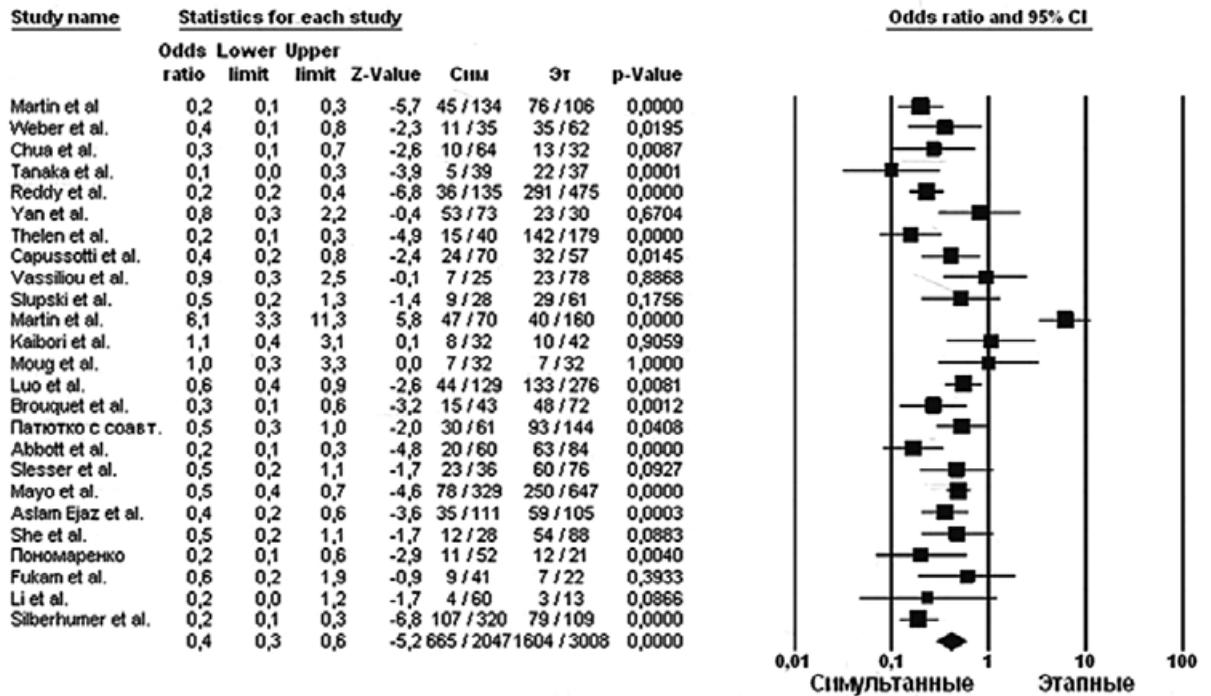


Рисунок 5. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту выполнения обширной резекции печени у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

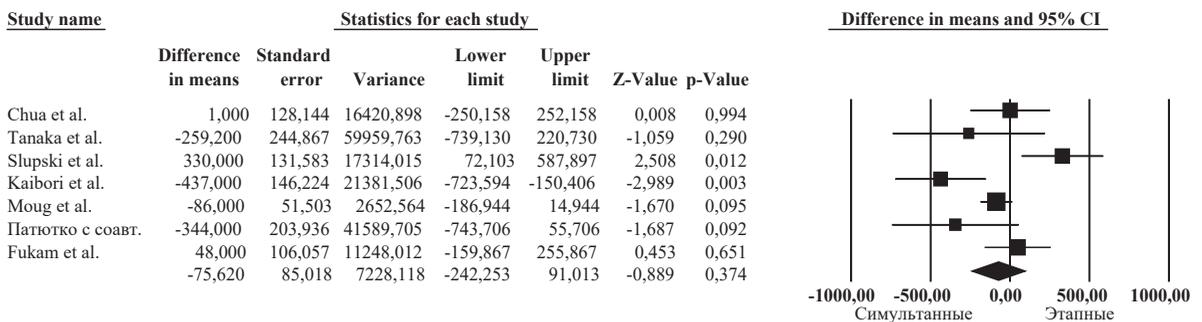


Рисунок 6. Forestplot метаанализа, оценивающий кровопотерю у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

симультанной и этапных операций статистически не различалась (69/743 (9%) vs 83/1146 (7%),  $p=0,9$ ). Исследования являются однородными  $I^2=26\%$ ,  $p=0,18$  (Рис. 10). В 7 исследованиях пред-

ставлены данные по несостоятельности кишечных анастомозов. Частота несостоятельности анастомозов в группах симультанной и этапных операций статистически не различалась (13/380 (3%) vs

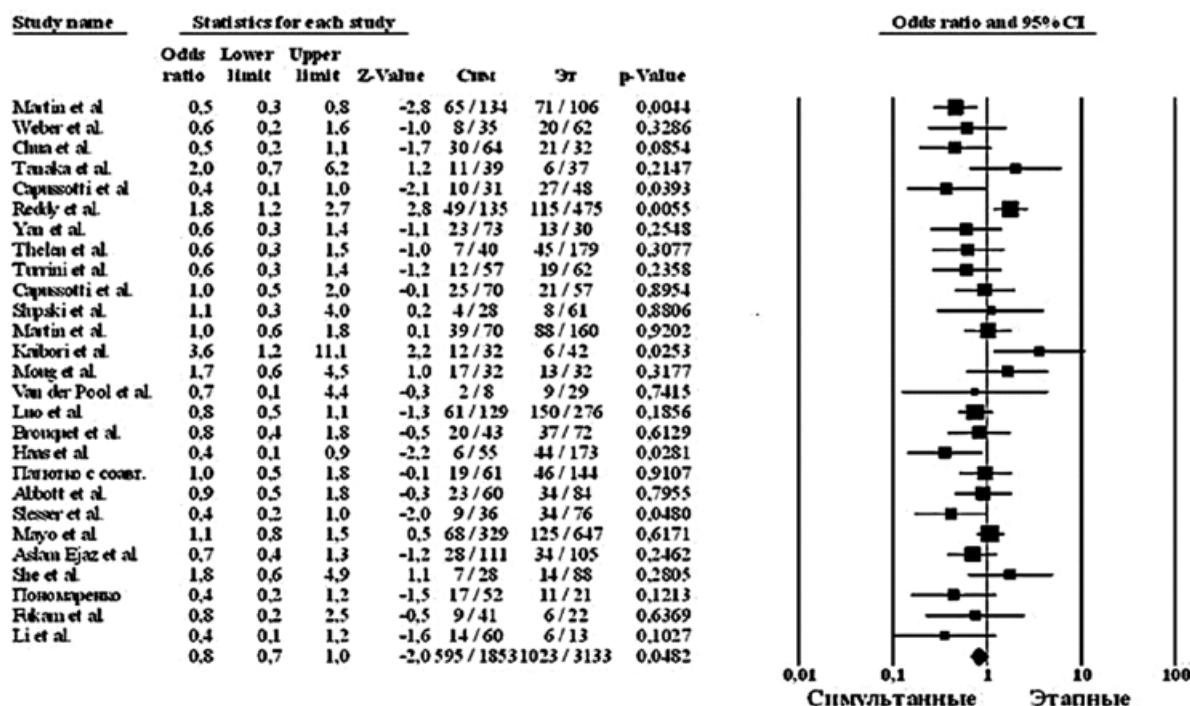


Рисунок 7. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту осложнений у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

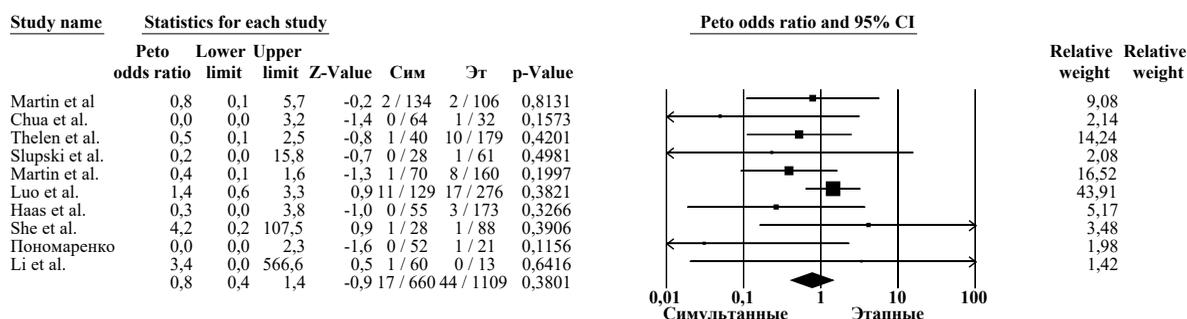


Рисунок 8. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту печеночной недостаточности у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

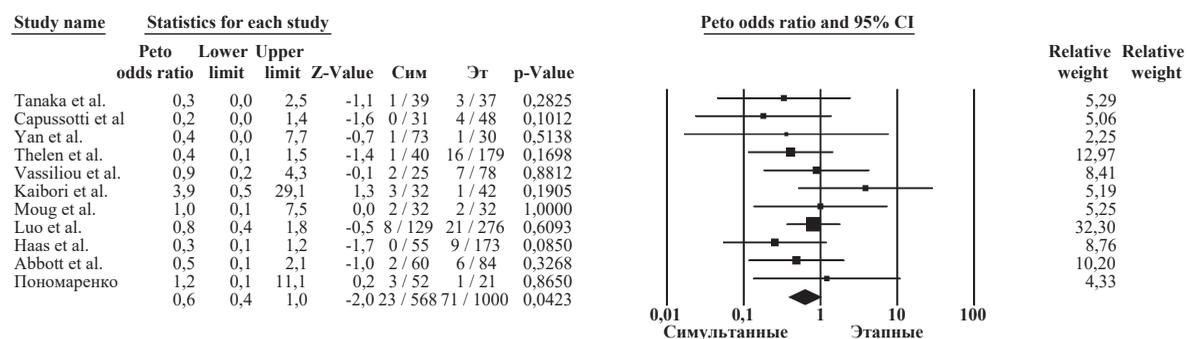


Рисунок 9. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту желчных свищей у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

22/718 (3%),  $p=0,8$ ). Исследования являются однородными  $I^2=0,001\%$ ,  $p=0,9$  (Рис. 11).

В 17 исследованиях представлены данные по летальности. Частота летальности в группах симультанной и этапных операций статистически не различалась (30/1414 (2%) vs 37/2661 (1%),  $p=0,089$ ). Исследования являются неоднородными  $I^2=33\%$ ,  $p=0,09$  (Рис. 9).

В 15 исследованиях приведены средние значения

послеоперационного койко-дня. В группе симультанных операций статистически значимое уменьшение на 4 послеоперационных койко-дня (ДИ95% от  $-5,7$  до  $-2,4$ ,  $p=0,00001$ ) в сравнении с суммарным койко-днем в группе этапных операций. Исследования являются гетерогенными  $I^2=95\%$ ,  $p=0,0001$  (Рис. 13).

Study name	Statistics for each study						Эт	p-Value
	Peto odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	Сим	Эт		
Martin et al	1,0	0,4	2,0	-0,1	17 / 134	14 / 106	0,9051	
Weber et al.	0,2	0,0	0,9	-2,1	0 / 35	7 / 62	0,0401	
Tanaka et al.	7,8	1,3	47,5	2,2	5 / 39	0 / 37	0,0252	
Capussotti et al	0,2	0,0	3,3	-1,1	0 / 31	2 / 48	0,2527	
Yan et al.	1,0	0,4	2,5	-0,1	19 / 73	8 / 30	0,9468	
Vassiliou et al.	1,2	0,3	5,1	0,2	3 / 25	8 / 78	0,8069	
Martin et al.	1,8	0,7	5,0	1,2	8 / 70	11 / 160	0,2494	
Kaibori et al.	1,9	0,4	8,8	0,8	4 / 32	3 / 42	0,4384	
Van der Pool et al.	0,3	0,0	4,4	-0,9	0 / 8	3 / 29	0,3492	
Luo et al.	0,9	0,4	2,1	-0,3	8 / 129	19 / 276	0,7978	
Haas et al.	0,3	0,0	2,1	-1,3	0 / 55	5 / 173	0,2034	
Abbott et al.	2,8	0,3	28,6	0,9	2 / 60	1 / 84	0,3764	
Пономаренко	0,6	0,1	4,1	-0,6	3 / 52	2 / 21	0,5680	
	1,0	0,6	1,5	-0,1	69 / 743	83 / 1146	0,9418	

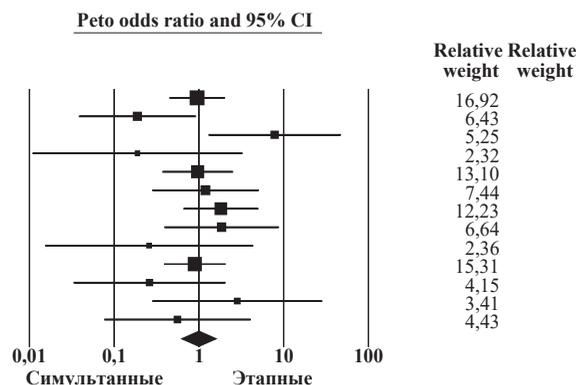


Рисунок 10. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту абсцессов у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Study name	Statistics for each study						Эт	p-Value
	Peto odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	Сим	Эт		
Tanaka et al.	0,5	0,0	4,7	-0,6	1 / 39	2 / 37	0,5276	
Capussotti et al	0,8	0,1	8,1	-0,2	1 / 31	2 / 48	0,8319	
Vassiliou et al.	0,3	0,0	25,8	-0,6	0 / 25	1 / 78	0,5713	
Luo et al.	0,8	0,3	2,4	-0,4	4 / 129	11 / 276	0,6609	
Haas et al.	1,7	0,1	23,7	0,4	1 / 55	2 / 173	0,7080	
Abbott et al.	1,4	0,3	7,4	0,4	3 / 60	3 / 84	0,6734	
Fukam et al.	1,6	0,2	13,0	0,4	3 / 41	1 / 22	0,6696	
	0,9	0,5	1,9	-0,2	13 / 380	22 / 718	0,8376	

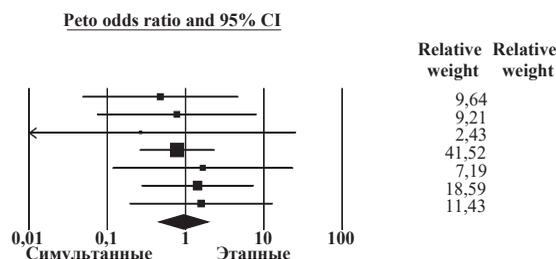


Рисунок 11. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту несостоятельности кишечных анастомозов у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Study name	Statistics for each study						Эт	p-Value
	Peto odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	Сим	Эт		
Martin et al	0,5	0,1	3,1	-0,7	2 / 134	3 / 106	0,4721	
Capussotti et al	12,8	0,2	707,9	1,2	1 / 31	0 / 48	0,2134	
Reddy et al.	3,7	0,8	18,1	1,6	4 / 135	5 / 475	0,1045	
Thelen et al.	27,6	3,4	224,4	3,1	4 / 40	2 / 179	0,0019	
Turrini et al.	0,7	0,1	4,3	-0,4	2 / 57	3 / 62	0,7191	
Capussotti et al.	6,1	0,1	315,7	0,9	1 / 70	0 / 57	0,3669	
Shpski et al.	0,2	0,0	15,8	-0,7	0 / 28	1 / 61	0,4981	
Martin et al.	2,6	0,3	21,8	0,9	2 / 70	2 / 160	0,3920	
Luo et al.	0,7	0,2	3,3	-0,4	2 / 129	6 / 276	0,6748	
Brouquet et al.	1,7	0,2	13,5	0,5	2 / 43	2 / 72	0,5974	
Патомко с соавт.	0,7	0,2	3,0	-0,5	2 / 61	7 / 144	0,6140	
Abbott et al.	2,8	0,3	28,6	0,9	2 / 60	1 / 84	0,3764	
Slessor et al.	5,0	0,4	57,8	1,3	2 / 36	1 / 76	0,1963	
Mayo et al.	19,4	0,3	1227,5	1,4	1 / 329	0 / 647	0,1608	
Aslam Ejaz et al.	0,5	0,0	4,7	-0,6	1 / 111	2 / 105	0,5296	
She et al.	10,6	0,7	153,1	1,7	2 / 28	1 / 88	0,0825	
Пономаренко	0,0	0,0	2,3	-1,6	0 / 52	1 / 21	0,1156	
	1,8	0,9	3,5	1,7	30 / 141	437 / 2661	0,0899	

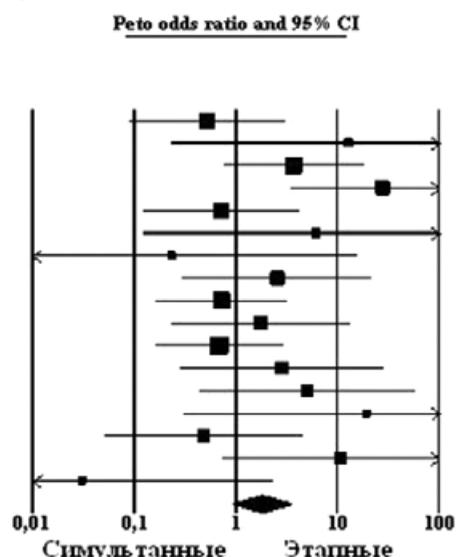


Рисунок 12. Forestplot метаанализа, оценивающий летальность у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Study name	Statistics for each study						
	Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Weber et al.	1,0	1,6	2,7	-2,2	4,2	0,6	0,5430
Chua et al.	-11,0	2,5	6,2	-15,9	-6,1	-4,4	0,0000
Tanaka et al.	2,5	2,4	5,6	-2,2	7,2	1,1	0,2926
Capussotti et al.	-6,6	1,4	1,9	-9,3	-3,9	-4,7	0,0000
Reddy et al.	-4,0	0,2	0,1	-4,5	-3,5	-17,4	0,0000
Yan et al.	-8,0	0,7	0,5	-9,3	-6,7	-11,9	0,0000
Thelen et al.	0,2	4,9	24,1	-9,4	9,8	0,0	0,9675
Turrini et al.	3,0	1,6	2,7	-0,2	6,2	1,8	0,0675
Vassiliou et al.	-8,0	1,7	3,0	-11,4	-4,6	-4,6	0,0000
Slupski et al.	3,0	0,8	0,6	1,5	4,5	3,9	0,0001
Martin et al.	-8,0	1,5	2,2	-10,9	-5,1	-5,4	0,0000
Luo et al.	-6,0	0,2	0,0	-6,3	-5,7	-33,9	0,0000
Патрокю с соавт.	5,1	2,1	4,5	0,9	9,3	2,4	0,0165
Fukam et al.	-11,0	2,6	6,6	-16,0	-6,0	-4,3	0,0000
Silberhumer et al.	-9,0	0,9	0,8	-10,8	-7,2	-9,8	0,0000
	-4,0	0,8	0,7	-5,7	-2,4	-4,8	0,0000

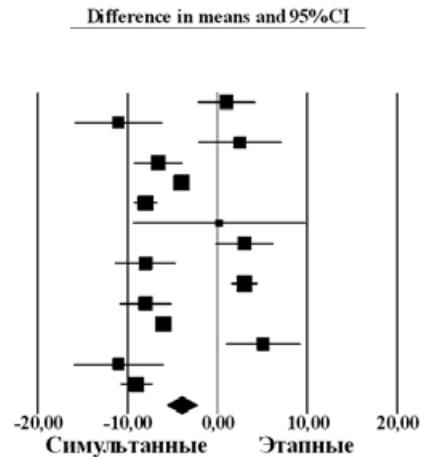


Рисунок 13. Forestplot метаанализа, оценивающий послеоперационный койко-день у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Study name	Statistics for each study						
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	Смер	Эт	p-Value
Weber et al.	1,0	0,4	2,4	0,1	16 / 35	28 / 62	0,9581
Chua et al.	0,6	0,3	1,5	-1,0	21 / 64	14 / 32	0,2955
Tanaka et al.	2,6	1,0	6,8	2,0	27 / 39	17 / 37	0,0420
Yan et al.	1,1	0,5	2,7	0,3	39 / 73	15 / 30	0,7519
Turrini et al.	1,1	0,5	2,4	0,4	34 / 57	35 / 62	0,7241
Capussotti et al.	0,7	0,3	1,3	-1,1	31 / 70	31 / 57	0,2582
Vassiliou et al.	0,9	0,3	2,2	-0,3	10 / 25	34 / 78	0,7523
Slupski et al.	2,0	0,8	5,2	1,4	20 / 28	34 / 61	0,1628
Brouquet et al.	1,3	0,6	2,9	0,7	28 / 43	42 / 72	0,4714
Haas et al.	1,2	0,6	2,4	0,6	41 / 55	122 / 173	0,5650
Патрокю с соавт.	0,7	0,4	1,4	-1,0	29 / 61	79 / 144	0,3378
Slessor et al.	1,7	0,7	4,0	1,1	27 / 36	49 / 76	0,2676
She et al.	0,4	0,1	1,0	-2,0	7 / 28	41 / 88	0,0477
Fukam et al.	0,9	0,3	2,7	-0,2	27 / 41	15 / 22	0,8518
Liet al.	13,7	1,7	112,2	2,4	32 / 60	1 / 13	0,0146
	1,1	0,8	1,4	0,5	389 / 715	557 / 1007	0,6344

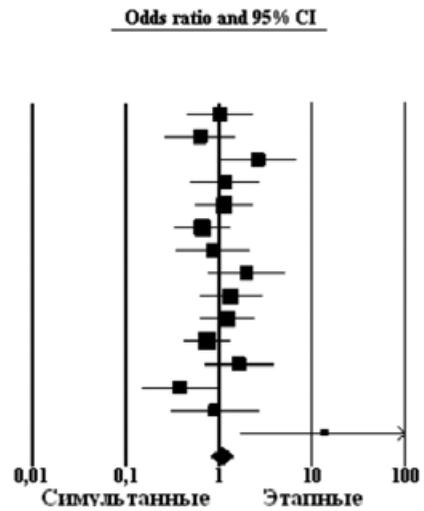


Рисунок 14. Forestplot метаанализа, оценивающий общую 3-летнюю выживаемость у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Study name	Statistics for each study							OB 5-летняя / Total
	Peto odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	Смер	Эт	p-Value	
Weber et al.	0,9	0,3	2,3	-0,3	7 / 35	14 / 62	0,7681	
Chua et al.	0,5	0,2	1,2	-1,5	18 / 64	14 / 32	0,1278	
Tanaka et al.	1,4	0,6	3,3	0,7	21 / 39	17 / 37	0,4940	
Yan et al.	1,0	0,4	2,3	-0,1	26 / 73	11 / 30	0,9200	
Thelen et al.	1,7	0,9	3,5	1,6	21 / 40	70 / 179	0,1210	
Turrini et al.	1,3	0,6	2,9	0,7	18 / 57	16 / 62	0,4881	
Capussotti et al.	1,0	0,5	2,1	-0,0	22 / 70	18 / 57	0,9856	
Vassiliou et al.	0,9	0,3	2,3	-0,3	7 / 25	24 / 78	0,7938	
Slupski et al.	1,4	0,6	3,5	0,8	13 / 28	23 / 61	0,4388	
Mcoug et al.	0,8	0,3	2,7	-0,3	7 / 32	8 / 32	0,7697	
Van der Pool et al.	7,1	1,4	34,9	2,4	6 / 8	8 / 29	0,0157	
Brouquet et al.	1,3	0,6	2,8	0,7	24 / 43	35 / 72	0,4566	
Патрокю с соавт.	0,9	0,5	1,6	-0,5	21 / 61	55 / 144	0,6104	
Mayo et al.	0,9	0,7	1,2	-0,6	138 / 329	285 / 647	0,5308	
Aslam Ejaz et al.	0,9	0,5	1,7	-0,3	30 / 111	30 / 105	0,8005	
Fukam et al.	5,8	1,3	25,3	2,4	9 / 41	0 / 22	0,0185	
Li et al.	1,0	0,3	3,4	-0,0	23 / 60	5 / 13	0,9932	
	1,1	0,9	1,3	0,7	411 / 1116	633 / 1662	0,4763	

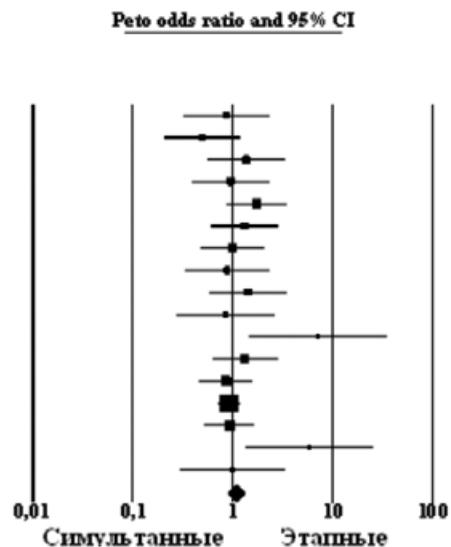


Рисунок 15. Forestplot метаанализа, оценивающий общую 5-летнюю выживаемость у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

### **МЕТААНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

В 15 исследованиях приведены данные общей 3-летней выживаемости. Общая трехлетняя выживаемость в группах симультанной и этапных операций статистически не различалась 54% vs 55%,  $p=0,6$ . Исследования являются неоднородными  $I^2=35\%$ ,  $p=0,09$  (Рис. 14).

В 17 исследованиях приведены данные общей 5-летней выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость в группах симультанной и этапных операций статистически не различалась 37% vs 38%,  $p=0,4$ . Исследования являются однородными  $I^2=15\%$ ,  $p=0,2$  (Рис. 15).

### **ПУБЛИКАЦИОННЫЕ СМЕЩЕНИЯ**

Однородность исследований представляли графически с помощью воронкообразного графика, по результатам которого определяли источники, существенно влиявшие на разброс. Учитывая тот факт, что изначально по распространенности болезни и операции на печени сравниваемые группы были неоднородны, то приведение к однородности публикаций закрепляет данное смещение (Табл. 2).

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведено сравнение классического хирургического подхода, когда опухоль толстой кишки удаляют первым этапом, а метастазы в печени удаляют после проведения неоадьювантной химиотерапии спустя 2-3 месяца 2-м этапом и альтернативного подхода, когда опухоль толстой кишки и метастазы в печени удаляют одномоментно. В настоящий момент нет единого взгляда на выбор хирургической тактики у больных с синхронными метастазами КРР в печени. Сторонники классического подхода указывают на то, что проведение химиотерапии, при которой достигается контроль метастазов в печени, служит методом отбора больных для последующей резекции печени и позволяет, таким образом, исключить больных с быстро прогрессирующим раком. Вторым аргументом служит невозможность выявления occultных метастазов в остающейся части печени при симультанной операции. Третий аргумент – при симультанной операции увеличиваются риски послеоперационных осложнений и летальности вследствие обширной хирургической травмы [7]. Сторонники симультанной операции указывают на отсутствие рисков осложнений, связанных со второй операцией, комбинированное лечение укладывается в оптимальные сроки и, возможно, после симультанной операции выживаемость лучше в сравнении с этапными операциями,

обусловленными отсутствием послеоперационного иммунодефицита после второй операции, способствующей быстрому прогрессированию рака [9,22,28]. В представленном метаанализе выявлено, что у больных с синхронными метастазами КРР в печени, которым выполнены симультанные операции, частота осложнений меньше в сравнении с этапными операциями. Послеоперационная летальность, общая трех- и пятилетняя выживаемость в группах была одинакова. В дополнение следует сказать, что послеоперационный койко-день меньше при выполнении симультанной операции в сравнении с этапной.

Однако на выбор хирургической тактики существенно влияет распространенность опухолевого процесса. Такие факторы как сопутствующая патология, локализация опухоли, число метастазов, их размер, поражение одной или обеих долей печени определяют объем операции на толстой кишке и печени. В нашем анализе выявлено, что при сопоставимой локализации рака в толстой кишке в группе этапных операций преобладали больные с множественными билобарными метастазами, и, как следствие, в этой группе больных чаще выполняли обширные резекции печени. Можно с уверенностью сказать, что меньшая частота осложнений в группе симультанных операций обусловлена смещением, поскольку для симультанных операций проходил отбор больных с меньшим распространением процесса в печени. Стоит сказать, что все данные носят ретроспективный характер за 20-летний период, а в некоторых случаях представлены совокупные данные нескольких учреждений. С накоплением опыта симультанных операций у больных с синхронными метастазами КРР происходит смещение в сторону более частого их выполнения, а в некоторых учреждениях становится операцией предпочтения [8]. Опрос колоректальных и гепатобилиарных хирургов в Великобритании показал готовность и предпочтение к выполнению симультанных операций у определенной группы больных [14].

Несмотря на, казалось бы, меньшее распространение метастазов в печени в группе симультанных операций выживаемость одинакова с группой этапных операций. Обусловлено это тем, что в группе этапных операций учитываются больные, которым выполнен второй этап хирургического вмешательства. В данном исследовании мы встречаем второе смещение, обусловленное отсутствием больных, которым не выполнен второй этап хирургического лечения по разным причинам, в том числе по причине перехода метастазов в нерезектабельное состояние в процессе химиотерапии. В этой ситуации симультанные операции могут

Таблица 2. Публикационные смещения

Автор	Исслед. n	Больные n	ОШДИ 95%	p	I <sup>2</sup>	p,I <sup>2</sup>
Локализация	27	1852	0,9 (0,7-1,1)	0,4	59%	0,0001
Можественнымтс	20	1630	0,6 (0,4-0,9)	0,007	83%	0,0001
Билобарнымтс	20	1267	0,5 (0,4-0,8)	0,0004	75%	0,0001
Обширные резекции	25	2269	0,4 (0,3-0,6)	0,00001	82%	0,0001
Кровопотеря	7		-75 (-242-91)	0,3	69%	0,003
Частота осложнений	27	1618	0,8 (0,7-1,0)	0,048	48%	0,003
Печеночная недостаточность	10	61	0,8 (0,4-1,4)	0,38	4%	0,4
Желчный свищ	11	94	0,6 (0,4-1,0)	0,042	0,001%	0,6
Абсцессы	13	152	1 (0,6-1,5)	0,9	26%	0,18
Несост. анастомоза	7	35	0,9 (0,5-1,9)	0,8	0,001%	0,9
Летальность	17	467	1,8 (0,9-3,5)	0,089	33%	0,09
Койко-день	15		-4 (-5,7-2,4)	0,00001	95%	0,0001
ОВ 3-летняя	15	946	1,1 (0,8-1,4)	0,6	35%	0,09
ОВ 5-летняя	17	1044	1,1 (0,9-1,3)	0,4	15%	0,2

нивелировать данный недостаток этапных операций. Положение, высказанное сторонниками этапных операций, о невозможности выявить оккультные метастазы в печени на момент операции несостоятельно, поскольку эти метастазы невозможно выявить и при втором этапе хирургического лечения. Химиотерапия призвана воздействовать на оккультные метастазы. Вопрос адьювантной, неоадьювантной и периоперационной химиотерапии не решен. В ряде работ показано что, проведение неоадьювантной химиотерапии у больных с осложненной первичной опухолью не приводит к необходимости удалять опухоль толстой кишки [15,37]. В такой ситуации классическая стратегия отходит на второй план и одномоментное удаление опухоли толстой кишки и метастазов в печени становится предпочтительней. На наш взгляд, последующие исследования должны определить место и безопасный объем симультанной операции у больных с синхронными метастазами КРР в печени. В данном метанализе показано, что даже при локализации опухоли в прямой кишке и метастазах в печени возможно и безопасно выполнять резекцию прямой кишки в сочетании с обширной резекцией печени [16, 33]. Современная диагностика, отработанные технологии операций на печени и толстой кишке, сопровождающиеся малой частотой осложнений и летальности, периоперационное ведение больных выводит на новый уровень симультантные операции. В случаях, когда невозможно выполнить симультанную операцию вследствие распространённости первичной опухоли или метастазов в печени или наличия выраженной сопутствующей патологии, на первое место выходят этапные хирургические операции (классический подход или обратный – «печень в первую очередь») [17,21]. В рамках данного метаанализа

невозможно осветить все вопросы комбинированного лечения столь сложной категории больных. Остались, не рассмотренными вопросы частоты выполнения радикальных операций, возможности проведения разной химиотерапии в зависимости от хирургической тактики. Рассмотрение данных вопросов в рамках ретроспективных данных за более чем 10 летний срок представляется малоинформативным, поскольку заведомо существуют смещения в публикациях, а режимы химиотерапии существенно изменились за последние 10 лет.

## ВЫВОДЫ

Выполнение симультанной операции в сочетании с экономной резекцией печени или у отобранных больных с обширной резекцией печени не приводит к увеличению частоты осложнений и летальности в сравнении с этапными хирургическими вмешательствами при одинаковой общей выживаемости. Наличие смещений в сравниваемых группах и гетерогенности публикаций, вследствие ретроспективности данных за большой период (до 20 лет), заставляет осторожно подходить к интерпретации полученных данных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пономаренко, А.А. Возможности симультантных резекций по поводу колоректального рака с метастазами в печень / А.А.Пономаренко // Доклад на Международном объединенном конгрессе Ассоциации колопроктологов России и первого ESCP/ECCO регионального мастер класса. – Москва, 2015. – с. 17.

