



# К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

научно-практический медицинский журнал

№ 3 (65) 2018

ISSN 2073-7556

<http://akr-online.ru>

<http://www.gnck.ru>

Всё  
началось с...  
**ЭНТИВИО®**



**ЭНТИВИО®** – единственный биологический препарат с селективным воздействием на кишечник для лечения болезни Крона и язвенного колита<sup>1-3\*</sup>

**Торговое наименование:** Энтивио®. Рег.уд. №ЛП-003697. **Действующее вещество:** Ведолизумаб – 300 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 неудовлетворительной реакцией, 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 с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-ой неделе. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-ой неделе 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. 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, гипертензия, 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.

\*Первый и единственный препарат с селективным блокированием воспаления в кишечнике среди биологических препаратов для лечения ВЗК, зарегистрированных в РФ на 23.04.2018.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио® РУ №ЛП-003697. 2. Soler D, et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an anti-a4b7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 330 (3): 864-875.

3. Gilroy L, Allen P. Clin Exp Gastroenterol. 2014; 7: 163-172

Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска материала: май 2018 г.



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

**ЭНТИВИО®**  
ВЕДОЛИЗУМАБ

**Ассоциация  
колопроктологов  
России**



**Адрес редакции и издателя:**

123423, Москва,  
ул. Саяма Адила, д. 2  
Тел.: (499) 199-00-68  
Факс: (499) 199-00-68  
E-mail: proctologia@mail.ru,  
magazine@gnck.ru  
www.akr-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 – 560 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 20.08.2018  
Формат 200×280 мм  
Усл. печ. л. 18, 10  
Тираж 1000 экз. Заказ № 00675-8  
Отпечатано в ООО «Кедр».  
119021, Москва, Zubovskiy bulvar,  
д. 21-23, стр. 1

# КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

## № 3 (65) 2018

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, д.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
	Е.Г. РЫБАКОВ, д.м.н., профессор
	С.И. СЕВОСТЬЯНОВ, д.м.н., профессор
	А.Ю. ТИТОВ, д.м.н.
	С.А. ФРОЛОВ, д.м.н.

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АЛИЕВ Ф.Ш.; д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)  
ВАСИЛЬЕВ С.В.; д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
ВЕСЕЛОВ В.В.; д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ГРИГОРЬЕВ Е.Г.; д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Иркутск, Россия)  
ГРОШИЛИН В.С.; д.м.н. (Ростов-на-Дону, Россия)  
ЗАРОДНИК И.В.; д.м.н. (Москва, Россия)  
ИЩЕНКО В.Н.; д.м.н., профессор (Владивосток, Россия)  
КАРАЧУН А.М.; д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
КАРПУХИН О.Ю.; д.м.н., профессор (Казань, Россия)  
КАТОРКИН С.Е.; к.м.н. (Самара, Россия)  
КОСТЕНКО Н.В.; д.м.н., профессор (Астрахань, Россия)  
КУЛИКОВСКИЙ В.Ф.; д.м.н., профессор (Белгород, Россия)  
МУРАВЬЕВ А.В.; д.м.н., профессор (Ставрополь, Россия)  
ОРЛОВА Л.П.; д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ПОЛОВИНКИН В.В.; д.м.н. (Краснодар, Россия)  
СТОЙКО Ю.М.; д.м.н., профессор, академик РАЕН (Москва, Россия)  
ТИМЕРБУЛАТОВ В.М.; д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Уфа, Россия)  
ТОТИКОВ В.З.; д.м.н., профессор (Владикавказ, Россия)  
ЧЕРДАНЦЕВ Д.В.; д.м.н., профессор (Красноярск, Россия)  
ЧЕРКАСОВ М.Ф.; д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)  
ЧИССОВ В.И.; д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
ХУБЕЗОВ Д.А.; д.м.н., профессор (Рязань, Россия)  
ЯИЦКИЙ Н.А.; д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
DZIKI ADAM; профессор (Лодзь, Польша)  
HABOUBI NAJIB; профессор (Манчестер, Великобритания)  
KRIVOKAPIC ZORAN; профессор (Белград, Сербия)  
MROCZKOWSKI PAWEŁ; профессор (Кассель, Германия)  
PANIS YVES; профессор (Париж, Франция)  
ROMANO GIOVANNI; профессор (Неаполь, Италия)  
SANTORO GIULIO; профессор (Тревизо, Италия)  
SKŘIČKA TOMAŠ; профессор (Брно, Чехия)  
SZCZEPKOWSKI MAREK; профессор (Варшава, Польша)  
ZBAR ANDREW; профессор (Мельбурн Австралия)