2. Патютко, Ю.И. Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень / Ю.И.Патютко, Е.С.Чучуев, Д.В.Подлужный с соавт. // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 2. – с. 13-19.
3. Мамонтов, К.Г. Лечебная тактика при метастазах колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом / К.Г.Мамонтов, Ю.И.Патютко, А.Г.Котельников с соавт. // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – т. 19. – № 4. – с. 11-20.
4. Adam, R. Evolution of neoadjuvant therapy for extended hepatic metastases--have we reached our (non-resectable) limit? / R.Adam, E.Hoti, L.C.Bredt // J. Surg. Oncol. – 2010. – v. 102. – № 8. – p. 922-31.
5. Simmonds, P.C. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies ? P.C.Simmonds, J.N.Primrose, J.L.Colquitt et al. // Br. J. Cancer. – 2006. – v. 94. – № 7. – p. 982-99.
6. Li, Y. Simultaneous hepatic resection benefits patients with synchronous colorectal cancer liver metastases ? Y.Li, X.Bi, J.Zhao et al. // Chin. J. Cancer Res. – 2016. – v. 28. – № 5. – p. 528-535.
7. Mentha, G. Operative management of colorectal liver metastases ? / G.Mentha, S.Terraz, A.Andres et al. // Semin Liver Dis. – 2013. – v. 33. – № 3. – p. 262-72.
8. Silberhumer, G.R. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer / G.R.Silberhumer, P.B.Paty, B.Denton et al. // Surgery. – 2016. – v. 160. – № 1. – p. 67-73.
9. Gonzalez, H.D. Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment / H.D.Gonzalez, J.Figueras // HPB (Oxford). – 2007. – v. 9. – № 4. – p. 251-8.
10. She, W.H. Defining an optimal surgical strategy for synchronous colorectal liver metastases: staged versus simultaneous resection? / W.H.She, A.C.Chan, R.T.Poon et al. // ANZ J. Surg. – 2015. – v. 85. – № 11. – p. 829-33.
11. Fukami, Y. Simultaneous resection for colorectal cancer and synchronous liver metastases / Y.Fukami, Y.Kaneoka, A.Maeda et al. // Surg. Today. – 2016. – v. 46. – № 2. – p. 176-82.
12. Liberati, A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration / A.Liberati, D.G.Altman, J.Tetzlaff et al. // Bmj. – 2009. – v. 339. – p. b2700.
13. Martin, R. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis / R.Martin, P.Paty, Y.Fong et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2003. – v. 197. – № 2. – p. 233-41; discussion 241-2.
14. Qureshi, M.S. Synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: comparative views of colorectal and liver surgeons / M.S.Qureshi, P.J.Goldsmith, S.Maslekar et al. // Colorectal Dis. – 2012. – v. 14. – № 8. – p. e477-85.
15. Benoist, S. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases / S.Benoist, K.Paustrat, E.Mitry et al. // Br. J. Surg. – 2005. – v. 92. – № 9. – p. 1155-60.
16. Muangkaew, P. Outcomes of Simultaneous Major Liver Resection and Colorectal Surgery for Colorectal Liver Metastases / P.Muangkaew, J.Y.Cho, H.S.Han et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2016. – v. 20. – № 3. – p. 554-63.
17. Adam, R. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus / R.Adam, A.De Gramont, J.Figueras et al. // Oncologist. – 2012. – v. 17. – № 10. – p. 1225-39.
18. Reddy, S.K. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis / S.K.Reddy, T.M.Pawlik, D.Zorzi et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – v. 14. – № 12. – p. 3481-91.
19. Vassiliou, I. Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations / I.Vassiliou, N.Arkadopoulos, T.Theodosopoulos et al. // World J. Gastroenterol. – 2007. – v. 13. – № 9. – p. 1431-4.
20. Slupski, M. Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases / M.Slupski, Z.Wlodarczyk, M.Jasinski et al. // Can. J. Surg. – 2009. – v. 52. – № 6. – p. E241-4.
21. Baltatzis, M. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches / M.Baltatzis, A.K.Chan, S.Jegatheeswaran et al. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2016. – v. 42. – № 2. – p. 159-65.
22. de Haas, R.J. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases / R.J.de Haas, R.Adam, D.A.Wicherts et al. // Br. J. Surg. – 2010. – v. 97. – № 8. – p. 1279-89.
23. Abbott, D.E. Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases / D.E.Abbott, S.B.Cantor, C.Y.Hu et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2012. – v. 215. – № 2. – p. 262-70.
24. Slessor, A.A. Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases / A.A.Slessor, M.Chand, R.Goldin et al. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2013. – v. 39. – № 12. – p. 1384-93.
25. Mayo, S.C. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter

- international analysis / S.C.Mayo, C.Pulitano, H.Marques et al. // *J. Am. Coll Surg.* – 2013. – v. 216. – № 4. – p. 707-16; discussion 716-8.
26. Ejaz, A. Synchronous primary colorectal and liver metastasis: impact of operative approach on clinical outcomes and hospital charges / A.Ejaz, E.Semenov, G.Spolverato et al. // *HPB (Oxford)*. – 2014. – v. 16. – № 12. – p. 1117-26.
27. Capussotti, L. Timing of Resection of Liver Metastases Synchronous to Colorectal Tumor: Proposal of Prognosis-Based Decisional Model / L.Capussotti, L.Vigano', A.Ferrero et al.// *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – v. 14. – № 3. – p. 1143-1150.
28. Turrini, O. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis / O.Turrini, F.Viret, J.Guiramand et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2007. – v. 33. – № 6. – p. 735-740.
29. van der Pool, A.E. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases / A.E.van der Pool, J.H.de Wilt, Z.S.Lalmahomed et al. // *British Journal of Surgery*. – 2010. – v. 97. – № 3. – p. 383-390.
30. Weber, J.C. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases / J.C.Weber, P.Bachelier, E.Oussoultzoglou et al. // *British Journal of Surgery*. – 2003. – v. 90. – № 8. – p. 956-962.
31. Chua, H.K. Concurrent vs. Staged Colectomy and Hepatectomy for Primary Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases / H.K.Chua, K.Sondenaa, G.G.Tsiotos et al. // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2004. – v. 47. – № 8. – p. 1310-1316.
32. Tanaka, K. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases / K.Tanaka, H.Shimada, K.Matsuo et al. // *Surgery*. – 2004. – v. 136. – № 3. – p. 650-659.
33. Capussotti, L. Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Surgery / L.Capussotti, A.Ferrero, L.Vigano' et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – v. 14. – № 1. – p. 195-201.
34. Moug, S.J. Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: A case matched study / S.J.Moug, D.Smith, E.Leen et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2010. – v. 36. – № 4. – p. 365-370.
35. Luo, Y. Simultaneous Liver and Colorectal Resections Are Safe for Synchronous Colorectal Liver Metastases / Y.Luo, L.Wang, C.Chen et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – v. 14. – № 12. – p. 1974-1980.
36. Brouquet, A. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? / A.Brouquet, M.M.Mortenson, J.-N.Vauthey et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2010. – v. 210. – № 6. – p. 934-941.
37. Muratore, A. Asymptomatic Colorectal Cancer with Un-Resectable Liver Metastases: Immediate Colorectal Resection or Up-Front Systemic Chemotherapy? / A.Muratore, D.Zorzi, H.Bouzari et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – v. 14. – № 2. – p. 766-770.
38. Kaibori, M. Timing of Resection for Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer / M.Kaibori, S.Iwamoto, M.Ishizaki et al. // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2010. – v. 55. – № 11. – p. 3262-3270.
39. Yan, T.D. Synchronous Resection of Colorectal Primary Cancer and Liver Metastases / T.D.Yan, F.Chu, D.Black et al. // *World Journal of Surgery*. – 2007. – v. 31. – № 7. – p. 1496-1501.
40. Thelen, A. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer / A.Thelen, S.Jonas, C.Benckert et al.// *International Journal of Colorectal Disease*. – 2007. – v. 22. – № 10. – p. 1269-1276.
41. Martin, R.C.G. Simultaneous Versus Staged Resection for Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases / R.C.G.Martin, V.Augenstein, N.P.Reuter et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2009. – v. 208. – № 5. – p. 842-850.

# ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ПРОГНОЗА ОПЕРАЦИОННОГО РИСКА В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАЦИЙ

Борота А.В., Кухто А.П., Базиян-Кухто Н.К., Борота А.А., Онищенко Е.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького  
Кафедра общей хирургии № 1, г. Донецк  
(зав. кафедрой – д.м.н., профессор А.В.Борота)

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** При помощи разработанной в клинике экспертной системы прогноза операционного риска (ЭСПОР) уточнить показания, ведение пред- и послеоперационного периода и доказать эффективность выполнения СОВ у пациентов с различными заболеваниями толстой кишки (ЗТК) и хирургической патологией органов брюшной полости (ОБП).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В клинике общей хирургии ДонНМУ им. М. Горького на базе хирургического отделения № 2 ДОКТМО за период с 2012 по 2015 гг. проведено оперативное лечение 986 пациентов с патологией толстой кишки. Проанализированы результаты лечения 127 (12,8%) пациентов с ЗТК, имеющих сочетанную абдоминальную патологию ОБП, которым выполнены СОВ на основании разработанной ЭСПОР. Среди них женщин – 79 (62,2%), мужчин – 48 (37,8%). Возраст больных колебался в пределах от 32 до 87 лет. По поводу неопухолевой патологии толстой кишки был прооперирован 51 (40,1%) пациент, опухолевой – 76 (59,9%). Сочетание нескольких операций (2-х и более) произведено у 21 (16,5%) пациента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших СОВ, существенно не отличалось от такового после выполнения стандартных вмешательств на толстой кишке. Среди послеоперационных осложнений, которые составили 3,2%, у пациентов, перенесших СОВ, следует отметить: серомы с нагноением раны – 3 случая, пневмонии – 2, инфильтрат брюшной полости – в 1. Летальных исходов не было.

**ВЫВОДЫ.** ЭСПОР обеспечивает полноценную и эффективную коррекцию сопутствующей патологии в предоперационном периоде, профилактику интра- и послеоперационных осложнений, а также проведение эффективной целенаправленной интенсивной терапии у данной категории пациентов, что позволило во всех случаях добиться уменьшения осложнений при сохраненном одномоментном хирургическом радикализме и отказаться от сочетанного этапа ввиду очень высокого риска осложнений и возможного летального исхода 13% больным.

**[Ключевые слова: симультанные операции, экспертная система прогноза операционного риска]**

## EXPERT SYSTEM FORECAST OPERATIONAL RISK ASSESSMENT EFFECTIVE IMPLEMENTATION OF SIMULTANEOUS OPERATIONS

Borota A.V., Kuhto A.P., Baziyani-Kuhto N.K., Borota A.A., Onischenko Ye.V.  
Donetsk National medical university named after M.Gorky, Donetsk

**PURPOSE.** With developed in the clinic expert operational risk forecasting system (EORFS) to clarify evidence, conduct pre- and post-operative period and prove the effectiveness of the implementation of the SOC in patients with various diseases of the colon (CD) and surgical pathology of abdominal cavity (SPAC).

**MATERIALS AND METHODS.** For the period from 2012 to 2015 surgical treatment 986 patients with pathology of the colon. Results of treatment of 127 (12,8%) patients with SPAC concomitant abdominal pathology, which made the SO. Among them, 79 (62,2%) women, 48 (37,8%) men. The age of patients ranged from 32 do 87 years. With regard to non-tumor pathology of the colon was operated on 51 (40,1%) patients, tumor – 76 (59,9%). A combination of several transactions (2 or more) is produced in 21 (16,5%) patients.

**RESULTS.** The postoperative period in patients undergoing SOC is not significantly different from that after the implementation of standard procedures on the colon. Among the postoperative complications, which amounted to 3,2% in patients who underwent PSB should be noted: seroma with suppurating wounds – 3 cases of pneumonia – 2, infiltration of the abdominal cavity – in 1 fatal outcomes were not.

**CONCLUSION.** EORFS provides effective correction of associated pathology in the preoperative period, the prevention of intra- and postoperative complications, as well as the implementation of effective targeted intensive therapy in these patients, allowing in all cases to reduce complications while maintaining simultaneously the surgical radicalism and to abandon a combined stage because of the very high risk of complications and possible fatal outcome in 13% patients

**[Key words: expert operational risk forecasting system, simultaneous surgical treatment]**

**Адрес для переписки: Базиян-Кухто Наира Кареновна, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, кафедра общей хирургии № 1. Проспект Ильича, 16, г. Донецк, 83003, тел.: 0664118735, e-mail: naira-251088@mail.ru**

## ВСТУПЛЕНИЕ

Всемирной Организацией Здравоохранения еще в 1985 году опубликованы статистические данные, согласно которым у 25-30% больных, подлежащих оперативному лечению в связи с каким-либо заболеванием, выявляются дополнительно одно или несколько заболеваний, требующих хирургического лечения. Однако, несмотря на наличие реальных возможностей для оказания полноценной медицинской помощи больным данной категории и достижения максимального медико-социального эффекта, до настоящего времени симультанные оперативные вмешательства (СОВ) производятся лишь у 1,5-6% этих пациентов [2,6]. Крайне незначительное количество выполняемых сочетанных операций, не соответствующее реальным потребностям в них, объясняется различными авторами целым рядом причин: неполное обследование больных в предоперационном периоде, недостаточная интраоперационная ревизия органов брюшной полости, преувеличение степени операционного риска при определении возможности [1,8] проведения симультанных операций, склонность хирургов к осуществлению многоэтапного оперативного лечения сочетанных заболеваний, повышение ответственности хирурга при возможном неудачном исходе операции, психологическая неподготовленность хирургов и анестезиологов к расширению объема оперативного вмешательства. Предметом дискуссии, в настоящее время, продолжают оставаться вопросы, связанные с классификацией СОВ, определением показаний и противопоказаний к их выполнению, выбором оперативного доступа, объемом выполнения при поражении смежных органов, последовательностью выполнения основного и симультанных этапов, оценкой и особенностями постагрессивных реакций в послеоперационном периоде, ведением послеоперационного периода, а также социально-экономической эффективностью сочетанных оперативных вмешательств. Разработка оптимальных алгоритмов диагностики и лечения пациентов с заболеваниями толстой кишки (ЗТК) и сочетанной патологией ОБП является актуальной проблемой колопроктологии. Все это определяет перспективность исследований, направленных на усовершенствование диагностики и лечения данной категории пациентов. Нерешенные вопросы затрудняют объективную оценку СОВ и препятствуют их более широкому применению в клинической практике [3-5,7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

При помощи разработанной в клинике экспертной системы прогноза операционного риска (ЭСПОР) уточнить показания, ведение пред- и послеоперационного периода и доказать эффективность выполнения СОВ у пациентов с различными заболеваниями толстой кишки (ЗТК) и хирургической патологией органов брюшной полости (ОБП).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для прогнозирования показаний к оперативному вмешательству, определения степени риска и оценки эффективности выполнения СОВ использована ЭСПОР, предназначенная для решения следующих задач:

- 1) оценка тяжести протекания основного заболевания с учётом сопутствующей патологии;
- 2) прогноз степени риска интраоперационных осложнений в режиме планирования и реального времени;
- 3) рекомендация хирургической тактики при сочетанном или комбинированном оперативном вмешательстве;
- 4) прогноз степени риска послеоперационных осложнений;
- 5) определение объема предоперационной подготовки;
- 6) определение объема интенсивной терапии в послеоперационном периоде.

В состав экспертной системы входят следующие компоненты: интерфейс, база данных, база знаний, интерпретатор (решатель задач), модуль обучения системы и блок моделирования (Рис. 1).

**Выходные данные** системы следующие:

- форма течения основного заболевания с учётом сопутствующей патологии (лёгкая, средне-тяжёлая, тяжёлая);
- степень риска интраоперационных осложнений (низкая, средняя, высокая);
- показатель эффективности проведения операции;
- рекомендация хирургической тактики проведения операции;
- степень риска послеоперационных осложнений (низкая, средняя, высокая);
- определение объёма интенсивной терапии в послеоперационном периоде.

Одним из основных компонентов ЭСПОР выступает *интерпретатор* (решатель задач), в функции которого входит решение задач системы. Алгоритмы решения задач системы встроены в три его подси-

стемы: прогноза степени риска осложнений, выбора хирургической тактики и определения объема терапии.

В клинике общей хирургии ДонНМУ им. М.Горького на базе хирургического отделения № 2 ДОКТМО за период с 2012 по 2015 гг. проведено оперативное лечение 986 пациентам с патологией толстой кишки. Проанализированы результаты хирургического лечения 127 (12,8%) пациентов с ЗТК, имеющих сочетанную абдоминальную патологию ОБП, которым выполнены СОВ, основываясь на определении степени операционного риска с помощью ЭСПОР. Среди них женщин – 79 (62,2%), мужчин – 48 (37,8%). Возраст больных колебался в пределах от 32 до 87 лет. По результатам прогноза низкая степень риска (0-30%) установлена в 29% случаев, средняя (31-60%) – в 38%, высокая (61-90%) – в 20% случаев, очень высокая (>91%) – в остальных 13% случаев. Данная градация позволила нам провести необходимый объем предоперационной подготовки с учетом возможных осложнений.

По поводу неопухолевой патологии толстой кишки был прооперирован 51 (40,1%) пациент, опухолевой – 76 (59,9%). Необходимо отметить, что благодаря разработанной шкале операционного риска, 13% больным пришлось отказаться от сочетанного этапа ввиду очень высокого риска осложнений и возможного летального исхода.

Данные о характере патологии толстой кишки представлены в табл. 1.

Всем пациентам на дооперационном этапе проводилось комплексное физикальное и лабораторно-

инструментальное обследование, которое включало: клиническую оценку общего состояния, а также функций органов и систем; диагностику основного и сопутствующих заболеваний.

Клинико-лабораторные – для контроля общего состояния пациентов и оценки эффективности лечения; инструментальные методы (рентгенологические, фиброколоноскопия (ФКС), ректороманоскопия (РРС), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) – для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики заболеваний; ЭСПОР – для прогнозирования степени операционного риска, определения числа осложнений и летальности; статистические – для объективизации результатов лечебно-диагностических мероприятий в исследуемых группах.

Лабораторные методы обследования включали в себя общеклинические и биохимические анализы крови и мочи, коагулограмму. Также проводилось цитологическое и гистоморфологическое исследование как биопсийного материала, так и удаленных или резецированных интраоперационных препаратов.

Ультразвуковое исследование выполняли для обнаружения отдаленных метастазов в брюшной полости и в паренхиме печени, свободной жидкости и абсцессов в брюшной полости (в частности, межпетлевых гнойников) и малом тазу.

Компьютерную томографию органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного простран-

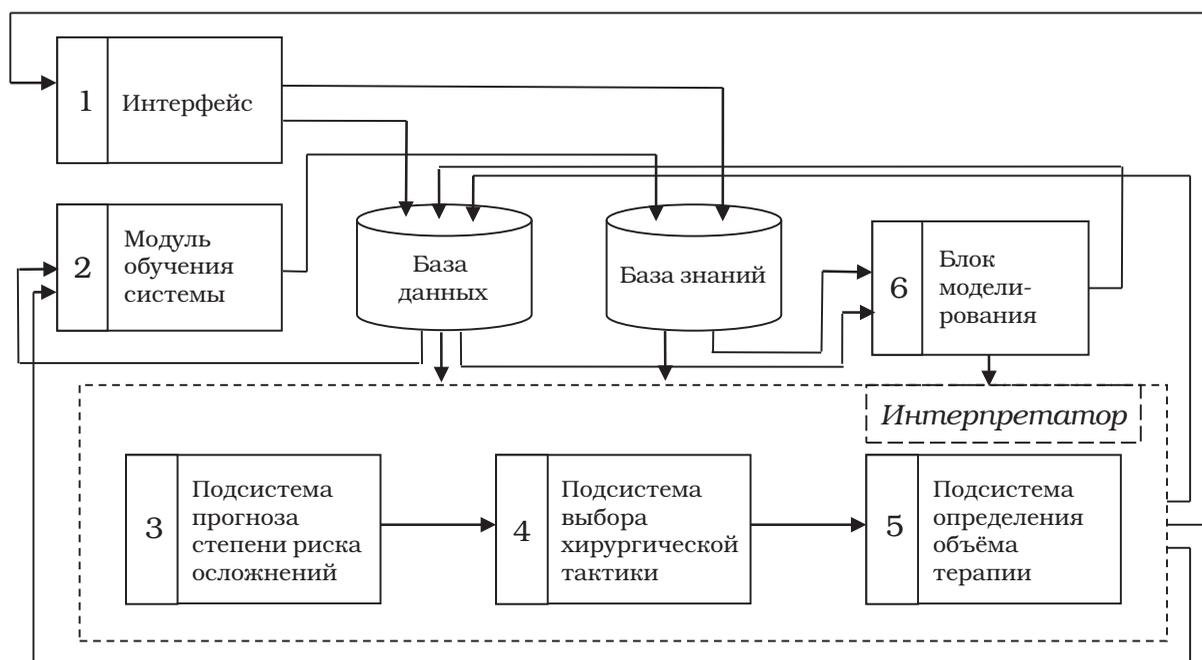


Рисунок 1. Структурная схема ЭСПОР

Таблица 1. Данные о характере патологии толстой кишки

Нозология	Количество
Рак прямой кишки	34
Рак сигмовидной кишки	31
Рак слепой кишки	13
Рак нисходящей ободочной кишки	5
Опухоль брюшной полости и забрюшинного пространства	4
Язвенный колит, тотальное поражение	8
Дивертикулез нисходящей ободочной кишки	7
Дивертикулез сигмовидной кишки	9
Мегадолихоколон, хронический колостаз	8
Болезнь Крона	4
Аденоматоз	2
<b>ИТОГО</b>	<b>127</b>

Таблица 2. Характер оперативных вмешательств, выполненных по поводу основной патологии

Вид операции	Количество больных
Резекция прямой кишки	26
Резекция сигмовидной кишки	23
Левосторонняя гемиколэктомия	29
Правосторонняя гемиколэктомия	21
Колпроктэктомия с формированием J-образного илеального резервуара, илеоанального анастомоза и протективной илеостомии	12
Субтотальная колэктомия	4
Сигмопроктэктомия с формированием илеоанального резервуара	3
Другие (внеорганные забрюшинные опухоли)	9
<b>ИТОГО</b>	<b>127</b>

ства производили с предварительным контрастированием ЖКТ и внутривенным болюсным усилением.

Для эндоскопических исследований использовали жесткий ректороманоскоп с волоконным световодом, фиброгастроскопы и фиброколоноскопы фирмы «Олимпус» с фотоприставками.

Состояние гемодинамики оценивалось путем измерения артериального давления (АД), систолического, диастолического, среднего АД, частоты сердечных сокращений с оценкой характера пульса, центрального венозного давления (ЦВД), электрокардиографии (ЭКГ).

Больным выполнялась ректороманоскопия (РРС) для оценки характера и глубины поражения стенки прямой кишки, фиброколоноскопия (ФКС) аппаратами фирмы «Olimpus» для осмотра отделов толстой кишки, ирригография и пассаж бария по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). Для диагностики и лечения внекишечных проявлений БК использовались данные ультразвуковых исследований (УЗИ), эхокардиографии (ЭхоКГ) аппаратами фирмы «Siemens».

Проводились микробиологические исследования крови, мочи, отделяемого из ран, брюшной полости, дренажей. Динамический микробиологический мониторинг нозокомиальной флоры проктологического отделения изучали с использованием

компьютерной программы EASMM (Expertanalytical system of micro biological monitoring) фирмы RANBAXY (Индия) на базе микробиологической бактериологической лаборатории ДОКТМО.

После дообследования, с помощью ЭСПОР выставлялись показания к проведению симультанного этапа с учетом возможного возникновения риска выполнения запланированного объема вмешательства, проводилась адекватная предоперационная подготовка.

Данные о характере оперативных вмешательств, которые выполнены по поводу основной патологии толстой кишки, приведены в табл. 2.

Учитывая, что операции на толстой кишке относятся к группе условно инфицированных, после лапаротомии, ревизии органов брюшной полости, оперативное лечение начинали с более чистого этапа (холецистэктомия, тубовариоэктомия, экстирпация матки с придатками и т. д.). После этого выполняли основной этап хирургического вмешательства по поводу патологии толстой кишки.

Все операции были выполнены в объеме первично – восстановительных с формированием межкишечного анастомоза, либо путем низведения ободочной кишки за анальный канал, за исключением пациентов с язвенным колитом, которым выполнялась этапная протективная илеостомия.

Холецистэктомия выполнялась при наличии ЖКБ,

Таблица 3. Данные о характере СОВ

Название	Количество
Холецистэктомия (ХЭ)	28
Тубовариоэктомия+резекция яичника	21
Герниоаллопластика	19
Аппендэктомия	14
Экстирпация матки с придатками	10
Цистовариоэктомия	6
Резекция дивертикула Меккеля	5
Удаление фиброматозного узла тела матки	4
Нефрэктомия	3
Трансанальное удаление ворсинчатой опухоли прямой кишки	2
БАР прямой кишки	1
Резекция подвздошной кишки+ХЭ+овариоэктомия	2
Резекция дивертикула 12-перстной кишки	1
ТУР мочевого пузыря	1
Экстирпация матки с придатками+резекция влагалища	1
Герниоаллопластика+нефрэктомия	1
Овариоэктомия+нефрэктомия	1
ЛХЭ+аппендэктомия	1
ЛХЭ+герниоаллопластика	1
Надвлагалищная ампутация матки с придатками+нефропексия	1
Аппендэктомия+ХЭ	1
Надвлагалищная ампутация матки с придатками+ХЭ	1
Резекция яичника+аппендэктомия	1
Резекция яичника+герниоаллопластика	1
<b>ИТОГО</b>	<b>127</b>

Таблица 4. Сравнительная характеристика СОВ и стандартных оперативных вмешательств на толстой кишке

Показатель	СОВ	Стандартные операции
Средняя продолжительность (мин.)	155±8,5	125±3,5
Средняя кровопотеря (мл)	432±58,3	326±26,5
Средняя продолжительность п/о лечения (сут.)	12±3,2	11±0,5
Частота п/о осложнений (%)	3,2	4,1

герниоаллопластика при наличии грыжи, экстирпация матки при наличии миоматозных узлов тела матки, а также симптомных фибромиомах матки. Аппендэктомия выполнялась в случаях, когда червеобразный отросток был вовлечен в параколический воспалительный инфильтрат, чаще вместе с правыми придатками матки. Нефрэктомия в 5 случаях была выполнена в связи с наличием синхронного рака почки.

Сочетание нескольких операций (2-х и более) произведено у 21 (16,5%) пациентов.

Данные о характере СОВ приведены в табл. 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших СОВ, существенно не отличалось от такового после выпол-

нения стандартных вмешательств на толстой кишке. Среди послеоперационных осложнений, которые составили 3,2%, у пациентов, перенесших симультанные операции, следует отметить: серомы с нагноением раны – 3 случая, пневмонии – 2, инфильтрат брюшной полости – в одном случае. Летальных исходов не было.

Для определения целесообразности и эффективности выполнения этих вмешательств произведена сравнительная оценка результатов выполненных нами симультанных и стандартных оперативных вмешательств (Табл. 4).

Из приведенных данных видно, что выполнение сочетанных операций не приводит к ухудшению интра- и послеоперационных показателей, что позволяет рекомендовать более широкое их выполнение.

## ВЫВОДЫ

1. ЭСПОР обеспечивает полноценную и эффективную коррекцию сопутствующей патологии в предоперационном периоде, профилактику интра- и послеоперационных осложнений, а также проведение эффективной целенаправленной интенсивной терапии у данной категории пациентов, что позволило во всех случаях добиться уменьшения осложнений при сохраненном одномоментном хирургическом радикализме
2. Разработка ЭСПОР интра- и послеоперационных осложнений может служить критериями определения степени риска оперативного вмешательства, а также прогнозирования оценки эффективности выполнения СОВ у таких пациентов, что позволяет принять решение о возможности выполнения оптимальной операции или отказаться от нее. СОВ необходимо выполнять в случаях, когда оперативное лечение показано при каждом из сочетанных абдоминальных заболеваний. Для оценки степени риска симультанной абдоминальной операции следует учитывать объем и тяжесть каждого из этапов, а также выраженность нарушений функций органов и систем.
3. Несмотря на продолжительность, объем оперативного вмешательства, считаем, что выполнение СОВ является оптимальным и оправданным, поскольку количество осложнений и функциональные результаты лечения больных в этой группе достоверно не отличаются от группы больных со стандартными оперативными вмешательствами.
4. Разработана и научно обоснована дифференцированная лечебная тактика в зависимости от локализации и характера поражения, клинического течения, операционного риска. Разработанный диагностический алгоритм предопределяет оптимальную хирургическую тактику, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения и качество жизни пациентов.

5. Благодаря разработанной шкале операционного риска, 13% больным пришлось отказаться от сочетанного этапа ввиду очень высокого риска осложнений и возможного летального исхода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баулин, Н.В. Симультанные эндохирургические операции в гинекологии и хирургии. Тезисы 8-го Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии. / Н.В.Баулин // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – с. 14-15.
2. Кузин, М.М. и соавт. Лапароскопическая и традиционная холецистэктомия: сравнение непосредственных результатов. / М.М.Кузин и соавт. // Хирургия. – 2000. – № 2. – с. 25-27.
3. Маховский, В.З. Одномоментные сочетанные операции в неотложной и плановой хирургии. / В.З.Маховский // Хирургия. – 2002. – № 6. – с. 46.
4. Евтихова, Е.Ю. Симультанные операции при патологии органов брюшной полости и послеоперационных вентральных грыжах. / Е.Ю.Евтихова, С.Н.Шурыгин, И.С.Грачев и соавт. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 3. – с. 44-45.
5. Аль Бикай Рами, А.А. Результаты симультанных операций у пациентов с желчнокаменной болезнью. / А.А.Аль Бикай Рами, С.В.Познанский, А.В.Кукушкин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2008. – т. 13. – № 3-4. – с. 87-88.
6. Евтихова, Е.Ю. Возможности симультанных операций при послеоперационных вентральных грыжах. / Е.Ю.Евтихова, Е.А.Кутырев, А.К.Гагуа и соавт. // Альманах клинической медицины. Ярославль. – 2008. – т. 17. – с. 120-121.
7. Евтихова, Е.Ю. Симультанные операции при послеоперационных вентральных грыжах. / Е.Ю.Евтихова, Д.В.Шумаков, А.Х.Гагуа и соавт. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2007. – т. 12. – № 1-2. – с. 66-68.

# К ВОПРОСУ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СВИЩЕЙ ЗАДНЕГО ПРОХОДА И ПРЯМОЙ КИШКИ

Василенко Л.И., Шаламов В.И., Полунин Г.Е., Гюльмамедов В.А., Волков В.И., Лыков В.А., Танасов И.А., Герасименко Е.А., Федорчук О.Н.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького  
Кафедра общей хирургии № 1, г. Донецк  
(зав. кафедрой – д.м.н., профессор А.В.Борота)

*ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.* Изучить результаты хирургического лечения свищей заднего прохода и прямой кишки.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* Обобщен материал хирургического лечения 53 пациентов с различными видами свищей заднего прохода и прямой кишки за период 2010-2015 гг. на базе колопроктологического центра ДОКТМО. Используются общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования по общепринятым стандартам в колопроктологии.

*РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.* Использован индивидуализированный подход, где, наряду с известными операциями: проведение лигатур, Габриель-1 и Габриель-2, применены и более современные радикальные методы оперативных вмешательств с учетом «футлярности» строения стенки прямой кишки: 1) слизисто-подслизистый лоскут; 2) слизисто-мышечный лоскут (состоящий из слизистого и подслизистого слоев и внутреннего циркулярного гладкомышечного слоя кишки). У 39 (73,6%) пациентов с трансфинктерными и экстрасфинктерными свищами выполнены методики радикально-пластических вмешательств: по способу Масляка В.М. и соавт. (1990) – 18 (34%) больных и слизисто-мышечным лоскутом по разработанной в клинике методике – 21 (39,6%) пациентов. Пациенты удовлетворительно перенесли вмешательство. У 4 (7,6%) пациентов выявлен рецидив заболевания спустя 3 недели (1 пациент) и 2-3 месяца (3 пациента) после вмешательства. Из них у 2 (3,8%) больных с трансфинктерными свищами, у 2 (3,8%) – с экстрасфинктерными прямокишечными свищами. Больные с рецидивными свищами оперированы повторно.

*ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения в хирургической проктологии трансанальных пластических вмешательств с перемещением слизисто-подслизистого или слизисто-мышечного лоскутов по известным и усовершенствованным нами методикам.

**[Ключевые слова: свищ заднего прохода, свищ прямой кишки]**

## TO THE PROBLEM OF SURGICAL TREATMENT FISTULA ANUS AND RECTUM

Vasilenko L.I., Shalamov V.I., Polunin G.E., Gulmamedov V.A., Volkov V.I., Likov V.A., Tanasov I.A., Gerasimenko Y.A., Fedorchuk O.N.  
Donetsk National medical university named after M.Gorky, Donetsk

*PURPOSE.* Examine the results of surgical treatment of fistulas of the anus and rectum.

*MATERIALS AND METHODS.* Generalized material surgical treatment of 53 patients with different types of fistulas of the anus and rectum during the period 2010-2015. based coloproctological DRKTMU center. We used clinical, laboratory and instrumental methods of investigation according to generally accepted standards of coloproctology.

*RESULTS.* We used an individualized approach, which, along with the known operations: seton, Gabriel-1, Gabriel-2, and used more modern methods of radical surgical procedures, taking into account «case» building the wall of the rectum: 1) muco-submucosal flap; 2) muco-muscular flap (consisting of mucosal and submucosal layers and inner circular smooth muscle layer of the gut). Methods of radical plastic surgery were performed in 39 (73,6%) patients with transsphincter and extrasphincter fistulas. Among them by the method of V.M.Maslyak (1990) – 18 (34,0%) patients and mucosal flap according to the technique developed in the clinic – 21 (39,6%) patients. Patients satisfactorily suffered an intervention. In 4 (7,6%) patients the disease recurred. Among them in 1 patient after 3 weeks and in 3 patients after 2-3 months after the intervention the recurrence of disease was detected. Of these in 2 (3,8%) patients was detected transsphincter fistulae and in 2 (3,8%) – extrasphincter rectum fistulas. Patients with recurrent fistulas were reoperated.

*CONCLUSION.* The results indicate the feasibility of application in surgical proctology transanal plastic interventions with the movement of mucous-submucosal or mucosal-muscle flap from the known and improved our procedures.

**[Key words: anal fistula, rectum fistula]**

**Адрес для переписки:** Василенко Леонид Иванович, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, кафедра общей хирургии № 1, Проспект Ильича, д. 16, Донецк, 83003, тел. 0622956574, e-mail: vugulmamed@rambler.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема эффективного хирургического лечения свищей заднего прохода (СЗП) и прямой кишки (СПК) продолжает оставаться актуальной в наши дни [1,2,7,8,10,12] и имеет свою более чем вековую историю [1,6-9]. Наибольшее внимание практику-

ющих проктологов привлекают следующие традиционные методики хирургического лечения СЗП и СПК:

- 1) методика рассечения СЗП в просвет прямой кишки (способ Габриель 1) – при интрасфинктерных свищах;
- 2) методика рассечения СЗП в просвет прямой

кишки с последующей пластикой наружной части сфинктера узловыми швами (способ Габриель 2) – при транссфинктерных свищах (ТСС) (при расположении свища во внутренней трети порции сфинктера прямой кишки);

3) иссечение стенки свища до стенки прямой кишки с трансанальным иссечением внутреннего отверстия (ТИВО) СПК, формированием из стенки кишки лоскута с последующим пластическим низведением сформированного лоскута и закрытием дефекта кишки на месте внутреннего свищевого отверстия перемещенным лоскутом (операция: Judd E; Judd – Picot – Robles; Laird D.R.; В.М.Масляка и др.) [1,2,6-8].

4) Не утратил своей актуальности при хирургическом лечении экстрасфинктерных, рецидивных транссфинктерных СПК и лигатурный метод (проведение 2-3 шелковых лигатур (или, в настоящее время, так называемого «сетона»), через свищевой ход (наружное и внутреннее отверстие свища с помощью изогнутого пуговчатого зонда), лигирования снаружи на ПХВ трубках с последующим дозированным подтягиванием в послеоперационном периоде [1].

Из более современных способов хирургического лечения СЗП и СПК с применением высокотехнологического оборудования, биологических или биосовместимых материалов заслуживают внимания [7] следующие:

1) операция (LIFT) [12] – перевязка свищевых ходов в межсфинктерном пространстве;

2) видеоассистированные вмешательства с использованием фистулоскопа (VAAFT) [10,11];

3) ликвидация СЗП и СПК с помощью биологических герметизирующих тампонов (PLUG) [10,11];

4) введение в свищевой ход различных композитных составов (фибриновый клей – через наружное отверстие), улучшающих регенерацию и заживление в сочетании с закрытием внутреннего свищевого отверстия перемещенным лоскутом стенки прямой кишки с целью снижения рецидива [9].

По данным Костарева И.В. и соавт. [7], операции, при которых осуществляется закрытие внутреннего свищевого отверстия одним из способов перемещенного лоскута, до настоящего времени остаются методом выбора при лечении сложных свищей прямой кишки, поскольку располагают достаточно хорошими (70-90% случаев) результатами и не вызывают выраженной травмы анального сфинктера.

В литературе [5-8] описываются различные варианты формирования лоскутов (по виду и форме с включением различного количества слоев стенки прямой кишки), каждый из которых обладает своими преимуществами и недостатками [7]. В кли-

нической практике наиболее часто применяют 4 варианта формирования лоскутов стенки прямой кишки с учетом футлярности строения прямой кишки [3,4,6-8]:

1) слизисто-подслизистый лоскут;

2) слизисто-мышечный лоскут (состоящий из слизистого и подслизистого слоев и внутреннего циркулярного гладкомышечного слоя кишки);

3) полнослойный (слизисто-подслизисто-мышечный) лоскут, в который входит и наружный продольный слой гладких мышц кишки;

4) кожно-анальный лоскут (состоит из слизисто-подслизистого слоев анального канала, части прилежащего внутреннего сфинктера и перианальной кожи). Первые три варианта лоскутов низводят в дистальном направлении, последний (четвертый вариант лоскута) перемещают в проксимальном направлении.

В клинике общей хирургии № 1 ДонНМУ, которая является областным колопроктологическим центром в Донбассе, в последние годы отдают предпочтение слизисто-подслизистому и слизисто-подслизисто-мышечному лоскутам, при низведении которых осуществляют пластическое закрытие внутреннего свищевых отверстий прямой кишки.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты хирургического лечения свищей заднего прохода и прямой кишки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем сообщении обобщен материал клинических исследований, при хирургическом лечении 53 пациентов с различными видами свищей заднего прохода и прямой кишки (Табл. 1) за период 2010-2015 гг. на базе колопроктологического центра ДОКТМО. При обследовании больных использовались общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования по общепринятым стандартам в колопроктологии. При обследовании пациентов с хроническими свищами предварительно выполняли контрастную фистулографию и последующую интраоперационную фистулохромоскопию. Использованы общестатистические методы исследования. При оперативном лечении пациентов использовали индивидуальный подход в выборе разновидности вмешательства, с учетом разновидностей свищей. Наряду известными способами операции (способ Габриель 1, 2; способ Масляка В.М.) применяли усовершенствованный в клинике лоскутный способ [5] пластики внутрен-

Таблица 1. Перечень выполняемых операций в зависимости от вида прямокишечных свищей

№ п/п	Способ операции	Виды прямокишечных свищей по отношению к сфинктеру			Всего	
		Интра-	Транс-	Экстра-	Абс.	%
1	Габриель-1	6 (11,3%)	-	-	6	11,3
2	Габриель-2	-	8 (15,1%)	-	8	15,1
3	Иссечение свища с пластикой внутреннего отверстия низведенным лоскутом (по В.М.Масляку)	-	12 (22,6%)	6 (11,3%)	18	33,9
4	Иссечение свища с пластикой внутреннего отверстия низведенным лоскутом (по методике клиники)	-	15 (28,4%)	6 (11,3%)	21	39,7
Всего		6 (11,3%)	35 (66,1%)	12 (22,6%)	53	100

него отверстия свищевого канала, который состоял в следующем (Рис. 1 и Рис. 2).

Выделяли рубцово-измененный трубчатый кишечный свищ в виде шнура путем иссечения из окружающих тканей перианальной области до стенки прямой кишки с помощью скальпеля, ножниц, электрокоагулятора. С целью гемостаза использовали диатермокоагуляцию и аппарат биологического сваривания тканей ЕК-300М1, разработанный и постоянно совершенствуемый институтом электросварки им. акад. Е.О.Патона НАН Украины, обеспечивавших надежный гемостаз в ране. На расстоянии 0,5-1 см от стенки кишки прошивали

стенки свища кетгутовой нитью или рассасывающейся нитью викрил (2-0), перевязывали просвет свищевого хода в глубине раны и пересекали свищ с помощью электроножа или аппарата биологического сваривания тканей. Наружную часть свища удаляли. Трансанально осуществляли иссечение внутреннего отверстия свищевого хода (1) (Рис. 1) из поперечного полулунного окаймляющего разреза (2) на задней стенке (4) прямой кишки на протяжении 2,5-3 см.

Далее формировали трапециевидной формы слизисто-подслизисто-мышечный лоскут (3) (из слизисто-подслизистого слоя и циркулярного слоя

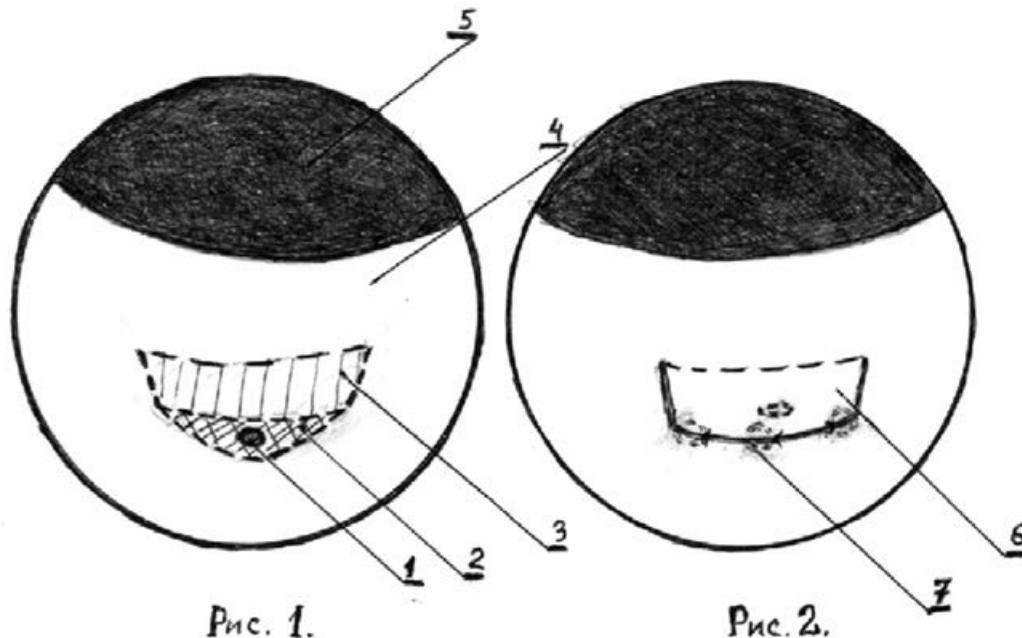


Рисунок 1. Схематическое изображение выкраивания слизисто-мышечного лоскута по методике, усовершенствованной в клинике. 1) внутреннее отверстие свищевого хода; 2) иссеченный участок стенки кишки со свищем; 3) формируемый трапециевидный слизисто-мышечный лоскут из задней стенки кишки; 4) вид задней стенки кишки; 5) просвет кишки

Рисунок 2. Схематическое изображение пластического закрытия дефекта задней стенки и свищевого хода слизисто-мышечным лоскутом. 6) общий вид лоскута; 7) швы

гладких мышц стенки прямой кишки), основанием, обращенным проксимально, из собственной стенки прямой кишки путем расслаивания стенки кишки с помощью ножниц Зибальда. Сформированный лоскут низводили в дистальном направлении (Рис. 2) и осуществляли пластическое закрытие внутреннего отверстия свищевого хода (1) подшиванием дистального края сформированного слизисто-мышечного лоскута (6) к нижнему краю неполного дефекта задней стенки прямой кишки (после иссечения внутреннего свищевого отверстия (1) обычными узловыми (7) или погружными узловыми кетгутowymi швами с использованием рассасывающейся нити викрил. При погружном шве вкол иглы, в большинстве случаев, осуществляли с наружной стороны сформированного лоскута мышечно-подслизистым швом на расстоянии 1,5-2 см от края, а выкол иглы – в подслизисто-мышечный слой дистального края стенки раны прямой кишки. При этом низведенный лоскут (6) прикрывал дефект краев раны, после иссечения внутреннего отверстия свища (1).

Больные оперированы в возрасте от 27 до 68 лет, преимущественно в трудоспособном возрасте – 43 (82,7%). Мужчин было 38 (71,7%), женщин – 15 (28,3%). Большинство пациентов – 47 (88,7%) – оперированы под эпидурально-сакральной анестезией с использованием 2% раствора лидокаина или маркаина (бупивакаина) – 20 мл – раствор для инъекций 5 мг/мл. Пять (9,4%) больных оперированы под внутривенным наркозом. Всем пациентам со свищами в послеоперационном периоде назначали адекватную антибактериальную терапию (первые 3-5 суток), с целью профилактики возможных гнойно-воспалительных осложнений; осуществляли ежедневные перевязки с адекватной санацией послеоперационных ран, наложением повязок с растворами антисептиков. В первые трое суток старались у пациентов задержать стул назначением соответствующей диеты и жидкой пищи с целью улучшения протекания репаративных процессов в тканях пациентов. С четвертых суток переводили пациентов на диету № 1.

В зависимости от разновидности свищей заднего прохода и прямой кишки выполнены 4 основных вида оперативных вмешательств, которые наглядно представлены в Табл. 1. Оперлируемые пациенты разделены на следующие 4 группы: 1) иссечение интрасфинктерных прямокишечных свищей по способу Габриель-1 – 6 (11,5%); 2) иссечение трансфинктерных свищей по способу Габриель-2 – 8 (15,4%); 3) иссечение трансфинктерных, экстрасфинктерных и рецидивных прямокишечных свищей с пластикой внутреннего отверстия лоскутным способом по Масляку В.М. и соавт. (1990) –

18 (34%) пациентов, соответственно: 12 (22,6%), 5 (9,4%) и 1 (1,9%); 4) Иссечение трансфинктерных, экстрасфинктерных и рецидивных прямокишечных свищей с пластикой внутреннего отверстия лоскутным способом по усовершенствованной методике клиники – 21 (39,6%) пациент, соответственно: 14 (26,4%), 6 (11,3%) и 1 (1,9%).

Следует отметить, что у 3 (5,7%) больных произведено иссечение сложных («подковообразных») экстрасфинктерных прямокишечных свищей с пластикой внутреннего отверстия лоскутным способом по Масляку В.М. и соавт. (1990) – 1 (1,9%), по усовершенствованной методике клиники – 2 (3,8%). У 13 (24,5%) пациентов с трансфинктерными свищами выявлена сочетанная патология. Из них у 8 (15,1%) пациентов выявлено сочетание трансфинктерных свищей и хронической геморроидальной болезни: выполнена сочетанная операция иссечения трансфинктерных свищей с геморроидэктомией; при этом, осуществлено иссечение трансфинктерных свищей с пластикой внутреннего отверстия лоскутным способом по Масляку В.М. и соавт. (1990) – 3 (5,7%) больных, по усовершенствованной методике клиники – 5 (9,4%). В 5 (9,4%) случаях у пациентов выявлено сочетание трансфинктерных свищей с хронической трещиной анального канала, произведено иссечение трансфинктерных свищей с пластикой внутреннего отверстия лоскутным способом по Масляку В.М. и соавт. (1990) – 2 (3,8%), по методике клиники – 3 (5,7%).

Таким образом, при лечении трансфинктерных и экстрасфинктерных свищей у 39 (73,6%) пациентов отдавали предпочтение двум основным радикально-пластическим способам сфинктерсохраняющих вмешательств: иссечению свищей до стенки прямой кишки, прошиванием свища с перевязкой и отсечением у стенки прямой кишки с последующей трансанальной пластикой внутреннего отверстия перемещенным слизисто-подслизистым лоскутом прямой кишки по методике Масляка В.М. и соавт. (1990) – оперировано 18 (34%) пациентов и слизисто-мышечным лоскутом по разработанной в клинике методике – оперирован 21 (39,6%) больной.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Оперированные пациенты удовлетворительно перенесли вмешательство. У 4 (7,6%) пациентов выявлен рецидив заболевания – спустя 3 недели (1 пациент) и 2-3 месяца (3 пациента) после вмешательства. Из них у 2 (3,8%) больных с трансфинктерными свищами, у 2 (3,8%) – с экстрасфинктер-

ным прямокишечным свищем. Больные с рецидивными свищами оперированы повторно. Двум (3,8%) пациентам с рецидивными трансфинктерными свищами произведено иссечение свища с обработкой окружающих свищ тканей диатермокоагулятором у 1 (1,9%) больного и аппаратом биологического сваривания тканей – у 1 (1,9%) пациента. У 1 (1,9%) больного с рецидивным экстрасфинктерным свищом был проведен через просвет свища сетон (выполнена операция Гиппократ). У пациентки с экстрасфинктерным рецидивным свищом была выполнена повторная радикальная операция: иссечение свища с пластикой внутреннего отверстия слизисто-мышечным лоскутом по методике клиники. Контрольное исследование повторно оперированных больных в сроки 4-8 недель, 3,6,12 мес. после вмешательства выявило рецидив заболевания у 1 (25%) пациента с экстрасфинктерным свищом, у которого не было выявлено сообщения свища с просветом прямой кишки. Данный больной был оперирован в третий раз, после предварительной контрастной фистулографии и интраоперационной фистулохромоскопии – произведено иссечение свища с помощью диатермокоагулятора и аппарата биологического сваривания тканей из параректальной клетчатки на глубину до 9-10 см. Связи иссеченного свища с прямой кишкой при повторном иссечении не выявили. Свищ в глубине тканей был прошит и перевязан рассасывающейся нитью, отсечен. Культи свища дополнительно была обработана «проварена» аппаратом биологического сваривания тканей. Контрольное наблюдение за больным до года рецидива свища не выявило. Следует отметить, что использование в качестве гемостаза современной гемостатической и сварочной аппаратуры и рассасывающегося лигатурного материала при перевязке иссекаемых свищей в глубине раны (в ходе иссечения трансфинктерных и экстрасфинктерных прямокишечных свищей) определенно ускорило (по нашим данным, в среднем, на  $18 \pm 1,34$  мин.) выполнение операций и вторичное заживление послеоперационных ран (в среднем, на  $4 \pm 0,56$  дня). Сроки заживления ран у оперированных, в среднем, варьировали в пределах 4-9 недель после вмешательства. Жалоб на наличие затруднений акта дефекации, вследствие рубцовых стриктур просвета анального канала не наблюдали. Случаев слабости анального сфинктера в виде недержания стула и газов у первично оперированных пациентов в сроки наблюдения от 2-3 недель до года не выявлено. У 4 (7,6%) пациентов с трансфинктерными свищами в возрасте 58-65 лет, оперированных повторно после вскрытия парапроктитов, с сочетанной геморроидальной болезнью при

контрольном осмотре, спустя 1-3 года после операции (при детализации жалоб), выявлена недостаточность анального сфинктера кишки 1 степени [после выполненных операций: у 2 (3,8%) – после операции по методике Масляка В.М. и соавт. и у 2 (3,8%) – после операции по методике клиники] в виде недостаточного удержания газов и выделения слизи на нижнем белье при сохраненном тоне сфинктера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Хирургическое лечение пациентов с хроническими свищами заднего прохода и прямой кишки требует индивидуализированного комплексного подхода.
2. В хирургическом лечении пациентов с хроническими свищами заднего прохода и прямой кишки должны, по возможности, рационально быть использованы, наряду с ранее известными операциями: Гиппократ, Габриель-1 и Габриель-2, и более современные радикальные методы оперативных вмешательств с учетом «футлярности» строения стенки прямой кишки: 1) слизисто-подслизистый лоскут; 2) слизисто-мышечный лоскут (состоящий из слизистого и подслизистого слоев и внутреннего циркулярного гладкомышечного слоя кишки).
3. Улучшение результатов лечения пациентов с хроническими свищами заднего прохода и прямой кишки обеспечивает использование современной гемостатической и сварочной аппаратуры, а также рассасывающегося лигатурного материала.
4. Наш опыт хирургического лечения пациентов с хроническими свищами заднего прохода и прямой кишки и полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения в хирургической проктологии трансанальных пластических вмешательств с перемещением слизисто-подслизистого и слизисто-мышечного лоскутов по известным и усовершенствованным нами методикам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аминев, А.М. Руководство по проктологии. / А.М.Аминев // Куйбышев: «Волжская коммуна», 1973. – т. 3. – 536 с.
2. Борота, А.В. Хирургическое лечение сочетанной неопухоловой патологии анального канала и прямой кишки. / А.В.Борота, Ф.И.Гюльмамедов, В.А.Гюльмамедов и соавт. // Колоректология. – 2016. – т. 58. – № 4. – с. 22-5.

3. Василенко, Л.И. Основы ручного кишечного шва. / Л.И.Василенко, А.В.Борота, И.Е.Седаков и соавт. // Учебное пособие (под ред. проф. Л.И. Василенко) Донецк: «Каштан», 2013. – 476 с.
4. Василенко, Л.И. Ручной кишечный шов. Монография. / Л.И.Василенко // Донецк: «Каштан», 2013. – 424 с.
5. Декларационный патент Украины UA № 43050 AA 61 B 17/00 Спосіб ліквідації внутрішнього отвору при екстрафінктерних прямокишкових норицях / Ф.І.Гюльмамедов, В.І. Шаламов, Ю.В. Карпенко, Г.Є. Полунін, П.Ф. Гюльмамедов // Бюл. № 10, 2001 р.
6. Джанелидзе, Ю.Ю. Лечение свищей заднего прохода и прямой кишки частичным низведением слизистой. / Ю.Ю.Джанелидзе // Вестник хирургии. – 1934. – № 35. – с. 76-83.
7. Костарев, И.В. Лечение свищей прямой кишки перемещенным лоскутом: устаревший подход или современный метод? (систематический обзор литературы). / И.В.Костарев, Ю.А.Шельгин, А.Ю.Титов // Колопроктология. – 2016. – т. 55. – № 1. – с. 6-15.
8. Масляк, В.М. Практическая колопроктология. / В.М.Масляк, М.П.Павловский, Ю.С.Лозинский и соавт. // Львов: «Світ», 1990. – 184 с.
9. Ellis, C.N. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: A randomized, controlled study. / C.N.Ellis, S.Clark // Dis. Colon Rectum. – 2006 Nov; 49 (11): 1736-1740.
10. Meinerо, P. Video-assisted anal fistula treatment: a new concept of treating anal fistulas. / P.Meinerо, L.Mori, G.Gasloli // Dis. Colon Rectum. – 2014 Mar; 57 (3): 354-9.
11. Schwandner, O. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) combined with advancement flap repair in Crohn's disease. / O.Schwandner // Dis. Colon Rectum. – 2013 Apr; 17 (2): 221-5.
12. Yassin, N.A. Ligation of the intersphincteric fistula tract in the management of anal fistula. A systematic review. / N.A.Yassin, T.M.Hammond, P.J.Lunniss et al. // Colorectal Dis. – 2013 May; 15 (5): 527-35.

# ВЛИЯНИЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ КОЛОСТОМИИ НА НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПРЯМОЙ КИШКИ

Зитта Д.В., Субботин В.М.

Кафедра факультетской хирургии № 1, ГБОУ ВПО «Пермский  
государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера  
Минздрава России», г. Пермь  
(заведующий кафедрой – д.м.н., профессор В.М.Субботин)

*ЦЕЛЬ.* Изучить влияние превентивной колостомии на течение раннего послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации у больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* В основу исследования легли данные о результатах хирургического лечения 186 больных с злокачественными новообразованиями прямой кишки. До начала лечения все больные были разделены на 2 группы. Пациенты группы сравнения получали стандартную периоперационную терапию, пациенты основной группы получали лечение в соответствии с программой оптимизации периоперационного периода. Пациенты обеих групп были ретроспективно разделены на 3 подгруппы: больные с незащищенным анастомозом, больные с превентивной колостомией и одностольной колостомией. Изучались следующие показатели: продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, объем инфузионной терапии, почасовой диурез, сроки активизации больных, сроки удаления дренажей и уретрального катетера, частота послеоперационных осложнений.

*РЕЗУЛЬТАТЫ.* Возраст, пол, характер сопутствующей патологии не влияли на решение о формировании превентивной колостомии. Превентивная колостомия не оказывала влияния на изученные параметры течения раннего послеоперационного периода, частоту осложнений. Формирование превентивной колостомии предотвращало катастрофические последствия несостоятельности колоректального анастомоза. Превентивная колостомия не оказала влияния на эффективность программы оптимизации периоперационного периода.

*ВЫВОДЫ.* Применение превентивной колостомии не влияет на частоту развития послеоперационных осложнений, но способно предотвратить последствия несостоятельности анастомоза после низкой передней резекции прямой кишки. Превентивная колостомия не оказывает отрицательного влияния на течение раннего послеоперационного периода. Превентивная колостомия не влияет на возможность реализации программы оптимизации периоперационного ведения больных с злокачественными новообразованиями прямой кишки и ее эффективность.

**[Ключевые слова: превентивная колостома, колоректальный рак, оптимизация периоперационного лечения]**

## INFLUENCE OF DEFUNCTIONING COLOSTOMY AFTER LOW ANTERIOR RESECTION FOR RECTAL CANCER ON EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Zitta D.V., Subbotin V.M.

Perm State Medical University, Department of Surgical diseases № 1, Perm, Russia

*The AIM of this study was to evaluate the influence of defunctioning colostomy after low anterior resection for cancer on early postoperative period and effectiveness of Fast Track protocol.*

*MATERIALS.* Retrospective analysis of medical records of 186 patients with rectal cancer who underwent anterior resection of the rectum in our department was done. All patients were allocated into 2 groups – conventional (had conventional perioperative care) and optimized (perioperative treatment according to Fast Track protocol). Both groups were subdivided into 3 subgroups (unprotected anastomosis, defunctioning colostomy and Hartmann procedure). The following data were analysed: average time of operation, operative bloodloss, volume of infusion and urination, time of mobilization, removal of drainages and catheters, postoperative complications.

*RESULTS.* Age, sex, comorbidities had no effect on decision about a preventive colostomy. The main reason for preventive colostomy was a middle-rectum location of a tumor. Preventive colostomy didn't affect the course of early postoperative period in groups. Defunctioning colostomy effectively prevent catastrophic consequences of anastomotic leakage and didn't compromise Fast Track protocol.

*CONCLUSION.* Defunctioning colostomy did not reduce postoperative anastomotic leak rate, but mitigate consequences of an anastomotic leakage. Defunctioning colostomy did not affect the course of early postoperative period and Fast Track protocol.

**[Key words: defunction stoma, colorectal cancer, optimization of perioperative care]**

**Адрес для переписки: Зитта Дмитрий Валерьевич, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ**

**ВПО ПШМУ им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава России, ул. Советская, д. 3, кв. 122, Пермь, 614008.**

**тел.: +7 (922) 2410183, e-mail: zitta@yandex.ru**

Несостоятельность колоректального анастомоза является одним из наиболее опасных осложнений раннего послеоперационного периода. К факторам риска относят: длительность операции, низкий и ультранизкий анастомоз, центральное лигирование нижней брыжеечной артерии, тотальную мезоректумэктомию, мужской пол пациента, курение, натяжение анастомозируемых петель кишки, старческий возраст, сахарный диабет, анемию, гипопротейнемию, прием глюкокортикоидов, предоперационную лучевую терапию, квалификацию хирурга, высокую степень операционно-анестезиологического риска [6,8,9,11]. Одним из наиболее эффективных средств профилактики несостоятельности анастомоза и его тяжелых последствий многие авторы считают превентивную коло- или илеостомию [2,3,6,7]. Показания и противопоказания к формированию превентивной колостомы, технические детали этого вмешательства и эффективность широко обсуждаются в современной литературе [1-3,7,11]. Однако вопрос о том, как влияет превентивная колостомия на реализацию элементов программы оптимизации периоперационного ведения «fast track», а также о влиянии программы оптимизации (в частности, отказа от предоперационной подготовки кишечника) на частоту использования и эффективность превентивной колостомы практически не изучался.

## ЦЕЛЬ

Целью исследования было изучить влияние превентивной колостомии на течение раннего послеоперационного периода у больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, а также оценить влияние превентивной колостомии на реализацию программы оптимизации периоперационного ведения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования легли данные о результатах лечения 186 больных с злокачественными новообразованиями прямой кишки, которые перенесли переднюю резекцию прямой кишки. До начала лечения все больные были разделены на 2 группы. Пациенты группы сравнения получали стандартную периоперационную терапию (81 больной). 105 пациентов основной группы получали лечение в соответствии с программой оптимизации периоперационного периода [12]. Для анализа результатов лечения пациенты каждой группы были разделены на 3 подгруппы: с незащищенным анастомо-

зом, с анастомозом и превентивной колостомой, с одностольной колостомой. Изучались следующие показатели: продолжительность операции, операционная кровопотеря, объем инфузии, почасовой диурез, сроки активизации больных, сроки удаления дренажей и уретрального катетера, восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, частота послеоперационных осложнений.

Количественные параметры оценивались с помощью среднего значения и среднеквадратичного отклонения. Сравнение средних величин осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента. Для сравнения качественных величин использован критерий  $\chi^2$  Пирсона. Также рассчитывали относительный риск (RR). Достоверными считались различия при степени вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ( $p < 0,05$ ). Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Office Excel 2016.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика сравниваемых групп больных представлена в таблице 1. Распределение больных в группах и подгруппах было равномерным. Существенных отличий между группами и подгруппами по полу и возрасту не было ( $p > 0,05$ ). Возраст и пол не оказали существенного влияния на выбор варианта завершения операции.

В группе сравнения преобладали пациенты с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки ( $p < 0,05$ ), причем, по сравнению с основной группой, у этой категории больных операции достоверно чаще завершались формированием колостомы ( $p < 0,05$ ). В основной группе у большей части больных опухоль локализовалась в средне- и нижнеампулярных отделах прямой кишки ( $p < 0,05$ ).

48 пациентов группы сравнения и 55 основной имели сопутствующие заболевания ( $p > 0,05$ ). Наиболее часто встречались артериальная гипертензия (25 – в группе сравнения, 19 – в основной,  $p < 0,05$ ), ишемическая болезнь сердца (7 и 9,  $p > 0,05$ ), сахарный диабет (8 и 9,  $p > 0,05$ ), анемия (15 и 12,  $p > 0,05$ ), ожирение (5 и 7,  $p > 0,05$ ). Сахарный диабет мы считали относительным противопоказанием к формированию анастомоза, однако распределение больных с сахарным диабетом между подгруппами было равномерным.

Средняя продолжительность операции существенно не отличалась в группах и подгруппах (Табл. 1). Операционная кровопотеря была меньше у больных основной группы, но различия были не достоверными (Табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных

	группа сравнения			основная группа		
	анастомоз без стомы	превент. стома	одноств. стома	анастомоз без стомы	превент. стома	одноств. стома
количество больных	18	34	29	35	46	24
средний возраст	69±7,1	65,4±8,5	70,3±7,9	63,6±6,6	62,9±9,2	69,7±7,1
$p_1$				>0,05	>0,05	>0,05
ЗНО в/ампул. отдела	18	19	25	32	5	6
$p_1$				>0,05	<0,05	<0,05
ЗНО с/ампул. отдела		15	4	3	38	14
$p_1$				>0,05	<0,05	<0,05
ЗНО н/ампул.отдела					3	4
продолжительн. операций, ч	2,6±0,55	3,25±0,5	2,1±0,7	3,48±0,69	3,45±0,6	3,12±0,8
$p_1$				>0,05	>0,05	>0,05
$p_2$		>0,05	>0,05		>0,05	>0,05
операционная кровопотеря, мл	350±88,8	425±142	450±217	166,13±86	231±135	197,14±80
$p_1$				>0,05	>0,05	>0,05
$p_2$		>0,05	>0,05		>0,05	>0,05

Примечание:  $p_1$  – достоверность разницы между соответствующими подгруппами основной группы и группы сравнения,  $p_2$  – достоверность разницы между подгруппой с незащищенным анастомозом и остальными подгруппами той же группы

Средний объем инфузии за время операции и первых суток после операции, как и почасовой диурез в группах больных достоверно не отличались ( $p>0,05$ ). На 2 и 3 сутки в основной группе объем инфузии был достоверно меньше, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Достоверной разницы объема инфузии между подгруппами обнаружено не было ( $p>0,05$ ) – наличие постоянной или превентивной колостомы не влияло на потребность в инфузионной терапии.

Доступ в группе сравнения во всех случаях – срединная лапаротомия. В основной группе у 32 больных – лапароскопический, у остальных – лапаротомный. Из 32 лапароскопических операций 4 были завершены постоянной колостомой, 11 – превентивной колостомой и 17 – незащищенным анастомозом. В подгруппе с незащищенным анастомозом доля больных, перенесших лапароскопическую операцию, составила 48,6%. Применение лапароскопических технологий было связано с меньшей частотой формирования как превентивной, так и постоянной колостомы. Возможно, это обусловлено особенностями отбора больных для лапароскопических операций.

Активизация больных всех трех подгрупп основной группы выполнялась в соответствии с программой ведения больных [12], достоверно раньше, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). В основной группе наличие превентивной или постоянной колостомы, вид доступа не оказывали существенного влияния на сроки и переносимость ранней активизации – разница между подгруппами недостоверна ( $p>0,05$ ). В основной группе практически все пациенты с постоянной колостомой хорошо переносили раннее начало энтерального питания. 2 больных

с анастомозом и 3 пациента с превентивной колостомой отмечали явления синдрома послеоперационной тошноты и рвоты и начали энтеральное питание позже. Наличие превентивной колостомы не оказало существенного влияния на переносимость раннего энтерального питания.

В группе сравнения у 9 больных (4 – с анастомозом и 5 – с превентивной колостомой) наблюдались явления синдрома послеоперационной тошноты и рвоты, что вынудило их задержать начало энтерального питания.

В группе сравнения дренирование брюшной полости (малого таза) выполнялось в 100% случаев. В основной группе больным с анастомозом дренирование малого таза было выполнено в 31 случае. Пациентам с превентивной колостомой достоверно чаще – во всех случаях ( $p<0,05$ ), а пациентам с постоянной колостомой достоверно реже, всего в 14 случаях ( $p<0,05$ ). Формирование превентивной колостомы было связано со значительно большей частотой дренирования брюшной полости. Дренажи удалялись существенно раньше в основной группе ( $p<0,05$ ). Наличие колостомы не оказывало влияния на сроки удаления дренажей из брюшной полости.

Потребность в парентеральных анальгетиках сохранялась достоверно дольше в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Наличие колостомы не оказывало влияния на потребность в анальгетиках.

Катетеризация мочевого пузыря выполнялась в 100% случаях перед операцией. Удаление катетера выполнялось достоверно раньше у больных основной группы ( $p<0,05$ ). Существенной разницы по срокам удаления катетера между подгруппами основной группы не было обнаружено. Наличие

Таблица 2. Послеоперационные осложнения

послеоперационные осложнения	группа сравнения			основная группа		
	анастомоз	превент. стома	постоян. стома	анастомоз	превент. стома	постоян. стома
количество больных с осложнениями	3 (16%)	13 (37%)	9 (31%)	4 (11%)	10 (21%)	2 (8,7%)
$P_1$				0,67	0,13	0,08
$P_2$		0,12	0,32		0,25	1
задержка мочеиспускания	1 (5,5%)	5 (14%)	2 (6,9%)		2 (4,2%)	
$P_1$				<0,05		
нагноение раны	2 (11,1%)	1 (2,8%)		1 (2,8%)		
$P_1$				>0,05	>0,05	
несостоятельность анастомоза	2 (11,1%)	6 (17,6%)		1 (2,8%)	5 (10%)	
$P_1$				0,26	0,51	
$P_2$		0,69			0,23	
спаечная кишечная непроходимость	1 (5,5%)	3 (8,6%)	1 (3,4%)	2 (5,6%)	2 (4,2%)	
$P_1$				>0,05	>0,05	>0,05
некроз колостомы или низведенной кишки			3 (10,3%)			2 (8,7%)
$P_1$						>0,05
парез кишечника		1 (2,8%)	1 (3,4%)			
тазовый абсцесс, абсцесс брюшной полости	1 (5,5%)	2 (5,6%)			2 (4,2%)	
$P_1$				>0,05	>0,05	
перитонит	2	1		1	2	
$P_1$				>0,05	>0,05	
эвентрация		2 (5,6%)	2 (6,9%)		2 (4,2%)	
$P_1$					>0,05	>0,05

Примечание:  $p_1$  – достоверность разницы между соответствующими подгруппами основной группы и группы сравнения,  $p_2$  – достоверность разницы между подгруппой с незащищенным анастомозом и остальными подгруппами той же группы.

превентивной колостомы не повлияло на сроки удаления катетера и риск развития нарушений мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде.

Первое отхождение газов происходило достоверно раньше у больных основной группы ( $p < 0,05$ ). Значимых различий между подгруппами основной группы не было. Наличие превентивной колостомы не оказывало существенного влияния на сроки восстановления моторной функции кишечника.

Летальных исходов не было зафиксировано. Общее количество больных с осложненным течением послеоперационного периода было достоверно больше в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). В основной группе, как и в группе сравнения, существенной разницы между подгруппами по суммарному количеству осложнений не было (Табл. 2).

Задержка мочеиспускания наблюдалась достоверно чаще в группе сравнения (Табл. 2). Раневая инфекция развилась у одного больного основной группы и трех – группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

Несостоятельность анастомоза была выявлена у 8 больных группы сравнения и 6 основной группы ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения, как и в основной, достоверной разницы в частоте развития несосто-

ятельности между подгруппами с незащищенным анастомозом и превентивной колостомой не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

Гнойные интраабдоминальные осложнения встречались несколько чаще в группе сравнения, но разница была статистически не достоверной ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения относительный риск развития перитонита у больных с несостоятельностью анастомоза был достоверно выше в подгруппе с незащищенным анастомозом по сравнению с больными с превентивной колостомой (относительный риск (RR) 6,0, нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала выше 1,  $p < 0,05$ ). В основной группе в подгруппе с незащищенным анастомозом единственный случай несостоятельности привел к развитию перитонита, тогда как в подгруппе с превентивной колостомой из 5 больных с несостоятельностью анастомоза у 2 развился перитонит. В основной группе относительный риск развития перитонита в подгруппе с незащищенным анастомозом достоверно не отличался от подгруппы с превентивной колостомой ( $p > 0,05$ ), что, вероятно, связано с малым количеством наблюдений. Относительный риск развития перитонита в случае развития несостоятельности анастомоза

в основной группе существенно не отличался от группы сравнения ( $p>0,05$ ).

Такие осложнения, как паралитическая и спаечная кишечная непроходимость, эвентрация и некроз колостомы встречались чаще в группе сравнения, но по каждому из этих осложнений разница оказалась статистически не достоверной.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основным показанием к формированию превентивной стомы считали низкий или ультранизкий колоректальный анастомоз. К таким мы относили анастомозы между ободочной кишкой и культей анального канала или прямой кишки на высоте до 3 см от зубчатой линии. Формирование толстокишечного резервуара мы также считали абсолютным показанием для колостомии. Более высоко расположенные анастомозы страховались превентивной стомой только при наличии дополнительных факторов риска – ожирение, сахарный диабет, технические трудности при формировании анастомоза, неуверенность в герметичности анастомоза. Анастомозы, расположенные на уровне тазовой брюшины и выше, не защищались превентивной стомой.