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 (65) 2018

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  
Dr. 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. E.G. RYBAKOV, Moscow, Russia  
Prof. S.I. SEVOSTIANOV, 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

ALIEV F.Sh.; Prof. (Tyumen, Russia)  
VASIL'EV S.V.; Prof. (Saint-Petersburg, Russia)  
VESELOV V.V.; Prof. (Moscow, Russia)  
GRIGOR'EV E.G.; Prof. (Irkutsk, Russia)  
GROSHILIN V.S. (Rostov-on-Don, Russia)  
ZARODNUK I.V. (Moscow, Russia)  
ISHCHENKO V.N.; Prof. (Vladivostok, Russia)  
KARACHUN A.M.; Prof. (Saint-Petersburg, Russia)  
KARPUKHIN O.Yu.; Prof. (Kazan, Russia)  
KATORIKIN S.E. (Samara, Russia)  
KOSTENKO N.V.; Prof. (Astrakhan, Russia)  
KULIKOVSKY V.F.; Prof. (Belgorod, Russia)  
MURAV'EV A.V.; Prof. (Stavropol, Russia)  
ORLOVA L.P.; Prof. (Moscow, Russia)  
POLOVINKIN V.V. (Krasnodar, Russia)  
STOIKO Yu.M.; Cor.member of RAS, Prof. (Moscow, Russia)  
TIMERBULATOV V.M.; Cor.member of RAS, Prof. (Ufa, Russia)  
TOTIKOV V.Z.; Prof. (Vladikavkaz, Russia)  
CHERDANTSEV D.V.; Prof. (Krasnoyarsk, Russia)  
CHERKASOV M.F.; Prof. (Rostov-on-Don, Russia)  
CHISSOV V.I.; Cor.member of RAS, Prof. (Moscow, Russia)  
KHUBEZOV D.A.; Prof. (Ryazan, Russia)  
YAITSKI N.A.; Cor.member of RAS, Prof. (Saint-Petersburg, Russia)  
DZIKI ADAM; Prof. (Lodz, Poland)  
HABOUBI NAJIB; Prof. (Manchester, Great Britain)  
KRIVOKAPIC ZORAN; Prof. (Belgrade, Serbia)  
MROCZKOWSKI PAWEŁ; Prof. (Kassel, Germany)  
PANIS YVES; Prof. (Paris, France)  
ROMANO GIOVANNI; Prof. (Naples, Italy)  
SANTORO GIULIO; Prof. (Treviso, Italy)  
SKRÍČKA TOMAŠ; Prof. (Brno, Czech Republic)  
SZCZEPKOWSKI MAREK; Prof. (Warsaw, Poland)  
ZBAR ANDREW; Prof. (Melbourne, Australia)

# СОДЕРЖАНИЕ

---

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, И ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ НЕКОММЕРЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ» ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ (CDI).....7**

*Шелыгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С., Зверев В.В., Ачкасов С.И., Ковалишина О.В., Селькова Е.П., Сафин А.Л., Гренкова Т.А., Халиф И.Л., Фролов С.А., Кашников В.Н., Сушков О.И.*

## **СТАТЬЯ НОМЕРА**

*Mitáš L., Skříčka T., Kunovský L., Polák P., Kala Z., Čan V., Dufková T., Janoušová E., Hanslíánová M., Penka I.*