Применение превентивной колостомии не оказало существенного влияния на продолжительность операций, объем кровопотери и инфузионной терапии, сроки удаления дренажей и уретрального катетера, потребность в анальгетиках, а также на сроки восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Все больные основной группы выполняли намеченный план ведения периоперационного периода. Наличие превентивной колостомы не повлияло на реализацию элементов программы оптимизации.

Наибольший интерес представляло влияние превентивной колостомии на структуру послеоперационных осложнений. По данным нашего исследования, формирование колостомы не оказало существенного влияния на частоту послеоперационных осложнений. В обеих группах больных количество осложнений в подгруппах с превентивной колостомой оказалось наибольшим, но разница была статистически не достоверной. Скорее всего, это объясняется тем, что в подгруппы с превентивной колостомой вошли самые сложные и тяжелые больные – пациенты с раком ниже- или среднеампулярного отдела прямой кишки, которым выполнялась тотальная мезоректумэктомия и формировался низкий или ультранизкий анастомоз, присутствовали другие факторы риска. Кроме того, было

зафиксировано 2 осложнения, непосредственно связанного с формированием колостомы – пролапс стомы, в одном случае не удалось избежать повторной операции.

В подгруппах с незащищенным анастомозом у всех больных с несостоятельностью анастомоза развился перитонит и абдоминальный сепсис, требовалась релапаротомия. В подгруппах с превентивной колостомой в большинстве случаев несостоятельность анастомоза протекала субклинически, часто выявлялась активно при осмотре и не требовала хирургической коррекции. В 3 случаях, несмотря на наличие превентивной колостомы, развился перитонит. Отсутствие ожидаемого эффекта от колостомии у этих больных можно объяснить тем, что операции выполнялись по поводу запущенного местно-распространенного рака прямой кишки, осложненного субкомпенсированной кишечной непроходимостью, сопровождались высокой обработкой магистральных сосудов, парааортальной и тазовой лимфаденэктомией, перитонеумэктомией, тазовая брюшина не ушивалась. Несостоятельность анастомоза развивалась в течение первых 3 суток с момента операции, что способствовало быстрой диссеминации инфекции. Результаты нашего исследования показали, что формирование превентивной колостомы не снижает частоты развития несостоятельности анастомоза, но надежно предотвращает его тяжелые последствия, такие как перитонит и абдоминальный сепсис, что согласуется с литературными данными [4,7].

## ВЫВОДЫ

Применение превентивной колостомии не влияет на частоту развития послеоперационных осложнений, но способно предотвратить последствия несостоятельности анастомоза после низкой передней резекции прямой кишки. Превентивная колостомия не оказывает отрицательного влияния на течение раннего послеоперационного периода. Превентивная колостомия не влияет на возможность реализации программы оптимизации периоперационного ведения больных с злокачественными новообразованиями прямой кишки и ее эффективность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Akioshi, T. Complications of loop ileostomy closure in patients with rectal tumor. / T.Akioshi, Y.Fujimoto, T.Konishi et al. // World J. Surg. – 2010; Aug; 34 (8). –

- p. 1937-42.
2. Buchs, N. Incidence, consequences and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study / N.Buchs, Gervaz, M.Secic et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2008; Mar; 23 (3). – p. 265-70.
  3. Chude, G. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. / G.Chude, N.Rayate, V.Patris // *Hepatogastroenterology.* – 2008; Sep-Oct; 55 (86-87). – p. 1562-7.
  4. Cong, Z. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer. / Z.Cong, C.Fu, H.Wang et al. // *World J. Surg.* – 2009, Jun., 33 (6). – p. 1292-7.
  5. Coros, M. Indications of a defunctioning stoma in colorectal anastomosis – our experience and review of the literature. / M.Coros, S.Sorlea, A.Hintea et al. // *Chirurgia.* – 2016. – № 2. – p. 138-143.
  6. Huser, N. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. / N.Huser, C.Michalski, M.Erkan et al. // *Ann. Surg.* – 2008. Jul; 248 (1). – p. 52-60.
  7. Matthiessen, P. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. / P.Matthiessen, O.Hallbook, J.Rutegard // *Ann. Surgery.* – 2007. Aug., 246 (2). – p. 207-14.
  8. Matthiessen, P. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. / P.Matthiessen, O.Hallbook, M.Andersson et al. // *Colorectal Dis.* – 2004; Nov 6 (6). – p. 462-9.
  9. Sharma, A. Closure of defunctioning loop ileostomy is associated with considerable morbidity. / A.Sharma // *Colorectal dis.* – 2013. Apr; 15 (4). – p. 458-62.
  10. Ruggiero, R. Postoperative peritonitis due to anastomotic dehiscence after colonic resection. Multicenter experience, retrospective analysis of risk factors and review of the literature. / R.Ruggiero, L.Sparavigna, G.Docimo et al. // *Ann. Ital. Chir.* – 2011 Sep-Oct; 82 (5). – p. 369-75.
  11. Wong, N. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. / N.Wong, K.Eu // *Dis. Colon Rectum.* – 2005; Nov. 48 (11). – p. 2076-9.
  12. Зитта, Д.В. Применение программы оптимизации периоперационного ведения больных в плановой колоректальной хирургии. / Д.В.Зитта, В.М.Субботин // *Колопроктология.* – 2013. – № 1. – с. 15-18.

# ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Лядов В.К.<sup>1,2</sup>, Кочатков А.В.<sup>2</sup>, Негардинов А.З.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> кафедра онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, г. Москва  
(ректор – академик РАН, профессор Л.К.Мошетова)

<sup>2</sup> отделение хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ, г. Москва  
(директор – профессор И.Г.Никитин)

*ЦЕЛЬ.* Изучить влияние стандартизированного протокола периоперационного ведения пациента на результаты резекций толстой кишки по поводу рака, в т. ч., среди пациентов в возрасте 75 лет и старше.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* Проведен ретроспективный анализ результатов 745 резекций толстой кишки, проведенных с марта 2009 по окт. 2016 г. На начальном этапе работы (2009-2013, 220 операций, 45 – у пациентов старческого возраста) компоненты протокола применялись спорадически. В 2014-2015 гг. (354 операции, 82 – при возрасте пациента 75 лет и старше) началось внедрение стандартизированного протокола новой командой хирургов-колопроктологов. В 2016 г. протокол применялся систематически у всех пациентов (186, 51 – старшей возрастной группы). Изучены ближайшие результаты вмешательств.

*РЕЗУЛЬТАТЫ.* В общей выборке пациентов отмечено статистически незначимое (за исключением продолжительности послеоперационного койко-дня) улучшение результатов операций по мере внедрения стандартизированного протокола. Однако в старшей возрастной группе отмечено статистически достоверное снижение летальности, числа осложнений, продолжительности пребывания на койке у пациентов, получивших лечение по унифицированному протоколу.

*ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Применение стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов, основанного на данных доказательной медицины, позволяет значительно улучшить ближайшие результаты резекций толстой кишки по поводу рака у пациентов старческого возраста.

**[Ключевые слова: рак ободочной кишки, рак прямой кишки, стандартизированный периоперационный протокол, старческий возраст]**

## STANDARDIZED ENHANCED RECOVERY PROTOCOL IMPROVES OUTCOMES AFTER COLORECTAL RESECTIONS IN ELDERLY PATIENTS

Lyadov V.K., Kochatkov A.V., Negardinov A.Z.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chair of Oncology, Moscow, Russia

*AIM.* To evaluate the influence of standardized enhanced recovery protocol on the results of oncological colorectal resections in elderly (≥75) patients.

*MATERIALS AND METHODS.* We retrospectively analyzed the results of 745 colorectal resections, performed from March 2009 till Oct. 2016. During 2009-2013 (220 procedures, 45 among the elderly) only sporadic components of enhanced recovery were used. In 2014-2015 (354 surgeries, 82 among the elderly) new surgical team developed and started to implement a standardized enhanced recovery protocol. In 2016 (186 procedures, 51 among the elderly) the protocol was systematically used in every patient. Short-term surgical results were analyzed.

*RESULTS.* Generally, implementation of enhanced recovery protocol led to mild but not statistically significant improvement of short-term results. Only postoperative hospital stay decreased significantly. However, we observed a dramatic improvement of short-term results after the implementation of enhanced recovery protocol among the elderly patients.

*CONCLUSION.* Standardized evidence-based enhanced recovery protocol leads to significant improvement of short-term surgical results in elderly patients undergoing colorectal surgery for cancer.

**[Key words: colonic cancer, rectal cancer, elderly patient, standardized enhanced recovery protocol]**

**Адрес для переписки: Лядов Владимир Константинович, Ивановское ш., д. 3, Москва, 125367,**

**тел.: +7 (916) 1956827, vlyadov@gmail.com**

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком толстой кишки в нашей стране ежегодно растет. Злокачественные опухоли ободочной или прямой кишки каждый год выявляются более чем у 60 тысяч человек. Оперативное лечение является важнейшим компонентом терапии для подавляющего большинства пациентов. Учитывая старение населения, все более актуальной задачей для хирургов-колопроктологов становится поиск путей безопасного выполнения операции у пациентов пожилого и старческого возраста [1].

Показано, что стандартизация всех аспектов периоперационного ведения пациентов в виде единого протокола ускоренного выздоровления (ПУВ) является оптимальным способом снижения числа неблагоприятных исходов операции на толстой кишке [2,3,5,7]. В то же время, эффективность различных компонентов ПУВ, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста, изучена недостаточно. Проведен анализ результатов радикальных вмешательств по поводу рака толстой кишки у пациентов различных возрастных групп на различных этапах внедрения стандартизированного протокола периоперационного ведения пациента.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ записей проспективного регистра колопроктологических пациентов. С марта 2009 по октябрь 2016 гг. в отделении хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России выполнено 745 резекции толстой кишки по поводу рака, в т. ч. 45% – лапароскопическим доступом. Опухоли правой половины ободочной кишки были отмечены у 23% пациентов, левой половины и сигмовидной кишки – у 47%, опухоли прямой кишки – у 30% больных. Пациенты старческого возраста составили 24%. У 50% пациентов показанием к операции послужили опухоли I-II стадии, у 35% больных отмечена III стадия заболевания, у оставшихся пациентов операция выполнялась по паллиативным показаниям либо как этап комплексного лечения метастатического рака.

С 2009 по 2013 гг. в отделении не было специализированной колопроктологической группы, в год выполнялось не более 50 онкологических резекций толстой кишки (всего 123 открытых и 97 лапароскопических операций). Элементы протокола ускоренного выздоровления применялись эпизодически в соответствии с предпочтениями оперировавшего хирурга.

В конце 2013 г. отделение покинул ведущий хирург, выполнивший более половины резекций кишки в 2009-2013 гг. В то же время, увеличение числа пациентов потребовало создания на функциональной основе специализированного центра онкоколопроктологии, операции в котором стали выполняться 4 специалистами. Необходимо отметить, что лишь у одного хирурга на момент начала работы центра был опыт >20 лапароскопических резекций кишки, в связи с чем, результаты работы необходимо оценивать с учетом периода обучения специалистов.

В 2014-2015 гг. на основе международных рекомендаций [6] был разработан и начал внедряться в практику центра онкоколопроктологии стандартизированный протокол ускоренного выздоровления пациентов. Всего за этот период было проведено 202 открытых и 152 лапароскопических резекции кишки по поводу рака. Протокол был разбит на пред-, интра- и послеоперационные этапы.

Предоперационные мероприятия включали в себя коррекцию соматических заболеваний, детальное информирование пациента и его родственников об особенностях операции и периоперационно-профилактику тромбоземболических осложнений (инъекция антикоагулянтного препарата за 12 ч до операции и компрессионный трикотаж), механическую подготовку кишечника только при запланированном выведении превентивной илеостомы, антибиотикопрофилактику за 1 ч до разреза (цефалоспорины 2 поколения), отказ от вечернего голодания и питье 200-400 мл сладкого чая утром за 2-3 часа до начала анестезии, отказ от премедикации.

К интраоперационным мероприятиям относились установка эпидурального катетера при открытых операциях, отказ от установки назогастрального зонда, отказ от рутинной установки центрального венозного катетера, рестриктивный инфузионный протокол (обычно 1 л сбалансированных солевых растворов на 2-3 ч операции), поддержание и контроль нормотермии, профилактика кровопотери. Вопрос о необходимости дренирования в конце операции оставляли на усмотрение оперирующего хирурга, однако практически не применяли установку более чем 1 дренажа. Наиболее часто отказ от дренирования брюшной полости практиковали после резекции сигмовидной кишки. Стремилась к экстубации на операционном столе и переводу пациентов в профильное отделение через палату пробуждения, минуя отделение реанимации.

В послеоперационном периоде при успешной экстубации на операционном столе пациентов в отделении онкологии либо палате интенсивной терапии активизировали инструкторы ЛФК. Обезболивание

осуществляли без применения опиатных анальгетиков комплексно. После открытых операций сочетали продленную эпидуральную аналгезию ропивакаином через эластомерную помпу в течение 2-3 суток, контролируемую пациентом внутривенную аналгезию трамадолом либо внутривенное введение нефопама через помпу, а также 2 нестероидных противовоспалительных препарата различного механизма действия (напр., парацетамол и кеторолак). Обезболивание после лапароскопических операций отличалось лишь отсутствием эпидурального компонента. Со дня операции пациенты пользовались индивидуальным побудительным спирометром. Вечером в день операции давали пациентам пить, на следующий день кормили хирургическим столом, со 2 суток пациенты получали щадящую, либо обычную диету. При отсутствии послеоперационных осложнений планировали выписку на 5-6 сутки после лапароскопических вмешательств и на 6-7 сутки после открытых операций. С 2015 г. в обязательном порядке на 2 и 4 сутки послеоперационного периода контролировали уровень в крови С-реактивного белка.

С начала 2016 г. вышеуказанный протокол применялся в строго обязательном порядке, без отклонений. До конца октября было проведено по 86 открытых и лапароскопических резекций. Особое внимание у пациентов старческого возраста обращали на отказ от подготовки кишечника и премедикации для профилактики электролитных нарушений и энцефалопатии.

Методология проведения операций с 2009 г. практически не менялась. При раке правой половины и поперечной ободочной кишки выполняли высокую перевязку сосудов и полную мезоколонэктомию. При раке печеночного изгиба либо массивных опухолях слепой кишки с выраженной лимфаденопатией проводили D3 лимфодиссекцию. При раке левой половины и сигмовидной кишки при лигировании нижней брыжеечной артерии стремились сохранить гипогастральное нервное сплетение. Апикальный лимфатический узел и ткани вдоль нижних брыжеечных сосудов удалялись. При раке прямой кишки выполняли тотальную или при достаточном отступе от края опухоли, парциальную мезоректумэктомию. Брюшно-промежностную экстирпацию выполняли по экстралеваторной методике с последующей пластикой промежности правой ягодичной мышцы. Предоперационная химиолучевая терапия проводилась при раке прямой кишки cT3-4N0-2. С 2015 г. патоморфологическую оценку препарата проводили по стандартизированному протоколу.

Для оценки осложнений применяли классификацию Dindo-Clavien, основанную на степени инва-

зивности манипуляций, потребовавшихся для купирования осложнения. Учитывали госпитальную летальность.

Различия между группами оценивались с помощью критерия Стьюдента или хи-квадрата с поправкой Йейтса. Использовали программу SPSS 20.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 приводятся ближайшие результаты оперативного лечения пациентов по периодам исследования. Статистически значимые различия были получены между числом конверсий на первом и последующих этапах исследования, что, вероятно, определяется предпочтениями оперировавших хирургов. Также отмечено статистически значимое сокращение продолжительности послеоперационного пребывания пациента на койке. Число осложнений и послеоперационная летальность также снижались во втором периоде исследования по сравнению с начальным и в периоде рутинного применения единого протокола по сравнению с периодом его внедрения, однако статистически значимых различий мы не получили. Таким образом, одной из возможных причин сокращения продолжительности послеоперационного койко-дня мы считаем именно детальное следование протоколу, прежде всего, у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода.

Количество пациентов в возрасте 75 лет и старше возрастало на протяжении периода исследования от 20% в период 2009-2013 гг., до 23% – в 2014-2015 гг. и 30% – в 2016 г. (Табл. 2). Применение стандартизированного протокола периоперационного ведения у больных старческого возраста позволило добиться статистически значимого улучшения результатов по всем основным ближайшим результатам операций.

Надо отметить, что в целом отношение пациентов к стандартизированному протоколу ведения положительное, и большинство пациентов после предоперационной беседы с лечащим врачом и медсестрой-координатором сами стремятся к соблюдению всех намеченных деталей. Благодаря принятой схеме ведения пациентов, удалось добиться снижения числа как хирургических, так и нехирургических осложнений, что особенно непросто у соматически отягощенных пожилых пациентов. С нашей точки зрения, большую роль для профилактики развития послеоперационной пневмонии и энцефалопатии играют такие пункты протокола, как отказ от предоперационной седации бензодиазепинами, поддержание нормотермии, рестриктивная инфузионная

Таблица 1. Результаты в зависимости от периода выполнения операции

Показатель	2009-2013, n=220	2014-2015, n=354	2016, n=172
Ср. кровопотеря, мл	130	90	80
Ср. длительность, мин.	205	205	208
Наличие конверсии при лапароскопии, %	30	3,1	3,6
Госпитальная летальность, %	2,7	1,7	0,6
Легкие осложнения (Dindo-Clavien I-II), %	16	16	14,5
Тяжелые осложнения (Dindo-Clavien III-IV), %	25	18,5	14,5
Несостоятельность анастомоза, %	11	11,1	5,2
Послеоперационный койко-день, медиана (средн.), сут.	10 (12,3)	7 (10,3)	6 (7,5)

Таблица 2. Результаты у пациентов в возрасте 75 лет и старше

Показатель	2009-2013, n=45	2014-2015, n=82	2016, n=51
Лапароскопический доступ, % (число конверсий)	29 (3/13)	34 (0/28)	47 (2/24)
Госпитальная летальность, %	8,9	3,7	2
Легкие осложнения (Dindo-Clavien I-II), %	18	12	12
Тяжелые осложнения (Dindo-Clavien III-IV), %	27	20	14
Несостоятельность анастомоза, %	11,1	9,8	2
Послеоперационный койко-день, медиана (средн.±ст.откл.), сут	11 (13±8)	7 (10±8)	6 (8±7)

поддержка с ранним началом самостоятельного приема пищи, ранняя активизация, безопасная аналгезия. Единственным компонентом протокола, который мы считаем не всегда возможным в старшей возрастной группе, это экстубация на операционном столе, хотя активное взаимодействие между хирургом и анестезиологом позволяют добиться ранней экстубации у большинства пожилых пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение является основным и наиболее эффективным методом лечения рака толстой кишки. Успехи современной анестезиологии и хирургии позволяют расширять показания к операции у очень пожилых и соматически ослабленных пациентов [4]. Однако зарубежными исследователями, в частности, специалистами из университетской клиники Лозанны под руководством проф. Demartines N., показано, что число осложнений в плановой колоректальной хирургии у пациентов пожилого возраста, как в открытом, так и лапароскопическом исполнении, достигает 50% [9].

В то же время, именно среди ослабленных пациентов задача снижения числа осложнений стоит особенно остро, поскольку их развитие у пожилого пациента может привести к намного более драматичным последствиям, нежели у молодого пациента. Результаты нашего исследования подтверждают это: из 6 (2,7%) летальных исходов, отме-

ченных на раннем этапе работы при отсутствии стандартизированного подхода к ведению пациентов, 5 развились именно у пациентов старческого возраста. Более того, само по себе развитие послеоперационных осложнений негативно сказывается на отдаленной выживаемости пациентов [8].

Именно в колоректальной хирургии было убедительно показано рядом исследователей, что стандартизация подходов к периоперационному ведению пациентов на основе доказательных данных («фаст-трек хирургия», «enhanced recovery», «протоколы ускоренного выздоровления») способствует значительному снижению числа послеоперационных осложнений. Проведенные исследования показывают: тщательная подготовка пациентов и их отбор в специализированных центрах колоректальной хирургии позволяют настолько обезопасить проведение резекций толстой кишки, что целый ряд пациентов в состоянии покинуть стационар через 1-2 дня после операции [2,3,5,7].

Наше исследование демонстрирует, что пересмотр подходов к ведению пациентов на основе доказательных данных и формирование стандартизированного периоперационного протокола позволяют улучшить результаты операций даже в исполнении хирургов, только обучающихся современной колоректальной хирургии. Именно влиянием кривой обучения на результаты исследования мы объясняем существенное число осложнений на начальном этапе внедрения протокола (2014-2015 гг.). Разумеется, само по себе накопление хирургического опыта способно значительно повлиять на частоту развития таких специфических осложне-

ний колоректальной хирургии, как несостоятельность анастомоза. И все же в нашей когорте пациентов результаты работы опытных специалистов, не использовавших стандартизированные подходы к лечению больных, уступают результатам команды менее квалифицированных хирургов, работающих по единому протоколу. Вероятно, больший размер выборки позволил бы нам продемонстрировать эффективность подобного подхода не только среди пациентов старческого возраста, но и среди прочих групп пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение стандартизированного протокола периоперационного ведения пациента позволяет существенно улучшить ближайшие результаты резекций толстой кишки по поводу рака в группе пациентов старческого возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн, А.Д. Злокачественные образования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). /Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой.// М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2016. – 250 с.
2. Лядов, В.К. Влияние стандартизированного алгоритма периоперационного ведения на результаты правосторонней гемиколэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста. / В.К.Лядов, А.В.Кочатков, А.З.Негардинов // Онкологическая колопроктология. – 2016. – № 6 (2). – 24-28.
3. Шельгин, Ю.А. Оптимизация периоперационного процесса у пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки. / Ю.А.Шельгин, С.И.Ачкасов, И.В.Лукашевич // Хирургия. – 2015. – № 4. – с. 76-81.
4. Biondi, A. Role of surgery for colorectal cancer in the elderly. / A.Biondi, M.Vacante, I.Ambrosino et al. // World J. Gastrointest. Surg. – 2016; 8 (9): 606-613.
5. Kehlet, H. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. / H.Kehlet, T.Mogensen // Br. J. Surg. – 1999; 86 (2): 227-30.
6. Lassen, K. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. / K.Lassen, M.Soop, J.Nygren et al. // Arch. Surg. – 2009; 144 (10): 961-9.
7. Levy, B.F. 23-hour-stay laparoscopic colectomy. / B.F.Levy, M.J.Scott, W.J.Fawcett et al. // Dis. Colon Rectum. – 2009; 52 (7): 1239-43.
8. Odermatt, M. Major postoperative complications following elective resections for colorectal cancer decrease long-term survival but not the time to recurrence. / M.Odermatt, D.Miskovic, K.Flashman et al. // Colorectal Dis. – 2015; 17 (2): 141-9.
9. Slieker, J. Enhanced recovery ERAS for elderly: a safe and beneficial pathway in colorectal surgery. / J.Slieker, P.Frauche, J.Jurt et al. // Int. J. Colorectal Dis. – 2017; 32 (2): 215-221.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ПРЕПАРАТА ФИССАРИО ДЛЯ НАРУЖНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕМОРРОИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

Селиверстов Д.В., Гетьман М.А., Мануилов Д.М.,  
Хубезов Д.А., Кузнецов А.В., Юдин В.А., Новиков С.В.,  
Родимов С.В., Пучков Д.К., Ермилова Т.П., Морозова Н.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Рязанский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, г. Рязань

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Доказать преимущественную эффективность препарата Фиссаро по сравнению с препаратом Релиф Адванс при терапии анальной трещины и подтвердить данные по его безопасности, полученные на предшествующих этапах разработки.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено многоцентровое, открытое, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование в параллельных группах с активным контролем (мазь Релиф Адванс) на базе 18 центров в России с участием 188 пациентов. Участие в исследовании приняли пациенты, имеющие глубокие и поверхностные анальные трещины в сочетании с хроническим геморроем. Пациенты применяли исследуемые препараты 2 раза в день в течение 28 дней. Первичным критерием оценки эффективности являлась доля пациентов с полным заживлением анальной трещины и эпителизацией на День 28 от начала терапии. Также было выполнено исследование фармакокинетики: определялась концентрация нифедипина в плазме крови. Оценка безопасности проводилась на основании частоты и характера зарегистрированных нежелательных явлений.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анализ эффективности продемонстрировал статистически значимые различия в пользу исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения по первичному показателю эффективности – доля пациентов с заживлением анальной трещины на День 28. Разность долей ответов между группой исследуемого препарата и препарата сравнения в популяции полного набора данных (с восстановлением пропущенных значений) составила 24,5% (двусторонний 95% ДИ для разности долей [11,9; 37,0%],  $p < 0,001$ ), отношение долей 1,4. Анализ фармакокинетики на основании концентраций нифедипина в плазме крови показал, что после однократного ректального и местного нанесения наблюдаемые концентрации нифедипина в плазме крови существенно ниже терапевтического диапазона. В ходе исследования наиболее часто встречающиеся нежелательные явления относились к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, а также к реакциям в месте нанесения препарата. В исследовании не были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, серьезные непредвиденные лекарственные реакции или случаи смерти. В ходе исследования не было отмечено влияние препарата Фиссаро на показатели клинического, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и ЭКГ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Препарат Фиссаро, мазь для ректального и наружного применения, является эффективным и безопасным средством для местной терапии острых анальных трещин в сочетании с хроническим геморроем. Фиссаро продемонстрировал более чем на 40% большую эффективность по сравнению с препаратом Релиф Адванс по показателю заживления анальной трещины на 28-й день лечения.

**[Ключевые слова: Фиссаро, анальная трещина, геморрой, нифедипин, лидокаин, клиническое исследование]**

## 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

Seliverstov D.V., Getman M.A., Manuilov D.M., Khubezov D.A., Kuznetsov A.V.,  
Yudin V.A., Novikov L.A., Rodimov S.V., Puchkov D.K., Ermilova T.P., Morozova N.V.  
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

**AIM.** To prove primary efficiency of Fissario in comparison with RelifAdvans for anal fissure therapy and to confirm previously received safety data.

**MATERIAL AND METHODS.** Multicenter, open, randomized, comparative clinical trial in parallel groups with active control (RelifAdvans) was conducted at 18 clinical centers in Russia. 188 patients participated. Patients with deep and superficial anal fissure in combination with chronic hemorrhoids were eligible for participation in trial. Patients administered investigational drugs 2 times a day for 28 days. Efficacy primary endpoint assessed as part of patients with full healing of anal fissure and epithelization on Day 28 from start of therapy. Also pharmacokinetics research was performed: concentration of Nifedipine in blood plasma was assessed. Safety assessment was performed based on frequency and

character of registered adverse events.

**RESULTS.** Efficacy analysis showed statistically significant differences in favor of investigational drug in comparison with comparator on efficacy primary endpoint – part of patients with healing of anal fissure at Day 28. Difference of parts of defendants between group of investigational drug and comparator in full data population (with replacement of missed data) was 24,5% (two-sided confidence interval 95% for a difference of parts [11,9; 37,0 %],  $p < 0,001$ ), ratio of parts 1,4. Pharmacokinetics analysis based on Nifedipine concentration in plasma showed that observed concentration of Nifedipine in plasma after single rectal and topical use are significantly lower than therapeutic range. Most common adverse events registered during trial were gastrointestinal tract reactions and reactions at investigational drug application site. No serious adverse events, no serious unexpected adverse drug reactions nor cases of death were registered during trial. No influence of Fissario on results of clinical blood tests, biochemical blood tests, general urinalysis and ECG were registered during trial.

**CONCLUSION.** Fissario, ointment for rectal and topical use, is an effective and safe drug, for local therapy of acute anal fissure in combination with a chronic hemorrhoids. Fissario achieved more than 40% superiority in comparison with Relif Advans based on anal fissure epithelizationrate at Day 28 of treatment.

**[Key words: Fissario, anal fissure, hemorrhoid, nifedipine, lidocaine, clinical trial]**

**Адрес для переписки: ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова МЗ РФ,**

**ул. Интернациональная, д. 3А, Рязань, 390039, тел.: + 7 (910) 642 42 22, e-mail: doctor.ryazan@mail.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Анальная трещина является одним из самых распространенных колопроктологических заболеваний с заболеваемостью от 20 до 23 на 1000 человек взрослого населения [1], что составляет 11-15% среди болезней толстой кишки. Заболевание более характерно для трудоспособного населения, при этом чаще других от него страдают женщины среднего возраста [2,3]. Без своевременного лечения, в условиях персистирующего спазма внутреннего анального сфинктера и нарушения микроциркуляции в его тканях, в анальных трещинах может формироваться воспалительный инфильтрат, который увеличивает гипертонус мускулатуры сфинктера и может приводить к переходу процесса в хроническое течение [2,4]. Особенно тяжело, с выраженным болевым синдромом и проявлениями геморроидальной болезни, протекает острая анальная трещина у пациентов на фоне хронической геморроидальной болезни [3].

На настоящий момент в Российской Федерации не зарегистрированы лекарственные препараты для специализированного лечения анальной трещины. Поэтому, местная (наружная) медикаментозная терапия анальной трещины, тем более на фоне хронической геморроидальной болезни, остается актуальной проблемой колопроктологии.

Компанией «НоваМедика», Россия, был разработан инновационный препарат Фиссаро – фиксированная комбинация нифедипина 0,3% с лидокаином 2,0% в уникальной лекарственной форме – гелеобразная мазь на водной основе. Благодаря использованию нанотехнологий, впервые в мире удалось достигнуть концентрации нифедипина в лекарственной форме на водной основе в 0,3%, что более чем в 50 раз выше предельной растворимости нифедипина в воде, а также обеспечить стабильность препарата в течение всего срока годности. Преимуществом формы на водной основе

являются пролонгированное действие, удобство применения для пациентов, наличие увлажняющего действия на слизистые. При попадании на кожу или одежду гелеобразная мазь на водной основе легко смывается водой, не оставляя следов, что обеспечивает приверженность больных к лечению данной лекарственной формой [5]. Уникальность разработки подтверждена двумя патентными заявками, в том числе, международной.

Данная комбинация ранее не была зарегистрирована для медицинского применения в России, однако имеются зарубежные публикации, свидетельствующие о перспективности применения нифедипина, в том числе при его комбинации с лидокаином, в качестве местного препарата для терапии пациентов с острой и хронической анальной трещиной [6-8]. Разработка препарата Фиссаро ориентирована на решение проблемы отсутствия эффективных лекарственных препаратов, специфических для терапии анальных трещин.

Фармакологическая активность препарата Фиссаро обусловлена действием его компонентов. Нифедипин является блокатором медленных кальциевых каналов, он устраняет спазм внутреннего анального сфинктера и улучшает микроциркуляцию в его ишемизированных тканях. Лидокаин является анестетиком и после нанесения местно и в просвет анального канала обеспечивает эффективное обезболивание, препятствующее усилению рефлекторного спазма мышц сфинктера в связи с болями при дефекации.

В рамках проведенного исследования препарат Фиссаро оценивался по сравнению с препаратом сравнения Релиф Адванс, одобренным к медицинскому применению в РФ, в том числе, для лечения анальных эрозий и трещин. Релиф Адванс, мазь для ректального и наружного применения (АО «Байер», Россия), использовавшийся в исследовании в качестве препарата сравнения, содержит в своем составе анестетик бензокаин 20% в качестве действующего

щего вещества в сочетании с маслом печени акулы 3% в качестве вспомогательного компонента. Бензокаин оказывает обезболивающий эффект, а масло печени акулы обладает местным противовоспалительным, гемостатическим, ранозаживляющим и иммуномодулирующим действием. Выбор мази с описанным составом в качестве препарата сравнения позволил оценить эффективность и целесообразность местного применения нифедипина, содержащегося в исследуемом препарате Фиссарио, в терапии анальной трещины. Целью исследования было доказать преимущественную эффективность препарата Фиссарио по сравнению с препаратом сравнения при терапии анальной трещины и подтвердить данные по его безопасности, полученные на предшествующих этапах разработки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение препарата Фиссарио было проведено в форме многоцентрового, открытого, рандомизированного, сравнительного клинического исследования в параллельных группах с активным контролем (мазь Релиф Адванс). Исследование проводилось в амбулаторных условиях на базе 18 клинических центров в России, в том числе в ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на клинической базе ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», г. Рязань.

Проведение основного исследования препарата Фиссарио, а также дополнительного под-исследования фармакокинетики было одобрено Министерством Здравоохранения Российской Федерации, Центральным Этическим Комитетом, а также Локальными Этическими Комитетами каждого участвовавшего в исследовании центра. Исследование включало 6 визитов пациентов в исследовательский центр. Процедуры скрининга проводились после подписания Информированного согласия на участие в исследовании. Скрининг проходили пациенты мужского и женского пола с предварительным диагнозом острая анальная трещина.

Всего дали информированное согласие на участие в исследовании и прошли скрининг 192 пациента. 4 пациента выбыли на этапе скрининга до рандомизации по различным причинам.

Во время проведения процедур скрининга анальная трещина и геморроидальные узлы были оценены у пациентов посредством аноскопии по следующим критериям:

*Анальная трещина:*

- 0 – наличие глубокой трещины;
- 1 – поверхностная трещина;
- 2 – частичная эпителизация;
- 3 – полное заживление и эпителизация трещины.

*Геморрой:*

- 1 стадия – выступающие в просвет анального канала геморроидальные узлы без выпадения;
- 2 стадия – выпадение геморроидальных узлов с самостоятельным вправлением в анальный канал, с/без кровотечения;
- 3 стадия – выпадение геморроидальных узлов с необходимостью их ручного вправления в анальный канал, с/без кровотечения;
- 4 стадия – постоянное выпадение геморроидальных узлов с невозможностью их вправления в анальный канал, с/без кровотечения.

К участию в исследовании подходили пациенты, имеющие глубокие и поверхностные анальные трещины (категории 0-1 по результатам аноскопии на скрининге) в сочетании с хроническим геморроем 1-2 стадии вне периода обострения.

Скрининг в исследование успешно прошли 188 пациентов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы исследуемого препарата Фиссарио и препарата сравнения Релиф Адванс. Рандомизация пациентов проводилась при помощи комплексной рандомизационной веб-системы (Interactive Web Response System (IWRS)). Пациенты были равномерно распределены между группами лечения по демографическим и другим исходным характеристикам.

У всех принимавших участие в исследовании пациентов была одна анальная трещина задней (n=154), передней (n=26) или боковой (n=8) локализации с длительностью существования от 3 до 156 дней (средняя длительность – 17,20±25,11 дней, медиана – 8,50 дней). У 116 пациентов были поверхностные трещины (категория 1 по аноскопии на скрининге), у 72 пациентов были глубокие анальные трещины (категория 0 по аноскопии на скрининге). Через 7 дней после старта терапии пациенты приходили в исследовательский центр на Визит 2 для проведения оценки безопасности лечения и приверженности пациента назначенной терапии. Последующие Визиты 3 и 4 проводились на 14 и 28 дни от начала терапии (±1 день), на них оценивалась эффективность и безопасность терапии, а также приверженность пациента назначенной терапии. Визит последующего наблюдения проводился через 14 дней после окончания лечения (Визит 5/День 42±2) для контроля безопасности терапии и оценки состояния анальной трещины. В случае повторного возникновения дефекта ано-

дермы с прежней локализацией (категории 0-2 по данным аноскопии) после того, как была зарегистрирована его полная эпителизация на предыдущих визитах, регистрировался рецидив анальной трещины.

Во время участия в исследовании пациенты применяли препараты Фиссарио и Релиф Адванс местно на перианальную область и интраанально на глубину примерно 1 см 2 раза в день с интервалом около 12 часов в течение 28 дней (4 недель). Пациентам рекомендовалось применять исследуемые препараты, по возможности, после дефекации и выполнения гигиенических процедур перианальной области.

Длительность терапии в исследовании составила от 7 до 28 дней (средняя длительность –  $27,8 \pm 1,84$  дней, медиана – 28 дней). Количество нанесений препаратов за период терапии составило от 14 до 56 раз (среднее  $55,55 \pm 3,69$  раз, медиана 56 раз). Суммарная полученная доза – препаратов составляла от 10,6 до 79,1 г мази.

184 пациента (по 92 пациента каждой группы) завершили исследование по протоколу. 4 пациента досрочно завершили участие в исследовании, в том числе, 1 пациент – из-за непереносимости препарата Релиф Адванс (развитие аллергического дерматита).

Первичным критерием оценки эффективности в исследовании являлась доля пациентов с полным заживлением анальной трещины и эпителизацией (категория 3 по данным аноскопии) на День 28 от начала терапии. Основной анализ эффективности по первичной конечной точке проводился с построением 95%-го двустороннего доверительного интервала для разности долей (исследуемый препарат – препарат сравнения). Время до ответа рассчитывалось как интервал в днях от даты первого применения препарата до даты аноскопии, когда было впервые зарегистрировано заживление анальной трещины. Данные всех 188 рандомизированных пациентов были включены в анализ эффективности исследуемой терапии в популяции полного набора данных для оценки эффективности (далее – популяция FAS). В анализ эффективности популяции по протоколу (далее – популяция PP) были включены данные 153 (81,4%) пациентов. Данные 14 (14,9%) пациентов из группы Фиссарио и 21 (22,3%) пациента из группы Релиф Адванс не были включены в популяцию по протоколу (популяция PP) в связи с наличием отклонений от протокола, потенциально влияющих на заживление трещины.

Одним из вторичных критериев эффективности было изменение средних значений интенсивности боли во время дефекации и максимальной боли

при оценке по Визуально Аналоговой Шкале (ВАШ) на Визитах День 7, 14, 28, 42 по сравнению с исходными данными.

Также было выполнено исследование фармакокинетики (ФК) препарата Фиссарио. Для исследования фармакокинетики были отобраны 12 пациентов мужского и женского пола, подписавшие Информированное согласие на взятие образцов крови для исследования ФК на скрининге, соответствующие критериям включения/невключения в ФК исследование на скрининге и Визите 1, распределенные в группу лечения исследуемым препаратом.

Образцы крови отбирались на Визите 1 (День 1) в течение 12 часов после первого применения препарата в следующие временные точки (по отношению ко времени применения препарата Фиссарио): до нанесения препарата (-30-0 мин), через 20 мин., 40 мин., 60 мин., 1 ч, 30 мин., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч., 12 ч. после нанесения препарата. Перед самостоятельным нанесением препарата под контролем врача-исследователя пациенты, участвующие в ФК исследовании, опорожняли кишечник при помощи микроклизмы.

Для изучения фармакокинетики препарата Фиссарио после однократного применения определялась концентрация нифедипина в плазме крови валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) в центральной лаборатории.

Оценка безопасности применения препарата Фиссарио проводилась на основании частоты и характера зарегистрированных нежелательных явлений. Нежелательные явления регистрировались во время клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, а также по результатам опроса пациентов. Данные всех 188 рандомизированных пациентов были включены в анализ безопасности исследуемой терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности препаратов исследования по первичному показателю эффективности продемонстрировал статистически значимое преимущество исследуемого препарата Фиссарио по сравнению с препаратом Релиф Адванс в популяции FAS и в популяции PP. Дополнительный анализ первичного показателя эффективности в популяции FAS без восстановления пропущенных значений у преждевременно выбывших пациентов продемонстрировал аналогичные результаты.

Анализ данных в популяции FAS показал, что тера-

Таблица 1. Доли пациентов, ответивших на терапию, по визитам исследования (популяция FAS, анализ LOCF/BOCF- с восстановлением пропущенных значений)

Визит	Доля ответов и 95% ДИ		Разность долей	95% ДИ*	Значение p**
	Фиссарио N = 94	Релиф Адванс N = 94			
День 14±1	17 (18,1%) [10,3; 25,9]	8 (8,5%) [2,9; 14,2]	9,6%	[0,0%; 19,2%]	0,053
День 28±1	78 (83,0%) [75,4; 90,6]	55 (58,5%) [48,6; 68,5]	24,5%	[11,9%; 37,0%]	<0,001
День 42±2	83 (88,3%) [81,8; 94,8]	78 (83,0%) [75,4; 90,6]	5,3%	[-4,7%; 15,3%]	0,298

\* Асимптотический двусторонний доверительный интервал Вальда для разности долей.

\*\* p-значения для двустороннего критерия  $\chi^2$

пия препаратом Фиссарио характеризуется более быстрым заживлением: у 18,1% пациентов достигнуто полное заживление трещины через 14 дней от начала лечения, а на 28 день терапии полное заживление достигнуто у 83,0% пациентов. При лечении препаратом Релиф Адванс такой процент пациентов с заживлением трещины (83,0% пациентов) наблюдался на 14 дней позднее. Время до заживления анальной трещины было значимо меньше среди пациентов, получавших препарат Фиссарио ( $p < 0,001$ ).

Результаты оценки долей пациентов с полным заживлением анальной трещины (категория 3 по данным аноскопии) с соответствующими 2-сторонними 95%-ми доверительными интервалами для разных периодов лечения, а также с разбивкой по группам лечения приведены в таблице 1.

Медианы времени до заживления анальной трещины составили 29 дней в обеих группах лечения, однако оценка распределения времени до ответа продемонстрировала, что приблизительно у 25% пациентов, получавших мазь Фиссарио, заживление анальной трещины наступало на 14 дней раньше пациентов, получавших мазь Релиф Адванс (29 против 43 дней). В группе пациентов, получавших мазь Фиссарио, заживление происходило до 16 дня включительно у большего числа пациентов (приблизительно на 10%). Время до заживления анальной трещины было значимо меньше среди пациентов, получавших препарат Фиссарио ( $p = 0,001$ ).

Анализ фармакокинетики препарата Фиссарио на основании концентраций нифедипина в плазме крови показал, что после однократного ректального и местного нанесения препарат быстро всасывается в кровь, медиана времени достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) составляла 0,67 часа (40 мин). Нифедипин определялся в плазме крови в диапазоне концентраций <0,05-2,08 нг/мл. Наблюдаемые концентрации нифедипина в плазме крови были существенно ниже терапевтического диапазона для развития системных эффектов, который составляет 15-35 нг/мл. Среднее геометрическое значение  $C_{max}$  составило 0,85 нг/мл (медиана 1,0 нг/мл), среднее геометрическое значение  $AUC_{0-t}$  4,01 ч·нг/мл (медиана 4,83 ч·нг/мл)

или 240,58 мин·нг/мл (медиана 290 мин·нг/мл). Значения константы элиминации ( $K_d$ ) и связанных с ней параметров выведения ( $T_{1/2}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) были рассчитаны по усредненным концентрационным данным после исключения данных 4 пациентов со значительными колебаниями концентраций. Медиана периода полувыведения по разным оценкам находилась в пределах 5,2-7,6 часов (313-452 мин.). Таким образом, однократное ректальное и местное нанесение 0,3% мази с нифедипином в дозе примерно 1 г является безопасным у пациентов с повреждением слизистой анального канала и расширением геморроидальных вен, так как абсорбция препарата приводит к появлению в плазме крови очень низких концентраций нифедипина, не достигающих терапевтического диапазона (медиана  $C_{max}$  в 15 раз меньше нижней границы терапевтических концентраций, максимальное значение  $C_{max}$  – в 7 раз меньше).

Динамика боли в заднем проходе оценивалась на основании изменения средних значений интенсивности боли во время дефекации и максимальной боли в заднем проходе за период 24 часа с помощью шкалы ВАШ на Визитах 2, 3, 4, 5 по сравнению с исходными значениями. Для анализа показателя использовались данные дневника пациента по интенсивности боли за 24-часовые периоды, усредненные за 5 дней до каждого визита. В обеих группах лечения на всех визитах наблюдалось снижение абсолютных значений выраженности боли в заднем проходе во время дефекации или сразу после нее, которое постепенно нарастало к Визиту День 42. Среднее абсолютное уменьшение выраженности болевого синдрома во время дефекации в группе исследуемого препарата составило  $-2,1 \pm 0,2$  баллов (День 7),  $-3,9 \pm 0,2$  баллов (День 14±1),  $-5,8 \pm 0,1$  баллов (День 28±1),  $-6,3 \pm 0,1$  баллов (День 42±2). На всех визитах Фиссарио показал преимущество по показателям уменьшения выраженности болевого синдрома по сравнению с Релиф Адванс, однако отличия с группой препарата сравнения не были статистически значимыми (95%-ные доверительные интервалы для рассчитанных разностей средних изменений включали ноль на всех визитах,  $p > 0,05$ ), вероятно из-за

недостаточного для оценки данного параметра объема выборки, который был рассчитан для подтверждения первичной точки эффективности. При оценке относительных изменений показателя по сравнению с исходными значениями по визитам исследования были получены сходные результаты. Средняя приверженность терапии в популяции оценки безопасности составила  $95,2\% \pm 13,7$  (медиана – 94,1%), в популяции по протоколу –  $97,6\% \pm 9,0$  (медиана – 95,1%).

В ходе исследования, наиболее часто встречающиеся нежелательные явления относились к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, а также к реакциям в месте нанесения препарата – болезненность в месте нанесения и зуд. Распределение частоты возникших после начала терапии нежелательных явлений, показало, что частота их регистрации была сходной в группах Фиссарио и препарата сравнения.

1 (0,5%) пациент из группы Релиф Адванс завершил участие в исследовании досрочно в связи с возникновением аллергического дерматита. В группе препарата Фиссарио нежелательные явления, приведшие к отмене терапии, не регистрировались.

В исследовании не были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, серьезные непредвиденные лекарственные реакции или случаи смерти. В ходе исследования не было отмечено влияние препарата Фиссарио на показатели клинического, биохимического анализа крови и общего анализа мочи. В исследовании по результатам оценки ЭКГ, ЧСС, интервалов PR, QRS, QT, QTc не было выявлено влияние препарата Фиссарио на функцию сердца. Во время исследования не регистрировались клинически или статистически значимые изменения средних значений интервала QT/QTc по сравнению с исходными значениями на скрининге и группой препарата сравнения.

На основании полученных данных по эффективности и безопасности, можно сделать вывод, что Фиссарио, мазь для ректального и наружного применения, при нанесении 2 раза в сутки в течение 28 дней эффективна и безопасна при лечении острой анальной трещины на фоне хронической геморроидальной болезни, что выражается в полном заживлении и эпителизации дефекта анодермы у 83,0% пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ эффективности исследуемого препарата Фиссарио в популяциях FAS и PP продемонстрировал статистически значимые различия в пользу исследуемого препарата по сравнению с препа-

ратом Релиф Адванс по первичному показателю эффективности – доля пациентов с заживлением анальной трещины на День 28. Разность долей ответчиков между группой исследуемого препарата и препарата сравнения в популяции FAS (анализ LOCF/BOCF- с восстановлением пропущенных значений) составила 24,5% (двусторонний 95% ДИ для разности долей [11,9; 37,0%],  $p < 0,001$ ), отношение долей 1,4, то есть эффективность Фиссарио на День 28 была более чем на 40% выше по сравнению с Релиф Адванс. Дополнительный анализ первичного показателя эффективности в популяции FAS без восстановления пропущенных значений у преждевременно выбывших пациентов продемонстрировал аналогичные результаты.

Отношение шансов (OR) заживления анальной трещины на День  $28 \pm 1$  для группы исследуемого препарата Фиссарио по сравнению с группой препарата Релиф Адванс определено на уровне 3,5 [95% ДИ: 1,76; 6,8] ( $p < 0,001$ ) в популяции FAS и 4,4 [95% ДИ: 2,02; 9,8] ( $p < 0,001$ ) – в популяции по протоколу. Данные результаты свидетельствуют о том, что при лечении препаратом Фиссарио шанс заживления острой анальной трещины через 4 недели возрастает в 3,46 и 4,44 раз, соответственно. Полученные результаты анализа первичного показателя эффективности – доля пациентов с заживлением анальной трещины на День  $28 \pm 1$  доказывают преимущественную эффективность препарата Фиссарио в отношении первичного показателя эффективности.

При проведении анализа в подгруппе FAS-пациентов с имеющимися оценками на Визитах День 14 и День 42 различия с группой препарата сравнения являлись статистически значимыми на Визите День 14 ( $p = 0,049$ ).

Рецидив анальной трещины на День  $42 \pm 2$  наблюдался у 2 (2,6%) пациентов, получавших препарат Фиссарио, и отсутствовал в группе препарата Релиф Адванс. Межгрупповые различия по данному показателю были статистически не значимыми (-2,6%, 95% ДИ [-0,9; 6,1%]) ( $p = 0,5$ ).

Обезболивающие препараты с целью купирования болей в заднем проходе принимали 20 (21,3%) пациентов, получавших препарат Фиссарио, и 25 (26,6%) пациентов, получавших Релиф Адванс. Различия между группами были статистически не значимыми (-5,3%, 95% ДИ [-17,5; 6,9%]) ( $p = 0,5$ ).

В анализе чувствительности, выполненном для оценки влияния восстановления пропущенных значений у преждевременно выбывших пациентов, при сравнении групп с помощью модели обобщенных уравнений оценки (GEE) на День  $28 \pm 1$  наблюдалось статистически значимое различие в пользу препарата Фиссарио (разница средних изменений

от исходного  $-0,40 \pm 0,20$  баллов [95% ДИ:  $-0,7801; -0,01$ ],  $p=0,04$ ) по показателям снижения уровня боли.

При оценке абсолютных и относительных изменений средних значений максимальной боли за сутки (с учетом боли во время дефекации) получены результаты, аналогичные таковым для болевого синдрома при дефекации. Среднее абсолютное уменьшение максимальной боли за сутки в группе исследуемого препарата составило  $-1,90 \pm 0,22$  баллов (День 7),  $-3,49 \pm 0,22$  баллов (День 14 $\pm$ 1),  $-5,36 \pm 0,15$  баллов (День 28 $\pm$ 1),  $-5,92 \pm 0,12$  баллов (День 42 $\pm$ 2). Не было выявлено статистически значимых отличий между группами при оценке абсолютных и относительных изменений от исходных значений в основном анализе с учетом приема обезболивающих препаратов и замещением пропущенных значений у выбывших пациентов (LOCF), а также в анализах чувствительности без замещения пропущенных значений и без учета приема обезболивающих.

## ВЫВОДЫ

1. Препарат Фиссарио при терапии анальных трещин продемонстрировал преимущественную эффективность по сравнению с препаратом Релиф Адванс. Количество пациентов с заживлением анальной трещины на День 28 было более чем на 40% больше в группе Фиссарио по сравнению с группой Релиф Адванс.
2. Препарат Фиссарио обладает хорошим профилем безопасности и переносимости. Распределение частоты возникших нежелательных явлений показало, что частота их регистрации была сходной в группах Фиссарио и препарата сравнения. Препарат Фиссарио не обладает системным действием, не оказывает влияния на функцию сердечно-сосудистой системы, артериальное давление, частоту сердечных сокращений и проводимость сердца, не влияет на другие системы и функции организма, лабораторные показатели крови и мочи.
3. Препарат Фиссарио, мазь для ректального и наружного применения, является эффективной и безопасной фиксированной комбинацией, объединяющей в своем составе патогенетическую и симптоматическую составляющие терапии острых анальных трещин. Препарат Фиссарио является первым официальным препаратом мази нифедипина в России, его появление существенно расширяет возможности консервативной местной терапии анальных трещин в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрос-

лых пациентов с анальной трещиной» [1].

**Прозрачность исследования.** Исследование спонсировалось ООО «НоваМедика», Россия. Авторы несут полную ответственность за предоставленные окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Экспертная комиссия Общероссийской Общественной Организации «Ассоциация колопроктологов России» // Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с анальной трещиной, М. – 2013.
2. Altomare, D.F. The management of patients with primary chronic anal fissure: a position paper / D.F.Altomare et al. // Tech. Coloproctol. – 2011. – № 15, – с. 135-141.
3. Благодарный, Л.А. Медикаментозное лечение геморроя и анальной трещины / Л.А.Благодарный, Г.И.Воробьев // Фармацевтический вестник. Общая Колопроктология, М. – 2006. – т. 2. – № 1 – с. 34
4. Antropoli, C. Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures: preliminary results of a multicenter study. / C.Antropoli, P.Perrotti, M.Rubino et al. // Dis. Colon Rectum. – 1999. – № Aug 42 (8). – с. 1011-5.
5. Перцев, И.М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. / И.М.Перцев, И.А.Зупанец // Харьков: Изд-во НФАУ; 1999. – т. 1.
6. Golfam, F. The effect of topical nifedipine in treatment of chronic anal fissure. / F.Golfam, P.Golfam, A.Khalaj et al. // Acta Med. Iran. – 2009. – № Sep-Oct 48 (5), – с. 295-9.
7. Katsinelos, P. Topical 0,5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: long-term follow-up / P.Katsinelos et al. // Int. J. Colorectal. Dis 2006. – № 21. – с. 179-183
8. Perrotti, P. Pharmacokinetics of anorectal nifedipine and lidocaine (lignocaine) ointment following hemorrhoidectomy: an open-label, single-dose, phase IV clinical study. / P.Perrotti, P.Dominici, E.Grossi et al. // Clin. Drug. Investig. – 2009. – № 29 (4). – с. 243-56.

# ТОЛСТОКИШЕЧНАЯ ИНВАГИНАЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ РАКОМ СЛЕПОЙ КИШКИ, ПОД ВИДОМ ОПУХОЛИ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ (клинические наблюдения)

Ненарокомов А.Ю.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград  
(ректор – академик РАН В.И.Петров)

*[Ключевые слова: инвагинация, рак толстой кишки, субтотальная колэктомия]*

## EXTENSIVE COLONIC INTUSSUSCEPTION CAUSED BY TUMOR OF THE CECUM, A SIMULATED SIGMOID COLON CANCER

Nenarokomov A.Yu.  
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

*[Key words: intussusceptions, colon cancer, subtotal colectomy]*

*Адрес для переписки: Ненарокомов Александр Юрьевич, кафедра онкологии с курсом онкологии и гематологии факультета усовершенствования врачей ФГОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ, ул. Генерала Ватутина, д. 8, кв. 65, Волгоград, 400065, тел.: +7 (905) 3926269, e-mail: poisson1967@yandex.ru*

Инвагинация – телескопическое внедрение одного участка кишечной трубки в просвет другого, которое наступает в результате нарушения моторной функции и координации различных отделов кишки [3,5].

Преимущественно, инвагинация кишечника возникает в детском возрасте и характеризуется триадой признаков: схваткообразные боли в животе, рвота и стул с кровью. У взрослых данное заболевание встречается достаточно редко, менее 5% от общего числа инвагинаций. При этом классическая триада симптомов, как правило, отсутствует [1,2,4].

В подавляющем числе случаев причиной инвагинации кишки в этом возрасте являются органические причины: воспалительные заболевания, послеоперационные спайки, дивертикул Меккеля, доброкачественные и злокачественные опухоли [3-5].

Приведенное ниже клиническое наблюдение является наглядной иллюстрацией ситуации, когда атипичное течение болезни приводит к первоначальному ошибочному диагнозу.

Пациент К., 69 лет, и.б. № 17844, поступил в колопроктологическое отделение Волгоградского областного клинического онкологического диспансера 22.11.2016. При поступлении предъяв-

лял жалобы на боли в животе в течение нескольких месяцев, усиливающиеся после приема пищи, похудание на 20 кг, слабость. Из-за психологических особенностей индивида – слабоумие легкой степени – выяснить детальный анамнез заболевания оказалось затруднительным. Однако на основании опроса и данных имеющейся медицинской документации было установлено, что за месяц до обращения в онкологический диспансер пациент в течение двух недель находился в хирургическом стационаре, где ему проводилось обследование, инфузионная терапия и обезболивание. Таким образом, длительность заболевания составляла не менее 2 месяцев.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Пациент астеничного телосложения, рост 172 см, вес 58 кг, индекс массы тела 19,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски, подкожная жировая клетчатка не выраженная, тургор кожи сохранен. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы без особенностей. Язык влажный, обложен белесоватым налетом. Живот ассиметричен за счет умеренной подвздутости в нижних отделах, мягкий, при пальпации умеренно болезненный в гипогастальной и левой мезогастальной областях. В левой подвздошной области пальпируется болезненное опухолевид-

ное образование без четких контуров, плотно-эластичной консистенции, ограниченно смещаемое. Перитонеальных симптомов нет. Периаанальная область без патологических изменений, геморроидальные узлы спавшиеся, тонус сфинктера сохранен, при пальцевом исследовании онкопатологии не обнаружено, на перчатке – светло-коричневый кал. Стул кашицеобразный ежедневный до 3-4 раз в сутки со слизью.

По лабораторным данным: умеренное снижение гемоглобина до 105 г/л, лейкоциты  $10,3 \times 10^9$ , лейкоцитарная формула не изменена; креатинин крови 147 мкмоль/л, билирубин 24,0 мкмоль/л, глюкоза крови 3,7 ммоль/л.

Ирригоскопия: при тугом заполнении кишки бариевой клизмой контрастированы прямая и дистальная часть сигмовидной кишки. На уровне проксимального отдела сигмы определяется сужение просвета, не пропускающее контраст и воздух.

Фиброколоноскопия: эндоскоп проведен на 50 см, на этом уровне определяется циркулярное ригидное сужение, пройти через которое не удается. Взята биопсия.

Гистологическое исследование: высокодифференцированная аденокарцинома.

На основании полученных данных установлен диагноз: Рак сигмовидной кишки, осложненный относительной толстокишечной непроходимостью, что являлось показанием к плановому оперативному лечению.

После предоперационной подготовки 29.11.2016 в плановом порядке выполнена операция. Выполнена срединная лапаротомия. При ревизии в брюшной полости около полулитра прозрачной соломенно-желтой реактивной жидкости. Признаков отдаленного метастазирования нет. Обращает внимание отсутствие слепой, восходя-

щей и части поперечной ободочной кишки в связи инвагинации этих отделов в левую часть ободочной кишки (Рис. 1).

Поперечная ободочная кишка, нисходящий отдел и сигмовидная кишка в проксимальной трети представлены плотным ригидным цилиндром. Пальпируемое в кишке образование слепо заканчивается в сигмовидной кишке. Таким образом, выявлена инвагинация правых отделов ободочной кишки в ее левые отделы. Протяженность инвагината составила 40 см. В связи с длительностью существования инвагинации и ее протяженностью, эвагинировать кишку не представлялось возможным. Было решено выполнить субтотальную колэктомию.

Среди особенностей выполненной операции необходимо отметить невозможность анатомического лигирования правых и средних ободочных сосудов. Сигмовидная кишка пересечена на границе проксимальной и средней трети. Анастомоз сформирован между подвздошной кишкой и сигмовидной кишкой «конец-в-конец» однорядным атравматичным швом.

Завершение операции – по общим правилам. При ревизии удаленного материала имеет место трехцилиндровая изоперистальтическая инвагинация, причиной которой являлась экзофитная опухоль слепой кишки размером 6 см в диаметре (Рис. 2).

Регионарные лимфатические узлы по ходу a.ileocolica и a.colica media плотно-эластичной консистенции менее 0,5 см.

Плановое гистологическое исследование: высокодифференцированная аденокарцинома с прорастанием в мышечный слой без метастазов в лимфатические узлы; граница резекции без опухоли.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На вторые сутки пациент начал самосто-



Рисунок 1. Вид операционного поля в ходе интраоперационной ревизии: 1. подвздошная кишка; 2. поперечная ободочная кишка; 3. сигмовидная кишка



Рисунок 2. Удаленный препарат рассечен вдоль. 1. подвздошная кишка; 2. опухоль слепой кишки в головке инвагината; 3. инвагинат до его расправления

ательно подниматься и ходить. Кормление было разрешено после возобновления устойчивой перистальтики на 4 сутки. Больной выписан на 7 сутки из стационара под наблюдение районного онколога и хирурга.

Диагноз при выписке: Рак слепой кишки pT2N0M0, St I. Инвагинация, относительная толстокишечная непроходимость. Субтотальная колэктомия (29.11.2016.). С учетом стадии заболевания, лечение было принято считать законченным. Пациент осмотрен в феврале 2017 г. Признаков прогрессирования опухоли не обнаружено, самочувствие удовлетворительное, увеличение веса на 5 килограмм.

Данное клиническое наблюдение было представлено широкому вниманию, как пример нетипичного течения редкого осложнения заболевания, которое привело к первоначально ошибочному диагнозу и необходимости обширной резекции кишечника по поводу рака. Кроме того, внимания заслуживает длительное, не менее 2 месяцев, существование инвагинации с благоприятным исходом лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцев, Ш.Х. Кишечная инвагинация у взрослых как осложнение опухолевой этиологии / Ш.Х.Ганцев, Р.Т.Аюпов, Ю.М.Акмалов и соавт. // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 12. – с. 62-69.
2. Григорьев, Н.С. Липома сигмовидной кишки как причина толсто-тонкокишечной инвагинации / Н.С.Григорьев, А.Б.Сидоренко // Анналы хирургии. – 2015. – № 4. – с. 53-55.
3. Колоцей, В.Н. Инвагинационная непроходимость в клинической практике ургентного хирурга / В.Н.Колоцей, С.М.Смотрин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – с. 132-135.
4. Hiroka, H. Adult Intussusception: A retrospective review / H.Hiroka, M.Makio, K.Hiroshi // World J. Surg. – 2015. – № 39. – p. 134-138.
5. Ongom, P.A. Presentation, aetiology and treatment of adult intussusception in a tertiary Sub-Saharan Hospital: A 10-year retrospective study. / P.A.Ongom, Ch.K.Opio, S.C.Kijjambu // BMC Gastroenterology. 2014; 14: 86. Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/86>.

# НЕОСЛОЖНЕННАЯ ЭПИДЕРМАЛЬНАЯ КИСТА ПРЕСАКРАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА (клинический случай)

Погосян А.А., Лигай Д.В., Урюпина А.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону  
Кафедра хирургических болезней № 2  
(зав. кафедрой – д.м.н. В.С.Грошинин)  
МБУЗ «Городская больница № 6», «Отделение хирургии. Городской  
лечебно-диагностический колопроктологический центр», Минздрава  
России, г. Ростов-на-Дону  
(зав. отделением – А.А.Погосян)

*[Ключевые слова: пресакральная киста, удаление кисты]*

## UNUSED EPIDERMAL CASTE OF PRESACRAL SPACE (clinical cases)

Pogosyan A.A., Ligay D.V., Uryupina A.A.

Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation Department of Surgical Diseases № 2, Rostov-on-Don, Russia,  
MBUZ «City Hospital № 6», «Department of Surgery,  
City medical-diagnostic coloproctological center», Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

*[Keywords: presacral cyst, small pelvic tumor, cyst removal]*

*Адрес для переписки: Лигай Денис Вячеславович, МБУЗ ГБ № 6, ул. Сарьяна, д. 85, Ростов-на-Дону, 344025,  
тел.: +7 (863) 2510844;*

*Урюпина Анастасия Александровна, e-mail: 79045032855@yandex.ru*

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В современной литературе встречаются лишь отдельные публикации клинических случаев больных с пресакральными кистами. Результаты диагностики и лечения подобных больных весьма немногочисленны и противоречивы, так как в настоящее время отсутствует единый подход по тактике ведения таких пациентов. Характеристика образований данной локализации связана с особенностями анатомического строения, разнообразием гистогенетических форм, а также сложным процессом эмбриогенеза [1-3].

Пресакральная киста – редкое, врожденное заболевание с длительно бессимптомным течением и сложным морфологическим строением. Следствием этого является длительный промежуток времени между появлением первых симптомов заболевания и началом лечения. Нередко диагностике этого заболевания предшествуют множе-

ственные операции, как правило, по поводу свищей прямой кишки. Большинство пациентов обращаются к врачам уже с развернутой клинической картиной [4,5].

Учитывая сложность диагностики и лечения пресакральных кист, представляется интересным клиническое наблюдение успешного оперативного лечения эпидермальной кисты пресакрального пространства с использованием системы вакуумной аспирации.

Больная Ф., 66 лет, поступила в плановом порядке в «Городской лечебно-диагностический колопроктологический центр» МБУЗ ГБ № 6 г. Ростова-на-Дону с предварительным диагнозом *Пресакральное образование малого таза*.

Из анамнеза: больная длительное время не обращала внимание на проявление заболевания. Первыми признаками были постепенно усиливающиеся дискомфорт и боль, особенно в позе сидя. При самостоятельной пальпации

больная обнаружила на ягодиче образование, в связи с чем, обратилась к колопроктологу. При объективном обследовании в крестцово-копчиковой области справа от межъягодичной складки с переходом на нижне-внутренний квадрант правой ягодичи определялось объемное образование плотно-эластической консистенции, малоподвижное, умеренно болезненное, не спаянное с подкожно-жировой клетчаткой. При ректальном исследовании тонус сфинктера был сохранен, нависания стенок ампулы и признаков сдавления кишки извне обнаружено не было. Больной была выполнена R-грамма крестцово-копчиковой области в 2-х проекциях.

**Заключение:** по внутренней поверхности крестца визуализируются округлые образования с четкими контурами 0,8 и 2,0 см в диаметре, соответственно прилежащие к внутренней поверхности крестца и копчика.

**МРТ органов малого таза:**

**Заключение:** Выявлено объемное образование, расположенное в клетчатке медианно и парамедианно справа под крестцом позади прямой кишки, в нижне-медиальном квадранте правой ягодичи. Размеры 83×59×64 мм. Образование состоит из 2-х рядом расположенных узлов. Имеет отдельные карманы в ягодичной области. Границы округлые, четкие за счет наличия капсулы; имеется большая площадь контакта с *m.levatorani*, надкостницей копчика без прорастания в их ткань. Структура компактная, неоднородная с полостями неправильной формы в центре. Прямая кишка умеренно смещена.

После комплексного клинико-лабораторного обследования больной была выполнена операция: удаление эпидермальной кисты пресакрального пространства, дренирование системой вакуумной аспирации.

**Ход операции:** Под СМА в положении больной для литотомии был выполнен окаймляющий разрез кожи над образованием. В режиме монополярной коагуляции поэтапно начата

мобилизация образования из окружающих тканей; при этом выявлено интимное прилегание медиальной поверхности к *m.levatoranidexter* и нижней полуокружности к копчику. Верхний полюс образования находился пресакрально на уровне *SoIV*. При дальнейшей ревизии обнаружено, что прямая кишка и копчик в процесс не вовлечены (Рис. 1).

Под контролем пальца, введенного в прямую кишку, образование 86×65×70 мм тупым и острым путем отделено от стенки прямой кишки и внутренней поверхности копчика вместе с капсулой (Рис. 2). Резекция копчика не выполнялась. Рана обработана растворами антисептиков. Дренирована с помощью системы вакуумной аспирации. Кожа ушита отдельными узловыми швами. Асептическая повязка.

Препарат: эпидермальная киста размерами 86×65×70мм.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж удален на 3 сутки. Газы отходили со 2-х суток, стул был на 3 сутки. Через 7 дней больная в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара. Послеоперационный гистологический анализ № 16956-63 – Стенка эпидермальной кисты представлена фиброзной тканью, выстланной многослойным плоским эпителием с ороговением, полость ее заполнена роговыми чешуйками, массами некротизированного детрита.

Больная наблюдалась в течение 1-3-6 месяцев. По данным контрольного КТ органов малого таза, через 1 год данных за рецидив пресакральной кисты не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление и лечение пресакральных кист является сложной задачей по причине затрудненной дифференциальной диагностики и топографо-анатомических особенностей их расположения в окружении органов и костных структур таза [6,8].



Рисунок 1.



Рисунок 2.

Распространенность этого заболевания крайне мала, о чем свидетельствуют литературные данные. Число таких больных не превышает 0,5% от общей массы госпитализируемых в колопроктологические и онкологические стационары [7]. За 2016 год нами было успешно прооперировано 7 подобных пациентов. В 6 случаях операцию завершали дренированием послеоперационной раны по Редону, что позволяло удалять послеоперационный дренаж на 8 сутки. Осложнений не отмечено, а в данном случае для дренирования использовалась система вакуумной аспирации, удаление дренажа выполнено на 3 сутки. Осложнений так же не отмечено.

Таким образом, срок послеоперационной реабилитации и пребывание больного в стационаре сократились вдвое.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение системы вакуумной аспирации позволяет ушивать обширные раны крестцово-копчиковой области наглухо, а применение дренажей с активной аспирацией раневого отделяемого позволяет уменьшить сроки реабилитации у данной категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьминов, А.М. Опыт лечения пациентов с внеорганными опухолями таза. / А.М.Кузьминов, С.А.Фролов, А.С.Бородкин и соавт. // РЖГГК. – 2015. – № 4. – с. 29-33.
2. Кузьминов, А.М. Хирургическое лечение каудальных тератом, осложненных супралеваторными свищами. / А.М.Кузьминов, М.В.Волков, Ю.Ю.Чубаров // Колопроктология. – 2004. – № 2. – с. 3-7.
3. Воробьев, Г.И. Основы колопроктологии. / Г.И.Воробьев // М.: Медицинское информационное агентство. – 2006. – 430 с.
4. Живилов, А.П. Лечение тератом параректального пространства и крестцово-копчиковой области. / А.П.Живилов, К.В.Клейн, А.В.Лахин и соавт. // Проблемы колопроктологии. Вып. 18, М. МНПИ. – 2002. – с. 72-74.
5. Кайзер, Андреас М. Колоректальная хирургия. / Кайзер Андреас М. // М. : Издательство БИНОМ, 2011. – 737 с.
6. Кузьминов, А.М. Сравнительный анализ различных методов хирургического лечения ректальных свищей высокого уровня, дренирующих каудальные тератомы. / А.М.Кузьминов, М.В.Волков, Ю.Ю.Чубаров // Сб. Третий Конгресс Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. М. 2001. – с. 138.
7. Федоров, В.Д. Каудальные тератомы у взрослых больных. / В.Д.Федоров, А.М.Коплатадзе // Тбилиси, 1984. – с. 113-149
8. Шельгин, Ю.А. Справочник по колопроктологии. / Ю.А.Шельгин, Л.А.Благодарный // М.: Литтерра, 2012. – 596 с.

# РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ФОРМИРОВАНИЕМ ТОЛСТОКИШЕЧНОГО ЖЕЛУДОЧНОГО СВИЩА (клиническое наблюдение)

Скридловский С.Н., Веселов В.В., Архипова О.В.,  
Алешин Д.В., Майновская О.А., Полякова Н.А.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва  
(директор – член-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

**ВВЕДЕНИЕ.** Желудочно-толстокишечный свищ – общепринятое определение патологического сообщения между желудком и толстой кишкой. Данная патология относится к редким осложнениям, может носить как первичный (спонтанный), так и вторичный (ятрогенный) характер и его можно заподозрить при наличии комплекса типичных жалоб пациента. Чаще всего выявить его позволяет ирригоскопия, но большое значение имеют и такие методы, как компьютерная томография и эндоскопические методы диагностики (гастроскопия, колоноскопия) с проведением биопсии.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.** Представлен клинический случай диагностики первичного желудочно-толстокишечного свища у мужчины 64 лет с аденокарциномой левого изгиба ободочной кишки. Жалобы пациента и клиническое обследование не выявили характерных признаков данного осложнения. При проведении колоноскопии выявлено патологическое сообщение между толстой кишкой и желудком, которое подтверждено при гастроскопии и компьютерной томографии. По результатам биопсии верифицирована аденокарцинома толстой кишки. Пациенту выполнено радикальное хирургическое вмешательство, морфологически подтверждена аденокарцинома толстой кишки с формированием свища в желудок.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Морфологическое подтверждение расположения первичной опухоли в толстой кишке с ее прорастанием в соседний орган – желудок и формированием патологического сообщения – свища позволяет диагностировать первичный толстокишечно-желудочный свищ. Такое определение делает понятным как механизм формирования свища, так и указывает на локализацию первичной опухоли.

**[Ключевые слова: желудочно-толстокишечный свищ, аденокарцинома толстой кишки]**

## PRIMARY COLONO-GASTRIC FISTULA (clinical case)

Skrzydlevskiy S.N., Veselov V.V., Arkhipova O.V., Aleshin D.V., Maynovskaya O.A., Polyakova N.A.  
State Scientific Centre of Coloproctologia, Moscow, Russia

**INTRODUCTION.** The gastro-colonic fistula: a common definition of a pathological communication between the stomach and colon. This pathology is a rare complication. Fistula can be primary (spontaneous) or secondary (iatrogenic) and can be suspected by the presence of typical symptoms. Most often it allows by the barium enema. Computer tomography and endoscopy (colonoscopy, gastroscopy) in combination with biopsy also have a certain diagnostic value. Clinical case: We present a case report of gastro-colonic fistula in a 64-year-old men patient with colon adenocarcinoma. Symptoms and clinical examination did not reveal typical signs of this complication. Colonoscopy revealed abnormal communication between the colon and stomach. It was confirmed by gastroscopy and computed tomography. Biopsy verified colon adenocarcinoma. The patient underwent radical surgery. Morphological study confirmed colon adenocarcinoma with fistula formation into the stomach.

**CONCLUSION.** Morphological confirmation of the neoplasm grows from the originating organ (colon) to the other (stomach) with the formation of the pathological fistulous tract allows the diagnosis of primary colono-gastric fistula. This definition makes clear the mechanism of the fistula's formation and indicates the localization of the primary tumor.

**[Key words: gastro-colonic fistula, adenocarcinoma of the colon]**

**Адрес для переписки: Скридловский Сергей Николаевич, ФГБУ ГНЦ колопроктологии МЗ РФ,**

**ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423, тел.: +7 (499) 199-54-71, e-mail: procardi@mail.ru, olga2110.arhipova@yandex.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-толстокишечный свищ является редким осложнением доброкачественных и злокачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта, встречается у 0,3-0,4% оперированных больных и представляет собой патологическое сообщение между желудком и сегментом толстой кишки [1,3,6]. Чаще всего свищевой ход локализуется между большой кривизной желудка и дис-

тальным отделом поперечно-ободочной кишки. В настоящее время, на первый план в его развитии выходят онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта. В западных странах первопричиной этого редкого осложнения чаще является аденокарцинома толстой кишки, а в восточных – рак желудка [1,4,6]. Желудочно-толстокишечный свищ может быть первичным (спонтанным) и вторичным (ятрогенным). Заподозрить желудочно-толстокишечный свищ возможно при наличии

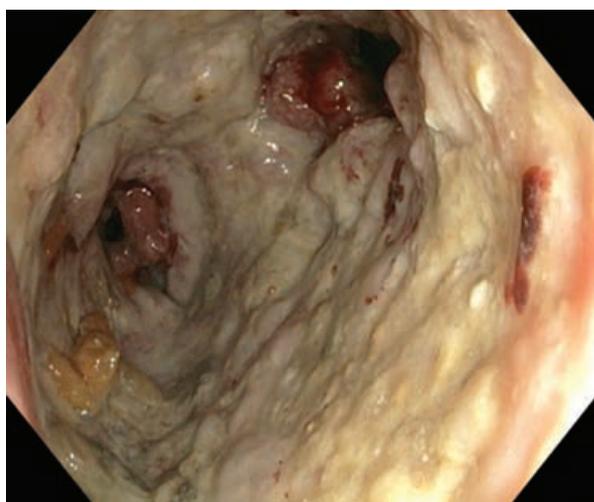
комплекса типичных жалоб пациента: схваткообразные боли в животе, снижение веса, диарея, тошнота, отрыжка, рвота каловыми массами [4,6]. Лучшим методом диагностики этого осложнения, по мнению большинства исследователей, является ирригоскопия с эффективностью в 90-100% [2,4,6,7]. Другими методами диагностики в этих случаях считаются: компьютерная томография, гастроскопия и колоноскопия [1-3,5].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

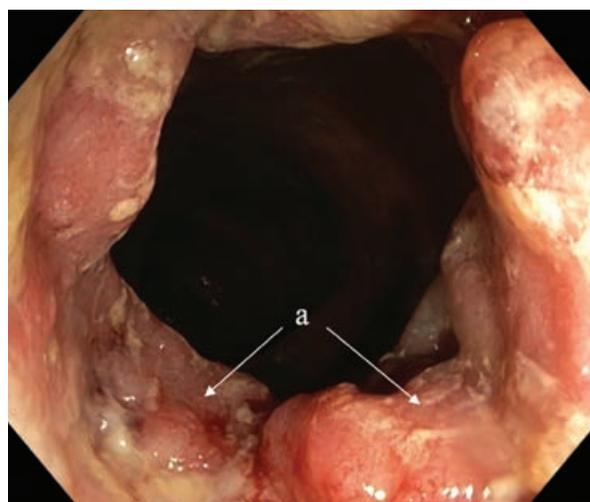
Пациент Е., 63 лет, поступил на диагностическое обследование в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России в 2016 году с жалобами на сни-

жение массы тела на 10 кг за 1,5 месяца, отсутствие аппетита и общую слабость. Данные жалобы беспокоили пациента на протяжении 6 месяцев, за медицинской помощью в другие медицинские учреждения не обращался. Результаты клинического обследования: общее состояние удовлетворительное, температура тела – 36,6°С, АД – 110/70 мм рт. ст., пульс – 78/мин, живот мягкий, безболезненный во всех отделах, перитонеальных симптомов нет, естественные отправления в норме. При лабораторных исследованиях: анемия легкой степени (гемоглобин – 108 г/л), лейкоцитоз (лейкоциты –  $11,6 \times 10^9$ /л), гипопротенемия (общий белок – 64,0 г/л), повышение СОЭ (35 мм/ч).

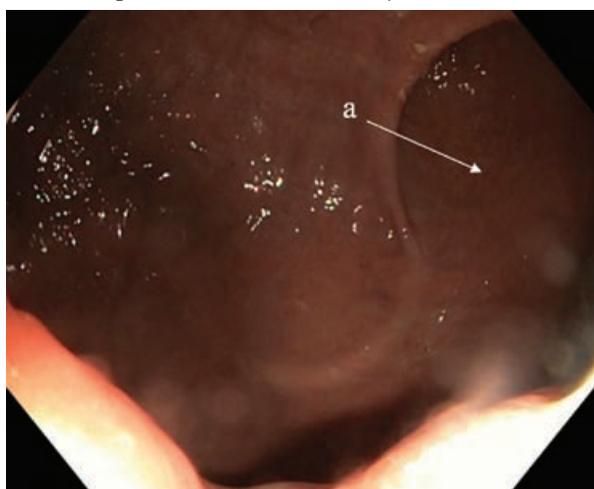
При поступлении в стационар, в плановом порядке, с подготовкой по традиционной схеме больно-



**Рисунок 1.** Колоноскопия. Эндоскопическая картина проксимальной части опухоли и внутреннего свищевого хода (а – внутренний свищевой ход, б – остаточный просвет толстой кишки)



**Рисунок 2.** Колоноскопия. Эндоскопическая картина проксимальной части опухоли (а – проксимальный край опухоли)



**Рисунок 3.** Колоноскопия. Эндоскопическая картина желудка при осмотре через свищевой канал (а – антральный отдел желудка)



**Рисунок 4.** Гастроскопия. Эндоскопическая картина свищевого хода на уровне средней трети тела желудка по большой кривизне (а – свищевой ход)

му была выполнена диагностическая колоноскопия. При проведении исследования выявлена опухоль, расположенная в области левого изгиба ободочной кишки и циркулярно охватывающая все стенки кишки. Аппарат был проведен по остаточному просвету в опухоли на протяжении 9 см до проксимальной части опухоли, где определялись два отверстия до 1,2 см в диаметре (Рис. 1). Через одно из отверстий колоноскоп проведен в купол слепой кишки (Рис. 2), а через другое – в желудок (Рис. 3), в области большой кривизны, откуда четко визуализировались все его отделы.

Выполнена гастроскопия, по данным которой – в средней трети тела желудка по большой кривизне обнаружено внутреннее отверстие свищевого хода до 1,5 см в диаметре (Рис. 4), через него аппарат проведен на 2 см в свищевой канал. Стенки свищевых каналов представлены некротическими тканями, покрытыми фибрином (Рис. 5).

В биоптатах из толстой кишки и желудка, взятых во время эндоскопических исследований, выявлены комплексы аденокарциномы кишечного типа железисто-папиллярного строения с очагами некроза (Рис. 6).

При спиральной компьютерной томографии в области левого изгиба ободочной кишки на протяжении 6 см выявлялось неравномерное утолщение кишечной стенки за счет циркулярной опухоли, прорастающей все слои кишечной стенки. Опухоль инфильтрировала окружающую клетчатку и на протяжении 4 см прорастала в стенку желудка на границе проксимальной и средней трети тела желудка, по большой кривизне (Рис. 7).



**Рисунок 5.** Гастроскопия. Эндоскопическая картина стенок свищевого хода, представленных некротическими тканями, покрытыми фибрином (а – свищевой ход)

Лимфатические узлы в паракишечной клетчатке не визуализировались. Отдаленных метастазов в печени и легких выявлено не было.

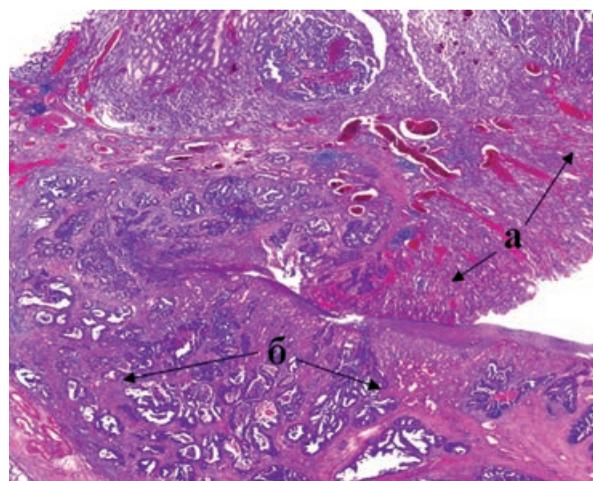
Пациенту было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме комбинированной субтотальной колэктомии с формированием асцендо-сигмоидного анастомоза, клиновидной резекции желудка, аппендэктомии.

При интраоперационной ревизии подтверждено наличие опухоли в дистальной трети поперечно-ободочной кишки, размерами 8×10 см, плотной консистенции, умеренно подвижной, врастающей в окружающую клетчатку, прорастающую большую кривизну тела желудка на протяжении 5 см. Опухоль прилежала к поджелудочной железе и селезеночной артерии.

При морфологическом исследовании макропрепарата была установлена умереннодифференцированная аденокарцинома (G2, pT4bN0(0/23)MxR0) с глубоким изъязвлением, прорастанием всей толщи стенки кишки с врастанием в брыжейку, большой сальник, стенку желудка с прорастанием всех его слоев. Края резекции кишки и фрагмента стенки желудка интактны (Рис. 8). В 21 лимфоузле брыжейки кишки и двух лимфоузлах большого сальника метастазов опухоли не обнаружено.

Послеоперационный период пациента протекал без особенностей, больной провел сутки в реанимации, затем был переведен в отделение и выписан в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки с момента операции.

При контрольном обследовании через три месяца после операции состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявлял. При колоноскопии



**Рисунок 6.** Гистологическое исследование (гематоксилин-эозин, ×50). Зона врастания опухоли левого изгиба ободочной кишки в стенку желудка (а – слизистая оболочка желудка – стенка свища, б – опухоль толстой кишки)

и гастроскопии эндоскопических признаков рецидива заболевания не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

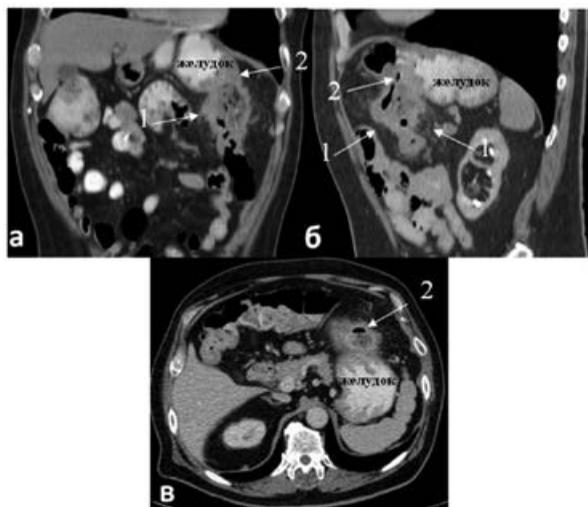
Представленный клинический пример демонстрирует ситуацию, когда формирование свища не обусловлено предшествующими хирургическими вмешательствами, а является результатом естественного течения заболевания – спонтанный (или первичный) свищ.

Необходимо отметить, что у пациента отсутствовал комплекс типичных для данного осложнения жалоб, а первичным методом диагностики этого редкого осложнения аденокарциномы толстой кишки явилась колоноскопия. Биопсия, выполненная при колоноскопии, позволила до операции верифицировать аденокарциному толстой кишки. Гастроскопия с биопсией, компьютерная томография позволили не только подтвердить диагноз, но и оценить степень вовлечения в процесс соседнего органа – желудка. Описаны два возможных механизма формирования свищей – прорастание первичной опухоли в соседний орган или изъязвление первичной опухоли, приводящее, в итоге, к перфорации стенки соседнего органа [1]. Независимо от механизма формирования свища его источником является первичная опухоль. Данные морфологического исследования биоптатов и макропрепарата сви-

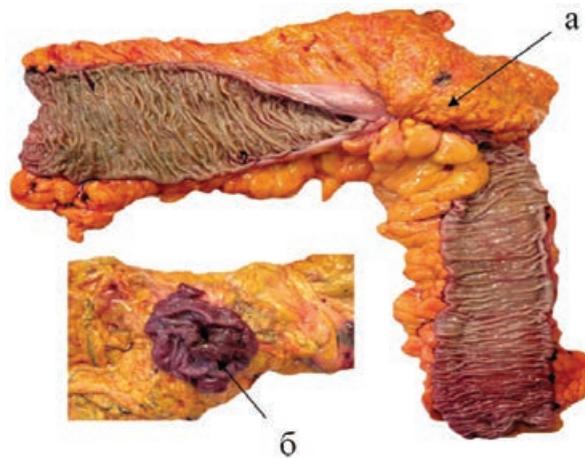
детельствуют о том, что в нашем наблюдении первичная опухоль локализовалась в толстой кишке. Морфологическое подтверждение расположения первичной опухоли в толстой кишке с ее прорастанием в желудок и формированием патологического сообщения позволяет диагностировать, в нашем клиническом случае, первичный толстокишечно-желудочный свищ. Такое определение делает понятным как механизм формирования свища, так и указывает на локализацию первичной опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай аденокарциномы левого изгиба ободочной кишки, осложнившейся формированием первичного толстокишечно-желудочного свища интересен с точки зрения диагностики заболевания, так как пациент не предъявлял специфических для данного осложнения жалоб, толстокишечно-желудочный свищ был выявлен при проведении первичного эндоскопического исследования – колоноскопии, морфологическое исследование биоптатов позволило до операции определить первичную локализацию опухоли.



**Рисунок 7.** Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. (а – фронтальная проекция, б – сагиттальная проекция, в – аксиальная проекция). Визуализируется опухоль левого изгиба ободочной кишки с инфильтрацией окружающей клетчатки (1), прорастанием в стенку желудка и формированием желудочно-кишечного свища (2)



**Рисунок 8.** Макропрепарат. Резецированный фрагмент толстой кишки с участком стенки желудка со свищевым отверстием в центре (а – зона опухоли с подпаянными жировыми подвесками и сальником, б – внутреннее свищевое отверстие в стенке желудка)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Forshaw, M. Long-term survival from gastrocolic fistula secondary to adenocarcinoma of the transverse colon. / M.Forshaw, J.Dastur, K.Murali et al. //World J. Surg. Oncol. – 2005; 3 (1): 9.
2. Kumar, G. Gastrocolic fistulae in benign peptic ulcer disease / G.Kumar, M.Razzaque, V.Naidu et al. // Ann. Surg. – 1976; 184 (2): 236-40.
3. Lee, L.S. Gastrocolic fistula: a rare complication of gastric carcinoma. / L.S.Lee, C.S.Foo, C.M.Chen et al. // Singapore Med. J. – 2009; 50 (8): e274-6.
4. Matsuo, S. Gastrocolic fistula originating from transverse colon cancer: report of a case and review of the Japanese literature / S.Matsuo, T.Eto, O.Ohara et al. //Jpn. J. Surg. – 1994; 24: 1085-9.
5. Rodrigues, N.E.G.M. Adenocarcinoma of the transverse colon and gastrocolic fistula in a patient with situs inversus totalis: A case report. / N.E.G.M.Rodrigues //Int. J. Case Rep. – 2016 Aug; 7 (8): 503-7.
6. Stamatakos, M. Gastrocolic fistulae; From Haller till nowadays. / M.Stamatakos, I.Karaiskos, I.Pateras et al. // Int. J. of Surg. – 2012; 10: 129-33.
7. Zhou, B.H. A case of gastrocolic fistula secondary to adenocarcinoma of the colon. / B.H.Zhou, W.H.Li // Int J Case Rep. – 2015 Aug; 15: 46-9.

# ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (обзор литературы)

Халиф И.Л., Варданян А.В., Шапина М.В., Полетова А.В.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва  
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

*[Ключевые слова: болезнь Крона, рецидив, терапия]*

## POSTOPERATIVE PREVENTIVE TREATMENT OF CROHN'S DISEASE (review)

Khalif I.L., Vardanyan A.V., Shapina M.V., Poletova A.V.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

*[Keywords: Crohn's disease, recurrence, treatment]*

*Адрес для переписки: Полетова А.В., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,  
ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423, e-mail:poletova35@gmail.com*

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) – это хроническое воспалительное заболевание, поражающее все отделы желудочно-кишечного тракта. Этиология заболевания до конца не изучена, хотя предполагается механизм патогенеза, связанный с наличием внешнего фактора, который запускает хроническое аутоиммунное воспаление у пациентов с генетической предрасположенностью [27].

В настоящее время полное излечение БК не представляется возможным. Важно отметить, что клинически рецидив БК проявляется не всегда и может не соответствовать эндоскопической картине. Несмотря на эффективность консервативной терапии, до 75% пациентов требуют проведения хирургического вмешательства в связи осложнениями стриктурирующей или пенетрирующей форм заболевания [4,10]. Оперативное лечение влияет на качество жизни пациентов и сопровождается изменениями в психоэмоциональной и социальной сферах жизни пациентов [3]. К сожалению, хирургическое лечение не избавляет от заболевания и после резекции участка кишки часто возникает рецидив в анастомозе или вблизи него. Гистологический рецидив может возникнуть уже в 1 неделю после операции [12].

Эндоскопическое исследование является ключевым методом для оценки послеоперационного рецидива. В настоящее время пациентам рекомендуется проходить колоноскопию каждые 6-12 меся-

цев после операции с целью выявления рецидива и определения соответствующей медикаментозной терапии [31].

По данным литературы, в медицинских центрах разных стран частота клинических послеоперационных рецидивов колеблется в диапазоне 20-37% при 5-летнем наблюдении и 34-47% – при 10-летнем наблюдении. Аналогичные показатели выявлены и в рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых у 25% пациентов клинический послеоперационный рецидив возникал в течение 1 года после операции. Результаты эндоскопических исследований в отдельных медицинских центрах и в рандомизированных контролируемых исследованиях показывают, что более чем у половины пациентов (48-93%) эндоскопический рецидив возникает в течение 1 года после резекции и у 85% пациентов – в течение 3-х лет [29,35].

Около 50% пациентов с БК нуждаются в повторном оперативном вмешательстве. Поэтому стратификация рисков у этих пациентов играет важную роль. Одним пациентам следует начать послеоперационную профилактику сразу, а другие могут оставаться без терапии [20].

## ЦЕЛЬ

Целью этой статьи является рассмотрение оптимальной стратегии для предотвращения послеоперационных рецидивов БК, особо уделяя внимание

Таблица 1. Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts

Эндоскопическая оценка*	Определение
i 0	Нет признаков воспаления
i 1	< 5 афтозных язв
i 2	>5 афтозных язв с нормальной слизистой оболочкой между ними или протяженные участки здоровой слизистой оболочки между более выраженными изъязвлениями или поражения, ограниченные подвздошно-толстокишечным анастомозом
i 3	Диффузный афтозный илеит с диффузно воспаленной слизистой оболочкой
i 4	Диффузное воспаление с крупными язвами, «бульжной мостовой» и/или сужением просвета

\*Ремиссия – эндоскопическая оценка i0-i1; Рецидив – эндоскопическая оценка i2-i4

факторам риска, которые могут предсказать возникновение послеоперационного рецидива.

### Факторы риска (стратификация риска)

Факторы риска развития рецидива заболевания в послеоперационном периоде БК подразделяются на три группы:

- 1) факторы, связанные с пациентом;
- 2) факторы, связанные с хирургическим вмешательством;
- 3) факторы связанные с заболеванием [52].

Единственным модифицируемым фактором, зависящим от пациента, является курение табака [26,53]. Согласно данным мета-анализа, проведенного Reese G. и соавт., табакокурение достоверно ухудшает клиническую и эндоскопическую картину течения заболевания, в 2,5 раза увеличивает риск последующего оперативного вмешательства. Большему риску подвержены женщины и пациенты, которые выкуривают более 15 сигарет в день [36,53]. Поэтому обязательной рекомендацией для пациентов с БК является полный отказ от курения табака.

Самым значимым фактором послеоперационного рецидива является пенетрирующая форма БК [46]. В ходе крупного исследования, в которое было включено 770 пациентов, показано, что риск послеоперационного рецидива с такой формой заболевания почти в 2 раза выше, чем у лиц с нестриктурирующей / непенетрирующей формой БК [17]. Также, было показано, что при пенетрирующей форме заболевания значительно сокращается период ремиссии [24].

Не менее агрессивным фактором является наличие перианальных поражений, которые нередко сами являются показанием к оперативному вмешательству. В Швеции было проведено популяционное исследование, которое включало 907 пациентов с илеоцекальной БК, в результате которого было установлено, что наличие перианальных поражений на момент выполнения резекции илеоцекального отдела кишечника ассоциировано с большим риском послеоперационного рецидива (RR=1,6;

p=0,003) [11].

Необходимость выполнения резекций пораженных участков кишки при БК отражает агрессивный характер течения заболевания, и сама по себе является фактором, повышающим риск повторных операций. Из 244 шведских пациентов с рецидивом БК после первой операции у 197 в течение 10-летнего периода наблюдений вновь возникли показания к резекции [22].

Молодой возраст пациента на момент выполнения резекции сегмента кишечника также повышает риск рецидива БК после оперативного вмешательства. По данным проведенного исследования Университетской клиники Миннесоты, среди пациентов в возрасте до 40 лет на момент операции рецидив был констатирован у 57%, что превосходило частоту рецидива у больных старше 40 лет (25%) [5].

В 1990 г. Rutgeerts P. и соавт. предложили шкалу оценки послеоперационного рецидива БК в тонкой кишке, которая позволяет распределить пациентов по группам риска прогрессирования заболевания на основании обнаруженных при эндоскопическом исследовании макроскопических изменений. Согласно этой шкале (Табл. 1), выделяют пять групп, в зависимости от выраженности эндоскопической активности: вероятность рецидива в течение 3 лет после операции составляет <5% в группе i0-i1 (i-«ileum» – подвздошная кишка), около 15% – в группе i2, 40% – в группе i3 и >90% – в i4 [2,42].

В настоящее время для профилактики послеоперационных рецидивов БК используется несколько групп лекарственных препаратов.

### Салицилаты

Данная группа препаратов изучалась во многих крупных исследованиях. McLeod R. и соавт. показали, что применение месалазина в дозе 3 г в сутки снижает частоту рецидивов на 10% (P=0,03) [28]. По данным мета-анализа DohertyG. и соавт., относительный риск клинического рецидива значительно ниже у пациентов, получавших месалазин, по сравнению с группой плацебо RR 0,76

(95% CI 0.62-0.94) [14]. Ewe K. и соавт. продемонстрировали, что сульфасалазин в дозе 3 г в сутки снижал клинический рецидив в течение первого года после операции (16% vs 28%,  $P < 0,01$ ) и этот эффект сохранялся в течение двух лет [15]. Также проведено двойное слепое исследование, в ходе которого пациенты после рандомизации получали 4 или 2,4 г/сут. месалазина в течение 12 месяцев. При одинаковой частоте клинических проявлений рецидива, эндоскопически подтвержденный рецидив реже констатирован у пациентов, принимавших большую дозу месалазина [19].

Данная группа препаратов наиболее эффективна при лечении легкой атаки БК толстой кишки [1]. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты является привлекательным, в связи с их благоприятным профилем безопасности, легкостью назначения и относительно низкой стоимостью по сравнению с препаратами анти-ФНОа, но вопрос об их эффективности до сих пор остается открытым, в связи с чем процент их использования очень низкий.

#### **Антибактериальные препараты**

Эффективность препаратов класса 5-нитроимидазола убедительно продемонстрирована в двух рандомизированных клинических исследованиях, посвященных оценке послеоперационного рецидива БК. В первом исследовании пациенты получали метронидазол (20 мг/кг в сутки) или плацебо на протяжении 3 месяцев. У пациентов, которые принимали метронидазол, снижалась частота тяжелых эндоскопических рецидивов при контрольном обследовании через 1 год после оперативного вмешательства (4% vs 25%), но побочные эффекты встречались в 3 раза чаще, чем в группе плацебо (23,3% vs 6,7%) [41]. Аналогичные результаты были получены в ходе второго исследования, в котором оценивался препарат орнидазол (1 г в сутки). Непрерывное применение данного антибиотика в течение 1 года снижало частоту эндоскопических рецидивов, однако, этот эффект не сохранялся при контрольном обследовании через 2 или 3 года, а побочные эффекты возникали у преобладающей части пациентов [42]. Herfarth H. и соавт. провели рандомизированное клиническое исследование, в котором оценивали эффективность цiproфлоксацина. В одной группе пациенты получали цiproфлоксацин (1 г в сутки), а в другой – плацебо в течение 6 месяцев. При анализе по оценке Rutgeerts  $\geq 2$  не было никаких существенных различий между группами цiproфлоксацина и плацебо (42% vs 55%,  $p < 0,614$ ), а больше, чем у половины пациентов (58%) в течение 6 месяцев возникал, как минимум, один побочный

эффект. Это исследование не продемонстрировало эффективность цiproфлоксацина для профилактики послеоперационных рецидивов у пациентов с БК [23]. Таким образом, можно сделать вывод, что применение антибактериальных препаратов группы 5-нитроимидазола в отношении профилактики послеоперационных рецидивов возможно, но лишь коротким курсом.

#### **Глюкокортикостероиды**

При среднетяжелой и тяжелой атаке БК для индукции клинической ремиссии показано назначение системных глюкокортикостероидов. Эффективность наступает в течение 2-4 недель от начала приема препарата. Эндоскопическая ремиссия достигается лишь у 29% пациентов с клинической ремиссией [30]. Глюкокортикостероиды никогда не применяются для поддерживающей терапии, так как при длительном их введении возникают значительные побочные эффекты, такие как остеопороз, язвенная болезнь желудка и другие [51]. Что касается топических глюкокортикостероидов, то, по данным плацебо-контролируемых исследований, будесонид для индукции ремиссии БК превосходил по эффективности плацебо OR=2,85 (95% CI 1,67-4,87), а также имел преимущество над месалазином OR=2,80 (95% CI 1,50-5,20). Тем не менее, данный препарат уступает по эффективности преднизолону OR=0,69 (95% CI 0,51-0,95). Однако, будесонид, по сравнению с преднизолоном, имеет меньше побочных эффектов, так как практически не изменяет уровень кортизола в плазме крови. Его использование также не может быть длительным [32].

#### **Иммуносупрессоры**

Тиопурины: азатиоприн и 6-меркаптопурин являются препаратами с доказанной эффективностью в отношении профилактики послеоперационных рецидивов БК. Ardizzone S. и соавт. показали, что у пациентов, получавших азатиоприн после оперативного вмешательства, рецидив БК наблюдался значительно реже, чем у пациентов, принимавших месалазин, несмотря на частоту нежелательных реакций в группе азатиоприна, которая была существенно выше, чем в группе 5-аминосалициловой кислоты (22% vs 8%) [8]. Hanauer S. и соавт. отмечают, что клинический рецидив при контрольном обследовании через 2 года после оперативного вмешательства возникает у 50% пациентов в группе 6-меркаптопурина, у 58% – в группе месалазина и у 77% – в группе плацебо. Следует отметить, что лишь 69% больных, получавших лечение препаратами 6-меркаптопурина, смогли пройти полноценный курс терапии в связи с высокой частотой

нежелательных явлений [18]. Также был проведен мета-анализ четырех плацебо-контролируемых исследований азатиоприна в профилактике послеоперационных рецидивов. Было продемонстрировано значимое снижение частоты рецидивов при двенадцатимесячном периоде наблюдений, однако частота нежелательных лекарственных реакций оставалась выше среди получавших иммуносупрессор, чем среди принимавших плацебо [34]. Тиопурины эффективны для предотвращения послеоперационных рецидивов БК, хотя требуется время для развития терапевтического эффекта, а также велик риск побочных эффектов, что может потребовать отмену препарата. Монотерапия метотрексата в отношении профилактики послеоперационных рецидивов БК не исследовалась.

### Биологические препараты

Препарат инфликсимаб одобрен для лечения БК с 1998 года. Однако только через 8 лет Sorrentino D. и соавт. сообщили первый случай, в котором послеоперационный рецидив БК был успешно предотвращен с использованием инфликсимаба в течение 4-летнего периода наблюдения [49]. Той же группой исследователей было проведено проспективное открытое контролируемое испытание, которое доказало эффективность применения инфликсимаба (5 мг/кг) с низкой дозой метотрексата в отношении профилактики послеоперационного рецидива БК [47]. Позже они также предположили, что долгосрочная поддерживающая терапия низкой дозой инфликсимаба (3 мг/кг) может поддерживать целостность слизистой оболочки и избежать рецидива заболевания у больных с БК в течение 3 лет после операции [48]. Эти результаты были подтверждены двумя наблюдательными исследованиями, проведенными в Японии [7,43]. Regueiro M. и соавт. провели рандомизированное контролируемое испытание, в котором была подтверждена эффективность инфликсимаба для профилактики рецидива БК после резекции кишечника [37]. В течение 4 недель после оперативного вмешательства было отобрано 24 пациента, которые были рандомизированы и получали инфликсимаб (5 мг/кг) или плацебо в течение 1 года, соответственно. Через 12 месяцев только у одного пациента (1/11, 9,1%) в группе инфликсимаба возник рецидив (i2-i4) по сравнению с 84,6% (11/13) в группе плацебо ( $p=0,0006$ ). В то же время не было никаких различий по частоте клинической ремиссии между инфликсимабом и плацебо (8/10, 80,0 против 7/13, 53,8%;  $p=0,38$ ). Гистологическая частота рецидивов в течение 1 года была значительно ниже в группе инфликсимаба (3/11, 27,3%), по сравнению с группой плацебо (11/13, 84,6%;  $p=0,01$ ). К тому

же, инфликсимаб не привел к увеличению послеоперационных осложнений и побочных эффектов [39]. Regueiro M. и соавт. сообщили результаты долгосрочного проспективного рандомизированного контролируемого испытания, включавшего 24 пациента. Все пациенты находились под наблюдением в течение 5 лет. У пациентов, которым был первоначально назначен инфликсимаб, отмечен более длительный период времени до первого эндоскопического рецидива (1231±747 против 460±121 дней;  $p=0,003$ ) и меньше необходимости в проведении повторной операции (1798±359 против 1058±529 дней;  $p=0,04$ ) по сравнению с группой плацебо. Независимо от того, первоначально назначался инфликсимаб или плацебо за весь период наблюдения у большинства пациентов, которые получали инфликсимаб выявлена более высокая частота эндоскопической ремиссии (77,8 против 6,1%;  $p<0,0001$ ) и более низкий уровень рецидивов, приводящих к повторному хирургическому вмешательству (20,0 против 64,3%;  $p=0,047$ ), по сравнению с теми, кто не получал инфликсимаб. Был сделан вывод, что терапия инфликсимабом в послеоперационном периоде предотвращает на долгий срок возникновение рецидива БК [40]. В открытом проспективном исследовании Arguzzi A. и соавт. представили первое прямое сравнение инфликсимаба и азатиоприна у 22 пациентов с высоким риском послеоперационного рецидива. Оценивались клинический, гистологический и эндоскопический рецидивы после 12-месячной терапии. Инфликсимаб был более эффективен, чем азатиоприн в снижении гистологических ( $p=0,008$ ), но не эндоскопических ( $p=0,14$ ) и клинических ( $p=1$ ) рецидивов после резекции илеоцекального отдела кишечника у больных БК с высоким риском рецидива [9]. Недавно Regueiro M. и соавт. провели крупное международное рандомизированное контролируемое исследование PREVENT, в котором сравнивали эффективность инфликсимаба с плацебо в предотвращении рецидива БК на протяжении 76 недель после операции. Клинический рецидив был меньше у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, хотя это различие не было статистически значимым (12,9 против 20%;  $p=0,097$ ). Тем не менее, эндоскопическая частота рецидивов была значительно ниже у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с группой плацебо (22,4 против 51,3%;  $p<0,001$ ) [38]. Другой биологический препарат, адалимумаб, также оценивали для профилактики послеоперационных рецидивов БК. В 2014 году были опубликованы три наблюдательных исследования из разных стран, которые показали безопасность

и эффективность адалимумаба в отношении предотвращения рецидивов после хирургического вмешательства у пациентов с высоким риском рецидива [6,33,45]. В 2013 году Savarino E. и соавт. опубликовали рандомизированное контролируемое исследование, в котором 51 пациента с БК рандомизировали в группы адалимумаба, азатиоприна или месалазина в течение 2-летнего периода наблюдения после оперативного вмешательства. Частота эндоскопического рецидива была значительно ниже в группе адалимумаба (1/16, 6,3%) по сравнению с азатиоприном (11/17, 64,7%) и месалазином (15/18, 83,3%). Кроме того, клинический рецидив возникал реже в группе адалимумаба (2/16, 12,5%) по сравнению с группой азатиоприна (11/17, 64,7%) и группой месалазина (9/18, 50%)[44].