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS: THE ROLE OF SURGERY AND FECAL MICROBIOTA TRANSPLANT (перевод Москалев А.И., Ким Е.А.)..... 24**

## **ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

*Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Алиев Ф.Ш., Матвеева А.С., Лопацкая Ж.Н.*

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ..... 44**

### **КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ**

*Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Алиев Ф.Ш., Матвеева А.С., Лопацкая Ж.Н.*

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ ..... 50**

*Хитарьян А.Г., Алибеков А.З., Ковалев С.А., Ромодан Н.А., Кислов В.А., Воронова О.В., Усман А.*

**ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СВИЩЕВОГО ХОДА У БОЛЬНЫХ С ПЯМОКИШЕЧНЫМИ СВИЩАМИ.....51**

## **КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

*Ачкасов С.И., Сушков О.И., Худякова К.А., Ликуттов А.А., Варданян А.В.*

**БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА-БИРМЕРА В СТРУКТУРЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ КРОНА (клиническое наблюдение) ..... 57**

*Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Гайнуллина Э.Н.*

**ТРИАДА СЕЙНТА В НЕОТЛОЖНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (клинические наблюдения) ..... 62**

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Гречин А.И., Пикунов Д.Ю., Майновская О.А., Черных М.В., Рыбаков Е.Г.*  
ХРОНИЧЕСКИЙ ЛУЧЕВОЙ ПРОКТИТ. СОВРЕМЕННЫЕ  
ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы) ..... 66
- Коваленко Д.Е., Атрощенко А.О., Варданян А.В., Хатьков И.Е., Чудных С.М.,  
Поздняков С.В., Данилов М.А., Саакаян Г.Г., Долгопятов И.А., Абдулатипова З.М.*  
МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРОИДАЛЬНОЙ  
БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ  
КИШЕЧНИКА (обзор литературы) .....75
- Рыбаков Е.Г., Нафедзов И.О., Хомяков Е.А., Алексеев М.В.*  
МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА  
НИЗКОЙ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ (обзор литературы) ..... 79
- Туктагулов Н.В., Сушков О.И., Муратов И.И., Шахматов Д.Г., Назаров И.В.*  
ВЫБОР ОБЪЕМА ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПРИ РАКЕ ПРАВОЙ  
ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (обзор литературы)..... 84
- Шапина М.В., Халиф И.Л.*  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА  
ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ (обзор литературы) ..... 94
- Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г.*  
ПЕРОРАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ  
ХИРУРГИИ (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ) ..... 103

# CONTENTS

---

## CLINICAL RECOMMENDATIONS OF THE NATIONAL ASSOCIATION OF SPECIALISTS FOR THE HEALTHCARE-RELATED INFECTIONS CONTROL AND THE RUSSIAN ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY ON DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED DIARRHEA (CDI).....7

*Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S., Zverev V.V., Achkasov S.I., Kovalishena O.V., Selkova E.P., Safin A.L., Grenkova T.A., Khalif I.L., Frolov S.A., Kashnikov V.N., Sushkov O.I.*

*Mitáš L., Skříčka T., Kunovský L., Polák P., Kala Z., Čan V., Dufková T., Janoušová E., Hanslíánová M., Penka I.*

## CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS: THE ROLE OF SURGERY AND FECAL MICROBIOTA TRANSPLANT ..... 24

*Ilkanich A.Y., Darwin V.V., Aliev F.S., Matveeva A.S., Lopatskaya Zh.N.*

## SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PELVIC PROLAPSE ..... 44

### COMMENTS

*Ilkanich A.Y., Darwin V.V., Aliev F.S., Matveeva A.S., Lopatskaya Zh.N.*

## SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PELVIC PROLAPSE ..... 50

*Khitaryan A.G., Alibekov A.Z., Kovalev S.A., Romodan N.A., Kislov V.A., Voronova O.V., Ousman A.*

## EVOLUTION OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE FISTULOUS TRACT IN PATIENTS WITH RECTAL FISTULAS .....51