В исследовании ROCER DeCruz P. и соавт. оценили пользу проводимой колоноскопии и коррекции терапии через 6 месяцев после операции, опираясь на эндоскопический рецидив. Пациенты, перенесшие илеоцекальную резекцию, были распределены в две группы. В группе «активно наблюдаемых» пациенты проходили колоноскопию через 6 месяцев после операции с назначением лечения, если выявлялся эндоскопический рецидив (>i2 по шкале Rutgeerts), в другой группе колоноскопия не выполнялась. Все пациенты в послеоперационном периоде получали метронидазол 400 мг два раза в сутки

в течение 3 месяцев. Пациенты с высоким риском рецидива дополнительно получали азатиоприн, при непереносимости последнего – адалимумаб. Через 18 месяцев наблюдения, у активно наблюдаемых пациентов частота эндоскопических рецидивов была меньше по сравнению со стандартной группой (60/122=49% vs 35/52 = 67%; p=0,03). Выполнение колоноскопии через 6 месяцев после оперативного вмешательства с последующей коррекцией терапии снижало риск эндоскопических рецидивов на 18%. Эндоскопическая частота рецидивов через 6 месяцев была ниже у пациентов, получавших адалимумаб (6/28), по сравнению с теми, кто получал тиопурины (33/73) (21 против 45%) [13]. По применению цертолизумаба пегола и ведолизумаба в послеоперационном периоде у больных с БК в настоящее время данных нет.

### Назначение противорецидивной терапии и выбор препарата

Вопрос о назначении противорецидивной терапии в послеоперационном периоде БК до настоящего времени остается открытым. Существует два вопроса: 1) каким пациентам необходимо назначать консервативную терапию сразу после операции, 2) какие пациенты могут оставаться без медикаментозной терапии до появления эндоскопических признаков рецидива. Для их решения необходимо оценить риск рецидива в послеопераци-



Таблица 2. Алгоритм ведения пациентов с болезнью Крона в послеоперационном периоде в зависимости от степени риска развития рецидива

онном периоде. Начинать профилактику лечения рекомендуется пациентам с высоким и средним рисками. Низкий риск послеоперационных осложнений позволяет оставлять пациентов без лечения до выполнения контрольной колоноскопии через 6 месяцев. В группу среднего риска входят больные с длительностью заболевания менее 10 лет, однократным хирургическим вмешательством, протяжённые резекции тонкой кишки в анамнезе. К больным с высоким риском послеоперационного рецидива относятся те, которые имеют пенетрирующую форму заболевания, более двух оперативных вмешательств, курильщики (Табл. 2). При обнаружении рецидива у пациентов с низким и средним рисками назначаются иммуносупрессоры или препараты анти-ФНОа. При высоком риске сразу назначаются препараты анти-ФНОа [20,25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивы в послеоперационном периоде у больных БК встречаются в 50% случаев. Назначение консервативной терапии для их предотвращения зависит от стратификации факторов риска у данных пациентов. В качестве противорецидивного лечения применяют несколько групп лекарственных препаратов: глюкокортикостероиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты, антибактериальные препараты, иммуносупрессоры и антицитокиновые препараты. Имеющиеся данные клинических испытаний и мета-анализов показали, что глюкокортикостероиды назначаются для индукции ремиссии, но не применяются в качестве поддерживающей терапии, в то время как салицилаты имеют лишь небольшое преимущество в предотвращении рецидивов БК после операции [16]. Тиопурины и антибактериальные препараты группы 5-нитроимидазола эффективны для профилактики послеоперационных рецидивов БК, но их прием связан с высокой частотой побочных эффектов, что приводит к отмене препарата. В последние годы препараты анти-ФНОа широко используются в лечении БК. Их применение в послеоперационном периоде для предотвращения рецидива БК показало хорошие результаты и имеет большие перспективы [21,50,54]. С появлением новых препаратов продолжают клинические исследования с целью разработки оптимальных подходов к послеоперационной противорецидивной терапии БК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И.Воробьев, И.Л.Халиф // М.: Миклош, 2008. – с. 248-251.
2. Головенко, А.О. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона. / А.О.Головенко, И.Л.Халиф, О.В.Головенко и соавт. // Колопроктология. – 2012. – 4 (42). – с. 40-48.
3. Гольшьева, С.В. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона до и после операции. / С.В.Гольшьева // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Москва: Первый МГМУ им. Сеченова, 2007. – с. 24.
4. Репетий, Н.Г. Язвенный колит и болезнь Крона: о выборе решения к переходу от консервативного лечения к хирургическому / Н.Г.Репетий, В.Б.Александров, О.Ю.Рахимова // Медицинский Вестник МВД. – 2010. – 4 (47). – с. 12-15.
5. Agrez, M.V. et al. Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. / M.V.Agrez. // Mayo Clin Proc. – 1982. – 57 (12). – p. 747-752.
6. Aguas, M. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. / M.Aguas, G.Bastida, E.Cerrillo, et al. // World J. Gastroenterol. – 2012. – 18 (32). – p. 4391-4398.
7. Araki, T. The impact of postoperative infliximab maintenance therapy on preventing the surgical recurrence of Crohn's disease: a single-center paired case-control study. / T.Araki, K.Uchida, Y.Okita, et al. // Surg. Today. – 2014. – 44 (2). – p. 291-296.
8. Ardizzone, S. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. / S.Ardizzone, G.Maconi, G.M.Sampietro et al. // Gastroenterology. – 2004. – 127. – p. 730-740.
9. Armuzzi, A. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. / M.Regueiro, KE.Kip, L.Baidoo et al. // J. Crohns Colitis. – 2013. – 7 (12). – p. 623-629.
10. Bernell, O. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. / O.Bernell, A.Lapidus, G.Hellers. // Ann. Surg. – 2000. – 231. – p. 38-45.
11. Bernell, O. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. / O.Bernell, A.Lapidus, G.Hellers // Br. J. Surg. – 2000. – 87 (12). – p. 1697-701.
12. D'Haens, GR. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. / GR.D'Haens, K.Geboes, M.Peeters et al. // Gastroenterology. – 1998. – 114. – p. 262-267.

13. De Cruz, P. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. / P.De Cruz, M.A.Kamm, A.L.Hamilton et al. // *Lancet*. – 2015. – 385 (9976). – P. 1406-1417.
14. Doherty, G. Interventions for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. / G.Doherty, G.Bennett, S.Patil et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009: – 10.1002/14651858.CD006873.pub2.
15. Ewe, K. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. / K.Ewe, C.Herfarth, H.Malchow et al. // *Digestion*. – 1989. – 42. – p. 224-232.
16. Ford, A.C. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. / A.C.Ford, K.J.Khan, N.J.Talley et al. // *Am. J. Gastroenterol*. – 2011. – 106 (3). – p. 413-420.
17. Greenstein, A.J. Perforating and nonperforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. / A.J.Greenstein et al. // *Gut*. – 1988. – 29 (5). – p. 588-592.
18. Hanauer, S.B. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. / S.B.Hanauer, B.I.Korelitz, P.Rutgeerts et al. // *Gastroenterology*. – 2004. – 127. – p. 723-729.
19. Harvey, R.F. A simple index of Crohn's-disease activity. / R.F.Harvey, J.M.Bradshaw. // *Lancet*. – 1980. – 1 (8167). – p. 514.
20. Hashash, J.G. A Practical Approach to Preventing Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. / J.G.Hashash, M.Regueiro. // *Curr. Gastroenterol. Rep*. – 2016. – May. – 18 (5). – p. 25.
21. Hashash, J.G. The evolving management of postoperative Crohn's disease. / J.G.Hashash, M.D.Regueiro // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2012. – 6 (5). – p. 637-48.
22. Hellers, G. Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. / G.Hellers // *Acta. Chir. Scand. Int. J. Colorectal Disease*. – 2007. – 22 (9). – p. 1043-1049.
23. Herfarth, H.H. Inflamm Bowel. / H.H.Herfarth, A.J.Katz, S.B.Hanauer et al. // *Dis*. – 2013. – 19 (5). – p. 1073-1079.
24. Hofer, B. The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. / B.Hofer et al. // *Hepatogastroenterology*. – 2001. – 48 (37). – p. 152-155.
25. Jason, M. Swoger and Miguel Regueiro Preventive therapy in postoperative Crohn's disease. / M. Jason. // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2010. – 26. – p. 337-343.
26. Kane, S.V. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. / S.V.Kane, M.Flicker, F.Katz-Nelson // *J. Clin. Gastroenterol*. – 2005. – 39 (1). – p. 32-35.
27. Latella, G. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD. / G.Latella, G.Rogler, G.Bamias et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2014. – pii: S1873-9946 (14) 00120-S1873-9946 (14) 00122.
28. McLeod, R.S. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. / R.S.McLeod, B.G.Wolff, A.H.Steinhardt et al. // *Gastroenterology*. – 1995. – 109. – p. 404-413.
29. Michelassi, F. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. / F.Michelassi, T.Balestracci, R.Chappel et al. // *Ann. Surg*. – 1991. – 214. – p. 230-238.
30. Modigliani, R. Clinical, biological and endoscopy picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. / R.Modigliani, J.Mary, J.Simon // *Gastroenterology*. – 1990. – 98. – p. 811-818.
31. Ng, S.C. Management of postoperative Crohn's disease. / S.C.Ng, M.A.Kamm // *Am. J. Gastroenterol*. – 2008. – 103 (4). – p. 1029-1035.
32. Otley, A. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. / A.Otley, A.H.Steinhardt // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2005. – CD000296. – Review.
33. Papamichael, K. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. / K.Papamichael, E.Archavlis, C.Lariou et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2012. – 6 (9). – p. 924-931.
34. Peyrin-Biroulet, L. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. / L.Peyrin-Biroulet, P.Deltenre, S.Ardizzone et al. // *Am. J. Gastroenterol*. – 2009. – 104. – p. 2089-2096.
35. Peyrin-Biroulet, L. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). / L.Peyrin-Biroulet, W.S.Harmsen, W.J.Tremaine et al. // *Am. J. Gastroenterol*. – 2012. – 107. – p. 1693-1701.
36. Reese, G.E. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. / G.E.Reese, T.Nanidis, C.Borysiewicz et al. // *Int. J. Color Dis*. – 2008. – 23 (12). – p. 1213-1221.
37. Regueiro, M. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. / M.Regueiro, W.Schraut, L.Baidoo et al. // *Gastroenterology*. – 2009. – 136 (2). – p. 441-450.
38. Regueiro, M. Infliximab Reduces Endoscopic, but not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease Following Ileocolonic Resection. / M.Regueiro, B.G.Feagan, B.Zou et al. // *Gastroenterology*. – 2016. – 150 (7). –

p. 1568-1578.

39. Regueiro, M. Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease. / M.Regueiro, S.El-Hachem, K.E.Kip et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – 56 (12). – p. 3610-3615.
40. Regueiro, M. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. / M.Regueiro, K.E.Kip, L.Baidoo et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – 12. – p. 1494-502.
41. Rutgeerts, P. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. / P.Rutgeerts, M.Hiele, K.Geboes et al. // *Gastroenterology.* – 1995. – 108. – P. 1617-1621.
42. Rutgeerts, P. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / P.Rutgeerts et al. // *Gastroenterology.* – 2005. – 128 (4). – p. 856-861.
43. Sakuraba, A. The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: a pilot open-labeled prospective study. / A.Sakuraba, T.Sato, H.Matsukawa et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2012. – 27 (7) – p. 947-952.
44. Savarino, E. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. / E.Savarino, G.Bodini, P.Dulbecco et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – 108 (11). – p. 1731-1742.
45. Savarino, E. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by Adalimumab: a case series. / E.Savarino, P.Dulbecco, G.Bodini et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – 24 (4). – p. 468-70.
46. Simillis, C. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. / C.Simillis, T.Yamamoto, G.E.Reese et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – 103 (1). – p. 196-205.
47. Sorrentino, D. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. / D.Sorrentino, G.Terrosu, C.Avellini et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – 167 (16). – p. 1804-1807.
48. Sorrentino, D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. / D.Sorrentino, A.Paviotti, G.Terrosu et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – 8 (7). – p. 591-599.
49. Sorrentino, D. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by infliximab. / D.Sorrentino, G.Terrosu, C.Avellini et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – 18 (4). – p. 457-459.
50. Sorrentino, D. State-of-the-art medical prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. / D.Sorrentino. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – 10 (7). – p. 413-422.
51. Steinhart, A.H. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. / A.H.Steinhart, K.Ewe, A.M.Griffiths et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – CD000301.
52. Terdiman, J.P. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. / J.P.Terdiman. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – 6 (6). – p. 616-620.
53. Yamamoto, T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. / T.Yamamoto. // *World. J. Gastroenterol.* – 2005. – 11 (26). – p. 3971-3979.
54. Yamamoto, T. Strategies for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. / T.Yamamoto, T.Watanabe. // *Colorectal Disease.* – 2013. – 15 (12). – p. 1471-1480.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕДОЛИЗУМАБА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы)

Харитонов А.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

*[Ключевые слова: Болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, ведолизумаб, моноклональные антитела к  $\alpha 4\beta 7$ -интегрину, ингибиторы ФНО- $\alpha$ , безопасность, эффективность]*

## EFFICACY AND SAFETY OF VEDOLIZUMAB IN CROHN'S DISEASE (review)

Kharitonov A.G.

North-Western Medical State University named after I.I.Mechnikov, Sankt-Petersburg, Russia

*[Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, vedolizumab, anti- $\alpha 4\beta 7$  integrin monoclonal antibody, safety, efficacy]*

*Адрес для переписки: Харитонов Андрей Геннадьевич, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова, ул. Маршала Казакова, д. 3, корп. 1, кв. 90, Санкт-Петербург, 198302, тел.: +7 (812) 2351093, +7 (905) 2516681, e-mail: mldruz@gmail.com*

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой серьезную проблему для гастроэнтерологов, колопроктологов и других специалистов. В последние два десятилетия отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости ВЗК по всему миру [1].

Известно, что естественное течение БК характеризуется высокой потребностью в оперативном лечении – 70% больных в течение 15 лет с момента установления диагноза [2]. Значительная часть всех случаев заболевания приходится на тяжелые, осложненные и рефрактерные к базисной терапии формы.

Традиционная терапия БК включает антибиотики (метронидазол, цiproфлоксацин и др.), системные и топические стероиды, а также иммуносупрессоры (тиопурины, метотрексат) [3]. Появление в 90-х годах прошлого века новой группы препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – дало начало эпохе биологической терапии ВЗК. Использование антител к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол) оказалось эффективным в индукции и поддержании ремиссии в случае тяжелой, рефрактерной к базисной терапии и осложненной БК. Рядом авторов показа-

но снижение потребности в госпитализации и оперативных вмешательствах у этих больных [4-6].

Однако, несмотря на доказанную эффективность в лечении БК, блокаторы ФНО- $\alpha$  отнюдь не стали панацеей. Исследование PRECISE 2, посвященное оценке эффективности цертолизумаба пэгол при среднетяжелой и тяжелой БК, выявило когорту больных с неэффективностью терапии. Так, клинический ответ через 6 недель терапии отсутствовал у 36% испытуемых и через 26 недель – у 38% пациентов, имевших ответ на 6 неделе [7]. По данным исследования ACCENT I, отсутствие клинической ремиссии БК через 30 недель от начала монотерапии инфликсимабом в дозе 5 мг/кг отмечено у 61% пациентов, в дозе 10 мг/кг – у 55% больных [8]. Отсутствие первичного ответа на инфликсимаб, по данным клинических исследований, наблюдалось у 20-40% пациентов с БК [9,43]. Частота индукции ремиссии БК при лечении адалимумабом варьировала от 24 до 36%, в зависимости от дозы препарата [10], а в случае поддерживающей терапии у более, чем 50% больных сохранялась активность заболевания через 26 и 52 недели от начала лечения [11].

Почти у 40% больных БК, ответивших на терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ , впоследствии возникла

потеря эффекта от лечения [12,13]. Возможными механизмами такой «вторичной неэффективности» следует считать образование антител к вводимому препарату, высокий лекарственный клиренс и другие [13].

В качестве одного из способов в преодолении как первичной, так и вторичной неэффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$  рассматривается переключение пациента на другой препарат этой группы. Однако результаты такого подхода также далеки от идеальных. Так, опубликованные в 2015 данные систематического обзора показали, что лишь 30% пациентов с БК с первичной неэффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$  достигли ремиссии после терапии другим препаратом из этой группы [14]. Более высокий уровень ремиссии после замены одного ингибитора ФНО- $\alpha$  на другой наблюдался среди пациентов, у которых была установлена потеря эффекта от лечения – 45% [14].

Другой актуальной проблемой использования ингибиторов ФНО- $\alpha$  является безопасность терапии. Известно, что иммуносупрессивный эффект ингибиторов ФНО- $\alpha$  ассоциирован с повышением риска развития инфекционных осложнений [15]. По данным регистра TREAT (6290 пациентов с БК) установлен повышенный риск серьезных инфекций (отношение шансов = 1,49) на фоне терапии инфликсимабом [16]. Особого внимания заслуживает проблема реактивации туберкулеза у пациентов с ВЗК, получающих биологическую терапию, особенно с учетом эпидемиологической обстановки в Российской Федерации. Риск реактивации туберкулеза при терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  в 5-30 раз выше, чем в общей популяции по данным исследований, проведенных до внедрения алгоритма скрининга перед началом биологической терапии [17, 18]. Еще одним серьезным, пусть и достаточно редким нежелательным явлением, зафиксированным при применении ингибиторов ФНО- $\alpha$ , является развитие онкологических заболеваний, в т. ч. неходжкинской лимфомы [19].

Все вышеизложенное определяет возможность, а зачастую и необходимость использования при лечении ВЗК биологических препаратов другого класса, механизм которых не связан с непосредственным блокированием ФНО- $\alpha$ . К таковым относятся антагонисты интегрина.

Одним из основных механизмов в развитии кишечного воспаления при ВЗК является миграция Т-лимфоцитов из сосудистого русла в слизистую оболочку кишечника. При этом молекулярные механизмы миграции лимфоцитов в ткани кишечника отличаются от таковых в других тканях (кожа, центральная нервная система и т. д.). Процесс миграции состоит из нескольких этапов

и требует взаимодействия ряда сигнальных молекул и молекул адгезии с поверхности Т-лимфоцитов (селектины, интегрин, рецепторы хемокинов) с эндотелием сосудов.

Первоначально исследователями рассматривалась возможность применения неселективных антагонистов интегрин, блокирующих  $\alpha_4\beta_1$ - и  $\alpha_4\beta_7$ -интегрин. Известно, что  $\alpha_4\beta_1$ -интегрин связывается, преимущественно, с молекулами клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1), в то время как  $\alpha_4\beta_7$ -интегрин – с молекулами клеточной адгезии слизистой оболочки адрессином-1 (MAdCAM-1).

Проведенные стартовые клинические исследования показали эффективность неселективных антагонистов  $\alpha_4\beta_1$ - и  $\alpha_4\beta_7$ -интегринов в терапии ВЗК и, в частности, БК. Однако широкое применение этой группы препаратов в настоящее время ограничивается развитием у некоторых больных серьезного заболевания – прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Это демиелинизирующее заболевание инфекционного генеза, обусловленное реактивацией JC-вируса. Установлено, что блокада  $\alpha_4\beta_1$ -интегрин препятствует миграции Т-лимфоцитов в спинномозговую жидкость (СМЖ). В результате возникает относительный дефицит CD4+ лимфоцитов в СМЖ, являющийся фактором риска развития ПМЛ.

Подобные нежелательные явления отсутствуют при применении селективного антагониста интегрин ведолизумаба. Этот препарат представляет собой гуманизированные моноклональные IgG<sub>1</sub>-антитела к  $\alpha_4\beta_7$ -интегрину. Связываясь с  $\alpha_4\beta_7$ -интегрином, ведолизумаб ингибирует адгезию Т-лимфоцитов к MAdCAM-1. Тем самым блокируется миграция лимфоцитов в стенку кишечника и не затрагивается пул лимфоцитов центральной нервной системы, что практически исключает вероятность развития ПМЛ [20].

Различия в экспрессии цепей интегрин на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов обуславливают уникальность клинического профиля ведолизумаба. Циркулирующие эффекторные клетки памяти CD4+ Т-лимфоциты подразделяются на 3 субпопуляции в зависимости от экспрессии  $\alpha 4$  и  $\beta 7$  цепей: 20% не экспрессируют  $\alpha 4$ -цепь, 50% экспрессируют большое количество  $\alpha 4$  и  $\beta 1$  цепи (которые не блокируются ведолизумабом) и 30% лимфоцитов экспрессируют большое количество  $\alpha 4$  и  $\beta 7$  и низкое количество  $\beta 1$ -цепей. Считается, что именно  $\alpha 4\beta 7$ -экспрессирующие CD4+ клетки принимают участие в патогенезе ВЗК и являются основной мишенью ведолизумаба. При этом препарат не воздействует на другие CD4+ субпопуляции лимфоцитов и моноциты, которые играют роль в иммунологическом надзоре и иммунной защите

организма [20]. Ведолизумаб после внутривенного введения не проникает через гематоэнцефалический барьер [21].

Работа, посвященная влиянию ведолизумаба на гомеостаз лимфоцитов СМЖ у здоровых добровольцев, показала, что однократное внутривенное введение 450 мг препарата не меняло соотношение CD4+ и CD8+ лимфоцитов в СМЖ даже спустя 5 недель после инфузии [21]. Исследования на приматах продемонстрировали быстрое разрешение экспериментального хронического колита на фоне терапии  $\alpha_4\beta_7$ -моноклональными антителами, со снижением гистологической воспалительной активности и отсутствием блокировки миграции лимфоцитов вне желудочно-кишечного тракта [22]. Специфичность действия ведолизумаба была доказана на человеческих тканях с использованием иммуногистохимических методов и проточной цитометрии. Так, иммуногистохимическое исследование продемонстрировало специфичность и высокую степень связывания моноклональных антител с лейкоцитами желудка, тонкой кишки, толстой кишки и селезенки, и умеренную – к лейкоцитам лимфоидной ткани. [20].

Таким образом, ведолизумаб на данный момент – единственный из одобренных для терапии ВЗК биологических препаратов, который обладает селективным воздействием на кишечник благодаря отличию его механизма действия от механизма действия ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

*Эффективность ведолизумаба при БК.* Исследование I фазы по оценке эффективности и безопасности применения ведолизумаба при ВЗК проводилось только среди пациентов с ЯК, и показало преимущество препарата по сравнению с плацебо в достижении клинической и эндоскопической ремиссии на 4 неделе. Изучение препарата при БК началось с исследования II фазы, в котором оценивалась эффективность ведолизумаба в индукции клинического ответа и ремиссии у 185 пациентов с активным заболеванием, ранее не получавших терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$  [23]. Результаты данного исследования были положительными. В 2013 году в журнале The New England Journal of Medicine была опубликована статья, посвященная лечению БК антагонистами интегринов [24]. Авторы сообщили о результатах исследования III фазы GEMINI 2, представляющего собой два интегрированных рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследования (по индукционной терапии и поддерживающей терапии) и оценивающего эффективность и безопасность ведолизумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой активной БК (индекс активности БК [ИАБК] от 220 до

450 баллов). В исследование включали пациентов с болезнью Крона (колитом, илеитом или илеоколитом) в возрасте от 18 до 80 лет, с продолжительностью заболевания не менее 3 месяцев, в том числе, не ответивших на предшествующую терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ .

В двойном слепом исследовании индукционной терапии все пациенты были разделены на 2 когорты. Пациентов первой когорты рандомизировали в соотношении 3:2 для внутривенной терапии ведолизумабом в дозе 300 мг (220 пациентов) или плацебо (148 пациентов) на 0-й и 2-й неделях. Пациенты когорты 2 (747 человек) получали ведолизумаб в немаскированном виде по той же индукционной схеме, что и больные 1 когорты. В общей популяции пациентов, включенных в исследование, у 58% отмечалась предшествующая неэффективность ингибиторов ФНО- $\alpha$ , из них у половины имело место первичное отсутствие ответа на ингибиторы ФНО- $\alpha$  (49,6%), у 38,9% – потеря ответа, у остальных – непереносимость терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Приблизительно у трети (35,7%) пациентов в анамнезе было неэффективное лечение двумя и более ингибиторами ФНО- $\alpha$ .

Пациенты из обеих когорт, у которых отмечался клинический ответ (т. е. снижение индекса активности болезни Крона [ИАБК]  $\geq 70$  пунктов) на фоне лечения ведолизумабом на 6-й неделе, были рандомизированы в соотношении 1:1 для продолжения в рамках исследования поддерживающей терапии ведолизумабом каждые 8 недель, ведолизумабом каждые 4 недели или плацебо до 52-й недели. Пациенты, не ответившие на терапию ведолизумабом (снижение ИАБК  $< 70$  пунктов) на 6-й неделе переводились на режим введения ведолизумаба каждые 4 недели. В процессе стратификации проводился учет сопутствующей терапии глюкокортикоидными (ГКС), иммуносупрессорами и анамнез применения ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

Согласно результатам исследования, у 14,5% пациентов когорты 1, получавших индукционную терапию ведолизумабом, и 6,8% больных группы плацебо, была достигнута клиническая ремиссия на 6-й неделе ( $p=0,02$ ). В 31,4% и 25,7% случаев, соответственно, был отмечен ИАБК-100 ответ (т. е. снижение ИАБК  $\geq 100$  баллов), однако различия не являлись достоверными. Схожие данные по частоте клинической ремиссии и ИАБК-100 ответа получены также среди пациентов когорты 2, получавших лечение ведолизумабом в немаскированном виде (17,7% и 34,4%).

Следует подчеркнуть, что обсуждаемые результаты получены на популяции пациентов с неэффективностью базисной терапии и ингибиторов ФНО- $\alpha$  при БК. Популяция пациентов с таким рефрактер-

Таблица 1. Эффективность ведолизумаба у пациентов, полностью завершивших GEMINI 2 (по Hanaauer S. и соавт., 2014)

	Частота клинического ответа (снижение ИХБ $\geq 3$ ), %	Частота клинической ремиссии (ИХБ $\leq 4$ ), %
Неделя 52	81	57
Неделя 80	нет данных*	64
Неделя 104	74	61

\* данные не представлены в публикации

ным заболеванием в предыдущих исследованиях ингибиторов ФНО- $\alpha$  не изучалась. Так, в протокол CHARM (оценка эффективности адалимумаба) и в исследовании PRECISE 2 (оценка эффективности цертолизумаба пэгол) не включались больные с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$  [44, 45]. В исследованиях ACCENT (оценка эффективности инфликсимаба) не было пациентов с предшествующей терапией ингибиторами ФНО- $\alpha$  [46]. Таким образом, в клинических исследованиях ведолизумаба исследовалась популяция пациентов с более рефрактерным течением БК по сравнению с пациентами из исследований эффективности различных ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

Результаты исследования по поддерживающей терапии ведолизумабом показали, что на 52-й неделе 39% пациентов, получавших ведолизумаб каждые 8 недель, и 36,4% пациентов, получавших ведолизумаб каждые 4 недели, находились в состоянии клинической ремиссии, по сравнению с 21,6% пациентов в группе плацебо ( $p < 0,001$  и  $p = 0,004$  при сравнении двух групп, получавших ведолизумаб, соответственно, с плацебо). Достоверные различия отмечены и в частоте ИАБК-100 ответа в указанных группах (43,5%, 45,5% и 30,1%, соответственно;  $p < 0,05$ ).

Ремиссия без ГКС достоверно чаще наблюдалась у больных на поддерживающей терапии ведолизумабом по сравнению с плацебо – 31,7% (ведолизумаб каждые 8 недель) и 28,8% (ведолизумаб каждые 4 недели) по сравнению с 15,9% (плацебо);  $p = 0,02$  и  $p = 0,04$  при сравнении двух групп, получавших ведолизумаб, соответственно, с плацебо [24].

Изучение эффективности ведолизумаба у пациентов с БК было продолжено в исследовании GEMINI LTS (исследование долговременной безопасности и эффективности). В этот протокол были включены больные, полностью завершившие участие в GEMINI 2 или выведенные из исследования до 52 недели в связи с отсутствием ответа на лечение и ухудшением течения заболевания. Открытое исследование, предполагающее введение ведолизумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели у пациентов с БК, было начато в 2009 году и будет окончено в 2016 году.

Одними из первых промежуточные данные из GEMINI LTS представили Hanaauer S. и соавт. в 2014 году [25]. В работе оценивалась частота клинического ответа (снижение индекса Харви-Брэдшоу [ИХБ] на 3 и более баллов) и клинической ремиссии (ИХБ  $\leq 4$ ) на 52-й, 80-й и 104-й неделях для 295 пациентов, полностью завершивших GEMINI 2 и перешедших в протокол GEMINI LTS. При анализе учитывалась предшествующая терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Следует отметить, что в связи с ограниченностью данных на момент публикации работы, авторы в качестве оцениваемого периода выбрали 52 недели индукционной и поддерживающей терапии в протоколе GEMINI 2 и 52 недели непосредственно в рамках исследования GEMINI LTS (суммарно 104 недели).

В исследовании было показано, что частота клинического ответа и клинической ремиссии были схожи на 52-й и 104-й неделях (Табл. 1), что свидетельствует о сохранении эффекта от введения ведолизумаба на протяжении длительного периода терапии. Среди пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ , частота клинического ответа (77%) и ремиссии (69%) на 104-й неделе была несколько более высокой, чем в группе больных, с предшествовавшей неудачей терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  (70% и 51%, соответственно; статистическое сравнение не проводилось). Таким образом, ведолизумаб обеспечивал долговременную эффективность биологической терапии, что является необходимым и важным фактором в достижении и поддержании ремиссии БК.

Последующий промежуточный анализ исследования GEMINI LTS показал эффективность и хорошую переносимость ведолизумаба в случае повторного назначения этого препарата после перерыва длительностью до года [26].

Анализ субпопуляции пациентов с БК, у которых предшествующее лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  закончилось неудачей, был проведен в исследовании GEMINI 3 [27]. Согласно протоколу, пациентам со средне-тяжелой и тяжелой активной БК (с локализацией поражения в подвздошной, ободочной кишке или с илеоколитом) на 0, 2 и 6 неделе внутривенно вводили ведолизумаб в дозе 300 мг или плацебо. Основной анализ проводился в подгруппе

пациентов (315 человек), у которых наблюдалась неэффективность (в т. ч. недостаточный ответ или потеря ответа) или непереносимость ингибиторов ФНО- $\alpha$ . На 6-й неделе терапии определяли долю пациентов с ремиссией (ИАБК <150 баллов), также на 6-й и 10-й неделе терапии анализировали результаты лечения в данной когорте и общей когорте (N = 416), включившей пациентов, ранее не получавших лечения ингибиторами ФНО (N = 101). В исследовании были показаны достоверные различия в частоте клинической ремиссии между общей популяцией больных и пациентами группы плацебо на 6-й неделе (19,1% и 12,1%, соответственно,  $p=0,048$ ) и 10-й неделе (28,7% и 13,0%, соответственно,  $p<0,0001$ ). При этом на 10-й неделе терапии ведолизумабом клиническая ремиссия была достигнута у 26,6% больных с неудачей предшествующей терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  (группа плацебо – 12,1%,  $p=0,001$ ).

Оценивая эффективность ведолизумаба в этом протоколе, следует помнить, что изучаемая когорта пациентов характеризовалась очень рефрактерным течением БК (около 3/4 пациентов ранее имели неэффективность 1-3 ингибиторов ФНО- $\alpha$ ). Суммируя вышеизложенные данные, можно сделать заключение об эффективности ведолизумаба как в индукции ремиссии БК, так и при длительной поддерживающей терапии. Обращает на себя внимание тот факт, что частота клинической ремиссии увеличивалась с течением времени поддерживающей терапии, достигая максимума к 30-й неделе лечения [24,28].

С результатами клинических исследований согласуются данные по эффективности применения ведолизумаба в реальной клинической практике. Так, на неделе 14 частота клинической ремиссии (критерии которой варьировали у разных авторов), по данным публикаций, составляла 24-39% [29-31], бесстероидной ремиссии – 19-31% [30,31], причем до 99% пациентов [31] имели ранее неэффективность или непереносимость ингибиторов ФНО- $\alpha$ . По результатам эндоскопической оценки заживление слизистой кишки у пациентов с БК отмечалось в 20%-30% [32,33]. Терапия ведолизумабом уменьшала частоту хирургических вмешательств и госпитализаций. Перевод с терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  на ведолизумаб приводил к более выраженному снижению частоты хирургических вмешательств по сравнению с переводом на другой ингибитор ФНО- $\alpha$  (уменьшение на 63% и 43%, соответственно) [34].

*Эффективность ведолизумаба у пациентов с БК, ранее не леченных ингибиторами ФНО- $\alpha$ .* Обсуждавшаяся селективность действия препарата, отсутствие системного иммуносупрессивного

эффекта и продемонстрированная в исследованиях долговременная эффективность ведолизумаба позволяет рассматривать его в качестве препарата не только для пациентов, рефрактерных к ингибиторам ФНО- $\alpha$ , но и в качестве биологического препарата первой линии.

В GEMINI 2 был проведен субанализ по оценке эффективности и переносимости ведолизумаба у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$  [35]. В этой популяции на 52-й неделе ремиссия была достигнута у 51,5% пациентов при лечении ведолизумабом каждые 8 недель, у 46,5% больных – при лечении ведолизумабом каждые 4 недели и у 26,8% – в группе плацебо.

Данные результаты были подтверждены мета-анализом исследований по эффективности ведолизумаба при БК как в общей когорте, так и в подгруппах, в зависимости от предшествующей терапии [36]. Субанализ продемонстрировал, что отношения рисков (ОР) для ремиссии и клинического ответа в подгруппе пациентов, ранее не леченных ингибиторами ФНО- $\alpha$ , составили 2,03 (95% ДИ: 1,33-3,08) и 1,36 (95% ДИ: 1,05-1,76), соответственно.

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод не только об эффективности индукционной и поддерживающей терапии ведолизумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БК, но также отметить большую частоту клинической ремиссии у больных, ранее не получавших терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ .

*Эффективность ведолизумаба при перианальной БК.* Перианальные поражения (свищи, анальные трещины, парапроктиты) – нередкие осложнения БК, зачастую плохо поддающиеся базисной терапии. В исследование GEMINI 2 были включены 57 пациентов, имеющих дренируемые свищи на момент начала лечения [24]. На 52-й неделе у 41,2% больных, получавших ведолизумаб каждые 8 недель, наблюдалось закрытие свищевых ходов, по сравнению с 11,1% испытуемых, получавших плацебо ( $p=0,03$ ). Другие данные относительно эффективности ведолизумаба в лечении перианальных поражений БК на данный момент не опубликованы.

*Безопасность ведолизумаба при лечении БК.* В 2016 была опубликована статья, в которой авторы анализируют частоту нежелательных и серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в плацебо-контролируемые и проспективные исследования ведолизумаба у пациентов с ВЗК (в т. ч. протоколы GEMINI 2, GEMINI 3 и промежуточный анализ данных GEMINI LTS на июнь 2013 года; суммарное число больных 2932, пациентов с БК – 1723 человека) [37].

Авторы установили, что вероятность развития

Таблица 2. Частота некоторых инфекционных осложнений при применении ведолизумаба у пациентов с БК\*

Нежелательные явления	Плацебо (n=355)		Ведолизумаб (n=1723)	
	Количество пациентов с НЯ	Количество случаев на 100 пациенто-лет (ДИ 95%)	Количество пациентов с НЯ	Количество случаев на 100 пациенто-лет (ДИ 95%)
Любое инфекционное осложнение	93	89,7 (70,5-108,9)	981	68,6 (63,4-73,9)
Инфекции верхних дыхательных путей	44	37,2 (25,8-48,6)	569	29,5 (26,9-32,1)
Желудочно-кишечные инфекции	10	7,7 (2,9-12,4)	240	9,7 (8,4-10,9)
Инфекции нижних дыхательных путей и легких	9	6,9 (2,4-11,5)	165	6,5 (5,5-7,6)
Инфекции мочевыводящих путей	5	3,8 (0,5-7,1)	134	5,2 (4,3-6,1)
Герпетические инфекции	7	5,3 (1,4-9,3)	78	3,0 (2,3-3,6)

\* – по данным Colombel J. и соавт., 2016 [37].

любого нежелательного явления (НЯ) или серьезных нежелательных явлений (СНЯ) была значительно ниже среди пациентов с ВЗК, получавших ведолизумаб (247,8 и 20,0 случаев на 100 пациенто-лет) по сравнению с группой больных, получавших плацебо (419,4 и 28,3, соответственно).

У пациентов с БК, получавших ведолизумаб, среди НЯ преобладали головная боль, назофарингит и желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, тошнота, рвота), частота которых достоверно не отличалась от таковой в группе плацебо [37]. При терапии ведолизумабом не отмечались такие редкие неинфекционные НЯ как усугубление застойной сердечной недостаточности и развитие демиелинизирующих заболеваний, ассоциированные с применением ингибиторов ФНО- $\alpha$  [38,39].

Частота инфекционных осложнений в исследуемой когорте пациентов с БК составила 68,6 на 100 пациенто-лет (ДИ 95%: 63,4-73,9), что было даже несколько ниже, чем при введении плацебо (89,7/100 пациенто-лет (ДИ 95%: 70,5-108,9)) [37]. Большинство случаев инфекционных осложнений имели легкую или среднюю степень тяжести, отвечали на стандартную терапию и не требовали отмены ведолизумаба (Табл. 2). Менее 1% пациентов прекратили лечение в связи с развитием инфекционного осложнения.

Серьезные инфекции у больных БК встречались одинаково как при использовании ведолизумаба, так и в группе плацебо (5,6 случаев/100 пациенто-лет против 3,0 случаев/пациенто-лет, соответственно;  $p>0,05$ ). Среди 1723 пациентов, получавших ведолизумаб в анализируемых исследованиях было зафиксировано 7 случаев сепсиса (0,3/100 пациенто-лет), 8 эпизодов клостридиальной инфекции (0,3/100 пациенто-лет), у 3-х больных выявлен легочной туберкулез (0,1/100 пациенто-лет), что достоверно не отличалось от частоты указанных инфекций среди получавших плацебо. Не было установлено случаев диссеминированного тубер-

кулеза, генерализованного кандидоза, системной цитомегаловирусной инфекции или пневмоцистной пневмонии. По результатам анализа авторы делают заключение о том, что «терапия ведолизумабом не ассоциирована с повышенным риском серьезных или оппортунистических инфекций».

В этой же работе был проведен анализ независимых факторов риска развития серьезных инфекционных осложнений. Для БК таковыми являлись молодой возраст пациентов (ОР – 0,97; ДИ 95%: 0,95-0,98,  $p<0,0001$ ), сопутствующая терапия кортикостероидами (ОР – 1,88; ДИ 95%: 1,35-2,63,  $p=0,0002$ ) и прием наркотических анальгетиков (ОР – 2,72; ДИ 95%: 1,9-3,89,  $p<0,0001$ ). Схожие факторы риска серьезных инфекций (терапия кортикостероидами и применение наркотических анальгетиков) были выявлены для когорты пациентов с БК, получавших терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$  (по данным регистра TREAT) [16]. Кроме того, независимым фактором риска серьезных инфекций, по данным этого регистра, являлась активность заболевания (умеренная или высокая). ПМЛ. Оценка безопасности ведолизумаба в протоколах GEMINI 2, GEMINI 3, GEMINI LTS подтвердила отсутствие случаев ПМЛ, в том числе, при длительном лечении более 1200 пациентов с БК. Эти данные согласуются с селективным механизмом действия ведолизумаба в отношении кишечника [20].

Инфузионные реакции у пациентов, получавших лечение ведолизумабом, встречались редко. Так, в исследовании GEMINI 2 лишь у 1 из 967 больных (<0,1%) прекратил терапию ведолизумабом из-за инфузионной реакции, при этом не было выявлено случаев анафилаксии [24]. За 10 недель терапии в протоколе GEMINI 3 инфузионная реакция на введение ведолизумаба зафиксирована лишь у 4 из 209 больных (<2%).

Известно, что применение ряда препаратов для лечения БК ассоциировано с риском развития

злокачественных новообразований. Так, тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин) увеличивают вероятность лимфопрлиферативных заболеваний и немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) [40], а метотрексат – неходжкинской лимфомы [41]. В работе Colombel J. и соавт. [37] представлены сводные данные о случаях *малигнизации*, выявленных в плацебо-контролируемых (GEMINI 2 и GEMINI 3) и открытых исследованиях (C13004 и GEMINI LTS) по изучению ведолизумаба при БК. Среди 1723 пациентов с БК, включенных в эти исследования, зафиксировано 9 случаев опухолевой патологии, преимущественно, внекишечной локализации (рак легких, молочной железы, кожи). Частота выявления колоректального рака (<0,1/пациенто-лет) в исследуемой когорте, в целом, соответствовала распространенности этого заболевания среди пациентов с БК [42]. Частота выявления немеланомного рака кожи не превышала таковую в группе плацебо. Следует отметить, что во всех трех случаях развития рака кожи пациенты имели историю применения тиопуринов.

У 9 пациентов с БК отмечены *смертельные исходы*: 4 случая в протоколе GEMINI LTS, 5 случаев в протоколе GEMINI 2; из них 8 пациентов, получавших ведолизумаб и 1 больной в группе плацебо. У всех пациентов, погибших от сепсиса и ассоциированных состояний (3 человека), отмечалось ухудшение течения основного заболевания и имела тяжелая коморбидная патология. В двух случаях имел место завершённый суицид у больных с длительным анамнезом БК, ранее получавших терапию по поводу депрессии. В целом, применение ведолизумаба не повышало риска развития смертельных исходов по сравнению с группой плацебо.

*Показания к применению.* В 2014 препарат был одобрен для лечения ЯК и БК в США и странах Евросоюза. Наличие хорошей доказательной базы по эффективности ведолизумаба при БК позволило включить препарат в рекомендации по лечению этого заболевания. В частности, итальянский консенсус по лечению ВЗК рассматривает ведолизумаб наряду с ингибиторами ФНО- $\alpha$  в качестве препарата для пациентов с умеренной и тяжелой БК, у которых стандартная терапия была неэффективной [43]. В 2016 году в Российской Федерации ведолизумаб зарегистрирован под торговым названием Энтивио® для лечения среднетяжелой и тяжелой активной БК и среднетяжелого и тяжелого язвенного колита [47].

Показаниями для назначения Энтивио® при болезни Крона являются:

– неадекватный ответ, неэффективность лечения (или снижение эффективности) или непереноси-

мость одного или нескольких препаратов стандартной терапии;

– неудовлетворительный ответ, утрата ответа или непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

Энтивио® разрешен взрослым пациентам, в настоящее время отсутствуют данные по эффективности и безопасности его применения у лиц моложе 18 лет.

*Способы введения и дозы.* Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. У пациентов с *болезнью Крона* с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-й неделе. Пациентам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-й недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-й неделе у пациентов с БК курс лечения следует прекратить. При снижении клинического ответа на лечение возможно сокращение интервала между введениями до 4 недель.

Если поддерживающая терапия была прервана и имеется необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом в 4 недели. В клинических исследованиях при повторном курсе лечения ведолизумабом восстановление эффективности препарата достигалось без выраженного увеличения частоты побочных явлений или инфузионных реакций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Селективный антагонист интегринов ведолизумаб является эффективным препаратом для индукции и поддержания долгосрочной ремиссии БК, с благоприятным профилем безопасности.

Анализ проведенных исследований позволяет рекомендовать ведолизумаб как при неэффективности/непереносимости ингибиторов ФНО- $\alpha$ , так и в качестве биологического препарата первой линии при отсутствии эффекта от средств базисной терапии для лечения среднетяжелой или тяжелой БК. Эффективность препарата выше у пациентов, ранее не получавших терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Molodecky, N.A. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. / N.A.Molodecky, I.S.Soon, D.M.Rabi et al. // *Gastroenterology*. – 2012; 142 (1): 46-54.
2. Munkholm, P. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. / P.Munkholm, E.Langholz, M.Davidsen et al. // *Gastroenterology*. – 1993; 105 (6): 1716-23.
3. Dignass, A. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. / A.Dignass, G.Assche, J.O.Lindsay et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2010; 4: 28-62.
4. Peyrin-Biroulet, L. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. / L.Peyrin-Biroulet, A.Oussalah, N.Williet et al. // *Gut*. – 2011; 60 (7): 930-36.
5. Sandborn, W.J. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? / W.J.Sandborn // *Gastroenterology*. – 2008; 135 (5): 1442-44.
6. Vester-Andersen, M.K. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. / M.K.Vester-Andersen, M.V.Prosberg, T.Jess // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014; 109 (5): 705-14.
7. Schreiber, S. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. / S.Schreiber, M.Khaliq-Kareemi, I.C.Lawrance et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 357 (3): 239-50.
8. Hanauer, S.B. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. / S.B.Hanauer, B.G.Feagan, G.R.Lichtenstein et al. // *Lancet*. – 2002; 359 (9317): 1541-49.
9. Allez, M. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. / M.Allez, K.Karmiris, E.Louis et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2010; 4 (4): 355-66.
10. Hanauer, S.B. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The Classic-I Trial. / S.B.Hanauer, W.J.Sandborn, P.Rutgeerts et al. // *Gastroenterology*. – 2006; 130 (2): 323-33.
11. Colombel, J. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the charm trial. / J.Colombel, W.J.Sandborn, P.Rutgeerts et al. // *Gastroenterology*. – 2007; 132 (1): 52-65.
12. Gisbert, J.P. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. / J.P.Gisbert, J.Panés // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009; 104 (3): 760-67.
13. Ben-Horin, S. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. / S.Ben-Horin, Y.Chowers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011; 33 (9): 987-95.
14. Gisbert, J.P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. / J.P.Gisbert, A.C.Marin, A.G.McNicholl et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2015; 41 (7): 613-23.
15. Hoentjen, F. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. / F.Hoentjen, A.A.Bodegraven // *World J. Gastroenterol.* – 2009; 15 (17): 2067-73.
16. Lichtenstein, G.R. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. / G.R.Lichtenstein, B.G.Feagan, R.D.Cohen // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012; 107 (9): 1409-22.
17. Tubach, F. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. / F.Tubach, D.Salmon, P.Ravaud et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009; 60 (7): 1884-94.
18. Stallmach, A. Adverse effects of biologics used for treating IBD. / A.Stallmach, S.Haqel, T.Bruns // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010; 24: 167-82.
19. Siegel, C.A. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. / C.A.Siegel, S.M.Marden, S.M.Persing et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 7 (8): 874-81.
20. Soler, D. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. / D.Soler, T.Chapman, L.L.Yang et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009; 330 (3): 864-75.
21. Milch, C. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. / C.Milch, T.Wyant, J.Xu // *J. Neuroimmunol.* – 2013; 264 (1-2): 123-26.
22. Hesterberg, P.E. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin alpha 4 beta 7. / P.E.Hesterberg, D.Winsor-Hines, M.J.Briskin et al. // *Gastroenterology*. – 1996; 111 (5): 1373-80.

23. Feagan, B.G. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. / B.G.Feagan, G.R.Greenberg, G.Wild et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008; 6(12): 1370-77.
24. Sandborn, W.J. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. / W.J.Sandborn, B.G.Feagan, P.Rutgeerts et al. // N. Engl. J. Med. – 2013; 369 (8): 711-21.
25. Hanauer, S. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease. / S.Hanauer, P.Rutgeerts, J.Xu et al. // United Eur. Gastroenterol. J. – 2014; 2 (suppl 1): A66. Abstract OP205.
26. Sands, B.E. Efficacy and safety of retreatment with vedolizumab in patients with Crohn's disease. / B.E.Sands, I.Shafran, F.A.Farraye et al. // J. Crohns Colitis. – 2015; 9 (suppl. 1): S. 377.
27. Sands, B.E. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. / B.E.Sands, B.G.Feagan, P.Rutgeerts et al. // Gastroenterology. – 2014; 147 (3): 618-627.
28. Bryant, R.V. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? / R.V.Bryant, W.J.Sandborn, S.P.Travis // J. Crohns Colitis. – 2015; 9 (4): 356-66.
29. Christensen, B. Vedolizumab in the treatment of IBD: the University of Chicago experience. / B.Christensen, R.G.Sarah, J.C.Ruben et al. // Gastroenterology. – 2015; 148 (4): 866.
30. Shelton, E. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients. / E.Shelton, J.R.Allegretti, B.Stevens et al. // Inflamm. Bowel Dis. – 2015; 21 (12): 2879-85.
31. Amiot, A. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. / A.Amiot, J.C.Grimaud, L.Peyrin-Biroulet et al. // Clin. Gastroenterol Hepatol. – 2016.
32. Chaudrey, K. Efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease in clinical practice. / K.Chaudrey, A.Lightner, S.Singh et al. // Inflamm. Bowel Dis. – 2016; 22 (suppl 1): S19-S20. Abstract P033.
33. Vivio, E.E. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. / E.E.Vivio, N.Kanuri, J.J.Gilbertsen et al. // J. Crohns Colitis. – 2016; 10 (4): 402-9.
34. Papamichail, O. Long-term outcome of IBD patients with primary non-response to anti-TNF therapy. / O.Papamichail, O.Rivals, T.Billiet et al. // Gastroenterology. – 2015; 148 (4): S864. Abstract Tu1343.
35. Hanauer, S. Vedolizumab maintenance therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. / S.Hanauer, J.F.Colombel, F.Beagan et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2012; 107 (Suppl. 1): S. 620.
36. Lam, M.C.W. Vedolizumab for induction of remission in Crohn's disease in adults, a systematic review and meta-analysis. / M.C.W.Lam, N.Fu, B.Bressler et al. // Gastroenterology. – 2015; 148 (4) Suppl. 1: S. 271-272.
37. Colombel, J.F. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. / J.F.Colombel, B.E.Sands, P.Rutgeerts et al. // Gut. – 2016.
38. Scheinfeld, N. A comprehensive review and evaluation of the side-effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. / N.Scheinfeld // J. Dermatolog. Treat. – 2004; 15 (5): 280-94.
39. Hochberg, M.C. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. / M.C.Hochberg, M.G.Lebwohl, S.E.Plevy et al. // Semin. Arthritis Rheum. – 2005; 34 (6): 819-36.
40. Hazlewood, G.S. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. / G.S.Hazlewood, A.Rezaie, M.Borman et al. // Gastroenterology. – 2015; 148 (2): 344-54.
41. Magro, F. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). / F.Magro, L.Peyrin-Biroulet, H.Sokol et al. // J. Crohns Colitis. – 2014; 8: 31-44.
42. Kappelman, M.D. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. / M.D.Kappelman, D.K.Farkas, M.D.Long et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2014; 12: 265-73.
43. Armuzzi, A. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. / A.Armuzzi, P.Gionchetti, M.Daperno et al. // Dig. Liver Dis. – 2016; 48 (4): 360-70.
44. Colombel, J. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial. / J.Colombel et al. // Gastroenterology. – 2007 132: 52-65.
45. Schreiber, S. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease / S.Schreiber et al. // N. Engl. J. Med. – 2007 357: 239-25.
46. Hanauer, S.B. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. / S.B.Hanauer et al. // Lancet. – 2002 359 (9317): 1541-154.
47. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио®.

# ЮБИЛЕЙ

## ЖУКОВ БОРИС НИКОЛАЕВИЧ

К 75-летию со дня рождения

ZHUKOV BORIS NIKOLAEVICH, 75th Birthday Anniversary



Борис Николаевич Жуков родился в 1942 году в семье служащих в городе Сызрань Куйбышевской (ныне Самарская) области. В 1965 году окончил лечебно-профилактический факультет Куйбышевского медицинского института. С 1965 по 1969 гг. работал хирургом в узловой больнице станции Кинель Куйбышевской железной дороги. Будучи практическим врачом и увлекшись научным поиском под руководством своего учителя, выдающегося хирурга, заслуженного деятеля науки, профессора Александра Михайловича Аминева, защитил в 1969 году кандидатскую диссертацию на тему «Тазовая блокада по Л.Г.Школьникову в комплексном лечении тромбофлебитов нижних конечностей».

С декабря 1969 года вся профессиональная деятельность Бориса Николаевича неразрывно связана с Самарским государственным медицинским университетом, где по декабрь 1970 года он работал вначале ординатором клиники госпитальной хирургии, а затем ассистентом и доцентом этой кафедры. Стиль работы профессора А.М.Аминева и академичные отношения, которые царили в университетских клиниках, на многие годы определили активную жизненную и профессиональную позицию Б.Н.Жукова. В 1974 году он успешно защитил докторскую диссертацию

на тему «Инструментальные и лабораторные методы в диагностике и оценке результатов лечения больных с заболеваниями вен нижних конечностей и таза». В 1977 году Б.Н.Жуков был утвержден в звании профессора кафедры госпитальной хирургии. С 1978 года Б.Н.Жуков является членом диссертационного Ученого Совета института.

Профессор Б.Н.Жуков с 1985 года является заведующим кафедрой госпитальной хирургии Куйбышевского медицинского института (с 1995 года – Самарского государственного медицинского университета). Приняв эстафету руководства кафедрой и клиникой от основателя самарской школы хирургии и колопроктологии профессора А.М.Аминева, Борис Николаевич возглавляет их в течение 27 лет. На этом поприще профессор Б.Н.Жуков проявил себя как талантливый педагог и организатор, целеустремленный исследователь-клиницист и высококвалифицированный хирург.

С 1991 года Б.Н.Жуков возглавляет межведомственный научно-исследовательский институт «Неионизирующие излучения в медицине».

В 1980 году Указом Президиума Верховного Совета РСФСР ему присвоено почетное звание «Заслуженный рационализатор РСФСР». В 1996 году руководителю кафедры госпитальной хирургии профессору Б.Н.Жукову, создавшему собствен-

ную научно-педагогическую хирургическую школу, за большой вклад в подготовку научных кадров было присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». За весомый вклад в развитие хирургии Самарской области профессору Б.Н.Жукову дважды присуждена Губернская премия в области науки и техники (1998, 2008 гг.) Указом Президента РФ в 2003 году Б.Н.Жуков награжден медалью «За заслуги перед Отечеством» II степени. За большой вклад в развитие Российской колопроктологии в 2004 году профессору Б.Н. Жукову присвоена премия Правительства Российской Федерации.

Борис Николаевич является автором более 700 научных и методических работ, 27 монографий по различным разделам хирургии, соавтором более 100 новаторских предложений, многие из которых были отмечены медалями ВДНХ, дипломами Российских и международных научно-технических выставок. Медицинские и биофизические аспекты работ профессора Б.Н. Жукова положены в основу оригинальных разработок по медицинской технике, принятых к серийному промышленному выпуску. Под редакцией профессора Б.Н.Жукова вышло более 20 сборников научных трудов. Он является автором 25 учебных и методических пособий, а учебник «Хирургия» (Москва, «Академия») выдержал три переиздания.

Борис Николаевич – учитель, подготовивший плеяду научных работников. Под его руководством защищено 55 диссертационных работ: 40 кандидатских и 15 докторских диссертаций. Многие из его учеников возглавляют кафедры СамГМУ и других вузов РФ.

Б.Н.Жуков, занимаясь большой педагогической деятельностью, читает лекции, проводит практические занятия со студентами, интернами, клиническими ординаторами и практическими врачами. Все эти годы своей главной задачей он считал создание профессионального, авторитетного коллектива с перспективными научными направлениями его развития, продолжение самарской школы колопроктологии. За Борисом Николаевичем стоит большая плеяда воспитанных им ученых, педагогов и хирургов, самостоятельно работающих во многих уголках России и даже за рубежом.

Основными направлениями научной и педагогической деятельности профессора Б.Н.Жукова и его научно-практической школы являются: реконструктивная и восстановительная хирургия при заболеваниях прямой и ободочной кишки; разработка методов диагностики, консервативного и оперативного лечения пациентов с явлениями хронической лимфопатической недостаточности; внедрение методов миниинвазивной хирургии

в лечение заболеваний органов гепато-билио-панкреато-дуоденальной зоны и применение неионизирующего излучения в медицине.

Б.Н.Жуков руководит клиникой на 160 коек в составе сосудистого, колопроктологического и общехирургического отделений, оказывающей консультативно-диагностическую, плановую и экстренную помощь. Борис Николаевич является разносторонним хирургом, владеющим сложными высокотехнологическими операциями, как в сосудистой хирургии, так и в колопроктологии, лимфологии и абдоминальной хирургии. Профессором Б.Н.Жуковым создана школа хирургов, руководствующихся в своей повседневной практической деятельностью его многочисленными трудами и методическими рекомендациями. Авторитет и заслуги Б.Н.Жукова признаны хирургической общественностью всей страны. На его счету множество сложнейших операций, спасенные жизни сотен пациентов.

Борис Николаевич бережно относится к основам классической отечественной клинической школы. Следуя принципу «врач лечит не болезнь, а больного», он сочетает в себе высокую профессиональную подготовку, необходимые нравственные, этические и человеческие качества врача-хирурга.

Б.Н.Жуков принимает активное участие в общественной работе, является членом редколлегий и редакционных советов специализированных медицинских журналов. На протяжении многих лет он является членом проблемных комиссий МЗ РФ «Колопроктология», «Лазерная медицина» и «Применение магнитных полей в биологии и медицине». В 1999 году был избран вице-президентом Российской Ассоциации флебологов. Профессор Б.Н.Жуков является почетным членом общества рационализаторов и изобретателей России. В 2002 году он был избран председателем правления Самарского областного научно-практического общества хирургов им. В.И.Разумовского, а в 2007 году повторно переизбран на эту почетную и ответственную должность. Б.Н.Жуков является членом аттестационной комиссии врачей-хирургов при Министерстве здравоохранения Самарской области. Б.Н.Жуков внесен в книгу «200 влиятельных людей России». В 2002 году он избран в члены всемирного библиографического общества при Кембриджском университете. В 2009 году решением Национальной Академии общественного признания заслуг и достижений профессор Б.Н.Жуков удостоен звания кавалера орденов Гипократа и «Заслуженный Гражданин России».

Б.Н.Жуков – талантливый ученый, эрудированный педагог, высококвалифицированный хирург и прекрасный организатор. Он отличается большой

требовательностью к себе, пользуется заслуженным авторитетом среди сотрудников и студентов СамГМУ, Российского и международного врачебного и научного сообщества.

**Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России» и коллектив кафедры и клиники госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Самарского государственного медицинского университета Минздрава России от всей души поздравляют Бориса Николаевича с юбилеем и желают отличного здоровья, творческих успехов, прекрасного настроения и всего самого доброго.**

# ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ И ТРЕБОВАНИЯ К АВТОРСКИМ РУКОПИСЯМ В ЖУРНАЛЕ «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

В журнале «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ» публикуются обзоры, лекции, оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики по общей и онкологической колопроктологии. Рукописи должны направляться в редакцию по электронной почте: [proctologia@mail.ru](mailto:proctologia@mail.ru) или по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адлия, д. 2, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, редакция журнала «Колопроктология».

1. Рукопись должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя (при направлении по электронной почте необходимо приложить факсимильную копию направления). Кроме того, нужны копии приоритетной справки или патента на изобретение, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.

2. Авторы должны представить 2 распечатанных экземпляра рукописи и 2 распечатанных экземпляра иллюстраций, а также обязательно приложенная электронная версия текста и всех дополнительных материалов (рисунки, таблицы, диаграммы), присланные по e-mail на электронный адрес редакции [proctologia@mail.ru](mailto:proctologia@mail.ru) с подтверждением получения редакцией или на диске (CD-R) в формате RTF или MS Word. Иллюстративный материал предоставляется в формате JPEG или TIFF.

Рукопись должна быть напечатана через 1,5 интервала между строками на одной стороне листа и полями по 2 см, шрифт Time New Roman 12, с выравниванием влево, без отступа (красной строки). Объем текста оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц (обзор литературы – 12 страниц), количество иллюстраций – не более 6.

3. В начале первой страницы рукописи указываются: название статьи, фамилия автора(ов) и инициалы (без званий и степеней), данные об учреждении с указанием инициалов и фамилии директора (руководителя), город, ключевые слова на русском и английском языках.

## ОБРАЗЕЦ:

*ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ  
КРОНА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ  
(обзор литературы)*

*Халиф И.Л., Варданян А.В., Шапина М.В.,*

*Полетова А.В.*

*ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,*

*г. Москва*

*(директор – чл.-корр. РАН, профессор*

*Ю.А.Шельгин)*

*[Ключевые слова: болезнь Крона, рецидив, терапия]*

*POSTOPERATIVE PREVENTIVE TREATMENT OF  
CROHN'S DISEASE (review)*

*Khalif I.L., Vardanyan A.V., Shapina M.V., Poletova  
A.V.*

*State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow,  
Russia*

*[Keywords: Crohn's disease, recurrence, treatment]*

4. Рукопись должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Авторы отвечают за достоверность всей информации. Обязательно нужно указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с шестизначным почтовым индексом), телефон или адрес электронной почты.

## ОБРАЗЕЦ:

*Адрес для переписки: Хачатурова Эльмира  
Александровна, ФГБУ «ГНЦК им.А.Н.Рыжих»  
Минздрава России, ул. Саляма Адлия, д. 2, Москва,  
123423, тел.: (499) 199-00-68, e-mail: [info@gnck.ru](mailto:info@gnck.ru)*

5. К оригинальным статьям необходимо приложить резюме размером ½ страницы, которое кратко отражает основное содержание работы, а также его английский перевод.

Резюме должно быть напечатано на отдельных страницах с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов.

СТРУКТУРА РЕЗЮМЕ АНАЛОГИЧНА СТАТЬЕ:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты исследований;
- заключение;
- ключевые слова [в квадратных скобках].

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясное, без длинных введений и повторов.

ТЕКСТЫ ОРИГИНАЛЬНЫХ РАБОТ ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ ОБЩЕПРИНЯТУЮ ДЛЯ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ СТРУКТУРУ:

- Введение, содержащее краткую историю вопроса и цель исследования;
- Материалы и методы;
- Результаты;
- Обсуждение;
- Заключение;
- Литература.

Цитаты, приводимые в статье, должны быть выверены и на полях подписаны автором; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы. Сноска на список литературы указывается в квадратных скобках:

## ОБРАЗЕЦ:

### Статья:

*1. Евтихова, Е.Ю. Возможности симультанных операций при послеоперационных вентральных грыжах. / Е.Ю.Евтихова, Е.А.Кутырев, А.К.Гагуа и соавт. // Альманах клинической медицины. Ярославль. – 2008. – т. 17. – с. 120-121.*

### Книга:

*1. Прохоров, И.В. Исследование процессов. / И.В.Прохоров // М.: Наука, 1998. – 321с.*

### Диссертация и автореферат:

1. Иванов И.И. Методы исследования: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 212 с.
2. Петров П.П. Методы прогнозирования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 27 с.

В статьях должна быть использована система единиц СИ.

7. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. Все абсолютные цифры и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер:

**ОБРАЗЕЦ:** (Табл. 1).

Следует избегать повтора цифрового материала в тексте и таблице.

8. Иллюстрации должны быть сделаны на отдельных листах и присланы в виде графических файлов JPEG или TIFF. Необходимо указать место рисунка и его порядковый номер:

**ОБРАЗЕЦ:** (Рис. 1).

Рентгенограммы следует присылать со схемой. В подписях приводится объяснение всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение и метод окраски:

**ОБРАЗЕЦ:** × 400, гематоксилин-эозин

Фотографии должны быть контрастными, рисунки и чертежи четкими. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. ВАЖНО! Обязательно удалять **фамилии и данные пациентов** с фотографий, рентгенограмм и другого иллюстрационного материала.

9. Список литературы должен включать только те работы, на которые есть ссылки в тексте в виде цифр в квадратных скобках:

**ОБРАЗЕЦ:** [1,2].

Список литературы должен быть напечатан в конце статьи, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые цитируются в тексте, в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). Список отечественных литературных источников оформляется по ГОСТ, количество авторов сокращается до 3 и заменяется на: *и соавт.*

**ОБРАЗЕЦ:**

### Статья:

1. Евтихова, Е.Ю. Возможности симультанных операций при послеоперационных венечных грыжах. / Е.Ю.Евтихова, Е.А.Кутырев, А.К.Гагуа и соавт. // Альманах клинической медицины. Ярославль. – 2008. – т.17. – с. 120-121.

### Книга:

1. Прохоров, И.В. Исследование процессов. / И.В.Прохоров // М.: Наука, 1998. – 321с.

### Диссертация и автореферат:

1. Иванов И.И. Методы исследования: Дис... канд. мед. наук. – М., 2002. – 212 с.
2. Петров П.П. Методы прогнозирования:

Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 27 с.

Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции, количество авторов сокращается до 3 и заменяется на: *et al.*

Статьи из иностранных журналов и монографий оформляются в соответствии с правилами Index Medicus (Medline, PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>).

### ОБРАЗЕЦ

#### Статья:

1. Simillis, C. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. / C.Simillis, T.Yamamoto, G.E.Reese et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – 103 (1). – p. 196-205.
2. Sorrentino, D. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. / D.Sorrentino, G.Terrosu, C.Avellini et al. // Arch. Intern. Med. – 2007. – 167 (16). – p. 1804-1807.

В список литературы не включаются неопубликованные работы и ссылка на учебники.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

10. Редакция может вернуть статью автору с замечаниями для доработки. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

11. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя!

12. Порядок рецензирования авторских материалов. Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору до решения о публикации статьи.

Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора.

В отдельных случаях редколлегией может быть направлена статья на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование.

Редакционная коллегия оставляет за собой право внести коррекцию в название и текст статьи без изменения его основного содержания.

13. Неправильно оформленные статьи к публикации не допускаются. Направленные в редакцию работы авторам не возвращаются.

**Редакция журнала «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»**

# Coloplast® Care



Программа поддержки стомированных пациентов в России  
«Колопласт — забота о Вас»

Центр поддержки пациентов компании «Колопласт»

**8 800 700 11 26**

Звонок бесплатный

 **Coloplast**

# ДЕТРАЛЕКС®

№1 в номинации «Препарат выбора при лечении венозной недостаточности»  
по результатам голосования российских врачей в рамках премии «Russian Pharma Awards 2015»<sup>1</sup>

## В КОРНЕ ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОРРОЕ



### Краткая инструкция по применению препарата ДЕТРАЛЕКС®

**Состав\*\*.** Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг: диосмин – 900 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин – 100 мг (10%). **Показания к применению\*.** Терапия симптомов хронических заболеваний вен (устранение и облегчение симптомов). Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги нижних конечностей, ощущение тяжести и распирания в ногах, «усталость» ног. Терапия проявлений венозно-лимфатической недостаточности: отеки нижних конечностей, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, венозные трофические язвы. Симптоматическая терапия острого и хронического геморроя. **Способ применения и дозы\*.** Внутрь. Венозно-лимфатическая недостаточность – 1 таблетка в сутки, предпочтительно утром, во время приема пищи. Острый геморрой – до 3 таблеток в сутки. Хронический геморрой – 1 таблетка в сутки. **Противопоказания\*.** Повышенная чувствительность к активным компонентам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Не рекомендуется прием препарата кормящим женщинам. **Особые указания\*.** При обострении геморроя назначение препарата Детралекс® не заменяет специфического лечения других анальных нарушений. Если симптомы не исчезают после рекомендуемого курса терапии, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*.** Не отмечалось. **Беременность\*.** До настоящего времени не было сообщений о нежелательных эффектах при применении препарата беременными женщинами. **Кормление грудью\*.** Не рекомендуется прием препарата. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций\*.** Побочное действие\*. *Часто:* диарея, диспепсия, тошнота, рвота. *Нечасто:* колит. *Редко:* головокружение, головная боль, общее недомогание, сыпь, зуд, крапивница. *Неуточненной частоты:* боль в животе, изолированный отек лица, губ, век. В исключительных случаях – ангионевротический отек. **Передозировка\*.** Фармакологические свойства\*. Детралекс® обладает веноотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозную застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска\*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг (блистер) 10x3/6, 9x3 (пачка картонная). **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-003635.

\*\* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.  
АО «Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701  
Регистрационный номер: П N011469/01.  
На правах рекламы.

При остром геморрое – до 3-х таблеток в день<sup>2</sup>

## Флеботропный препарат №1 в мире и в России<sup>3-5</sup>

1. По версии Russian Pharma Awards 2015 в номинации «Препарат выбора для лечения венозной недостаточности» (для Детралекс® 500 мг). 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Детралекс® П N011469/01-230915. 3. По данным IMS Health. Фармацевтический вестник. 2014; 22(767): 12-13 (для Детралекс® 500 мг). 4. Данные COMCON, апрель 2012 (для Детралекс® 500 мг). 5. Pharma-Q: Мнение провизоров и фармацевтов, апрель 2014 (для Детралекс® 500 мг).