*Achkasov S.I., Sushkov O.I., Khudyakova K.A., Likutov A.A., Vardanyan A.V.*

## ADDISON-BIERMER DISEASE IN THE STRUCTURE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CROHN DISEASE (clinical observation) ..... 57

*Timerbulatov Sh., Fayazov R.R., Gainullina E.N.*

## SAINT'S TRIAD IN AN EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY (case report) ..... 62

*Grechin A.N., Pikunov D.Yu., Mainovskaya O.A., Chernikh M.V., Rybakov E.G.*

## CHRONIC RADIATION PROCTITIS. MODERN OPPORTUNITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (review) ..... 66

*Kovalenko D.E., Atroschenko A.O., Vardanyan A.V., Khatkov I.E., Chudnykh S.M., Pozdnyakov S.V., Danilov M.A., Saakyan G.G., Dolgopyatov I.A., Abdulatipova Z.M.*

## MINIMAL-INVASIVE APPROACH FOR HEMORRHOIDS TREATING IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (review) .....75

*Rybakov E.G., Nafedzov I.O., Khomyakov E.A., Alekseev M.V.*

## METHODS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF LOW ANTERIOR RESECTION SYNDROME (review) ..... 79

# CONTENTS

---

<i>Tuktagulov N.V., Sushkov O.I., Muratov I.I., Shahmatov D.G., Nazarov I.V.</i> D2 VS D3 LYMPH NODE DISSECTION FOR RIGHT COLON CANCER (review) . . . . .	84
<i>Khalif I.L., Shapina M.V.</i> EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB IN ULCERATIVE COLITIS (review) . . . . .	94
<i>Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G.</i> ORAL ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN COLORECTAL SURGERY (systematic review and network meta-analysis) . . . . .	103

## **Уважаемые читатели!**

Архив журнала «Колопроктология» за 2002-2018 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/>



# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, И ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ НЕКОММЕРЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ» ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ (CDI)

Шелыгин Ю.А.<sup>1</sup>, Алёшкин В.А.<sup>2</sup>, Сухина М.А.<sup>1</sup>, Миронов А.Ю.<sup>2</sup>,  
Брико Н.И.<sup>3</sup>, Козлов Р.С.<sup>5,6</sup>, Зверев В.В.<sup>7</sup>, Ачкасов С.И.<sup>1</sup>, Ковалишина О.В.<sup>4</sup>,  
Селькова Е.П.<sup>2</sup>, Сафин А.Л.<sup>1</sup>, Гренкова Т.А.<sup>2</sup>, Халиф И.Л.<sup>1</sup>, Фролов С.А.<sup>1</sup>,  
Кашников В.Н.<sup>1</sup>, Сушков О.И.<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва
- <sup>2</sup> ФБУН «МНИЭМ им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва
- <sup>3</sup> ФГАОУ ВО Сеченовский Университет Минздрава России, г. Москва
- <sup>4</sup> НИИ профилактической медицины НижГМА
- <sup>5</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск
- <sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Смоленск
- <sup>7</sup> ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова, г. Москва

*ЦЕЛЬ ПУБЛИКАЦИИ.* Познакомить практикующих врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов, педиатров, бактериологов, врачей КДЛ, клинических эпидемиологов, врачей различных специальностей, преподавателей, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских образовательных учреждений с новейшими рекомендациями НАСКИ и Ассоциации колопроктологов России, основанными на принципах доказательной медицины, по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI).

*ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.* В настоящих клинических рекомендациях изложен трёхэтапный алгоритм исследования Clostridium difficile-ассоциированной инфекции (CDI), которая является одной из основных причин нозокомиальной диареи. Ведущая роль в постановке диагноза принадлежит индикации возбудителя и детекции его токсинов. Трёхэтапный алгоритм исследования предназначен для быстрого и полного лабораторного выявления антибиотико-ассоциированных диарей, скрининга пациентов, поступающих в отделения эпидемиологического риска. Использование трёхэтапного алгоритма лабораторного исследования обеспечит правильную и своевременную диагностику, локальный микробиологический мониторинг и эпидемиологический надзор за CDI.

*ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* CDI характеризуется развитием диарейного синдрома, при этом наблюдаются значительные изменения в водно-электролитном обмене. При отсутствии рациональной антибактериальной терапии CDI может прогрессировать, вызывая обширные воспалительные изменения в стенке толстой кишки с поверхностным некрозом слизистой оболочки и образованием «псевдомембран» (экзудативных бляшек), и сопровождается риском развития токсического мегаколон, перфорации стенки кишки, сепсиса.

**[Ключевые слова: Clostridium difficile, C.Difficile-ассоциированная инфекция, глутаматдегидрогеназа, токсин А, токсин В, бинарный токсин, антибиотик-ассоциированная диарея, чувствительность, специфичность, трех-ступенчатый алгоритм диагностики]**

# CLINICAL RECOMMENDATIONS OF THE NATIONAL ASSOCIATION OF SPECIALISTS FOR THE HEALTHCARE-RELATED INFECTIONS CONTROL AND THE RUSSIAN ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY ON DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED DIARRHEA (CDI)

Shelygin Yu.A.<sup>1</sup>, Aleshkin V.A.<sup>2</sup>, Sukhina M.A.<sup>1</sup>, Mironov A.Yu.<sup>2</sup>, Briko N.I.<sup>3</sup>, Kozlov R.S.<sup>5,6</sup>, Zverev V.V.<sup>7</sup>, Achkasov S.I.<sup>1</sup>, Kovalishena O.V.<sup>4</sup>, Selkova E.P.<sup>2</sup>, Safin A.L.<sup>1</sup>, Grenkova T.A.<sup>2</sup>, Khalif I.L.<sup>1</sup>, Frolov S.A.<sup>1</sup>, Kashnikov V.N.<sup>1</sup>, Sushkov O.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Centre of Coloproctology

<sup>2</sup> Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution of Education of Higher Training «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Institution of Education of Higher Training «Nizhny Novgorod State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>5</sup> Scientific Center of the Ministry of Health of the Russian Federation of Monitoring Antimicrobial Resistance

<sup>6</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>7</sup> Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences

**[Key words: *Clostridium difficile*, *C.difficile* associated infection, glutamatedehydrogenase; toxin A; toxin B; binary toxin; antibiotic-associated diarrhea; sensitivity; specificity, three-step diagnostic algorithm]**

**Адрес для переписки: Сухина Марина Алексеевна, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423; e-mail: marinamari272015@gmail.com**

## Термины и определения

*Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция – заболевание, развивающееся при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *Clostridium (Clostridioides) difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение преимущественно толстой кишки [1-4].

Псевдомембранозный колит – колит, как правило, вызванный токсигенной *Clostridium (Clostridioides) difficile*, характерным признаком служат фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки [7, 86].

Также встречаются термины «клостридиальный псевдоколит» и «антибиотик-ассоциированная диарея».

## Этиология и патогенез

Заселение кишечника и пролиферация токсигенных штаммов *Clostridium (Clostridioides) difficile* обуславливает развитие CDI, одной из основных причин нозокомиальной диареи. Патогенез CDI обусловлен нерациональным и бесконтрольным применением антибактериальных препаратов, хирургическими вмешательствами, приёмом препаратов, вызывающих иммунодепрессию, биологическими свойствами самого возбудителя. Ведущими факторами патогенности *C.difficile* являются экзотоксины А (TcdA), В (TcdB) и бинарный токсин. TcdA и TcdB энтеротоксины, действующие на энтероциты кишечника, нарушающие активный цитоскелет, что приводит к воспалению и некрозу слизистой оболочки, потере плотных контактов между клетками и увеличению эпителиаль-

ной проницаемости. Бинарный токсин *C.difficile* риботиша NAP1/BI/027 образует на мембране энтероцита комплекс, который проникает в цитоплазму, нарушает функционирование клетки посредством дезорганизации цитоскелета и ведёт к её гибели [67], а также усиливает адгезию и колонизацию *C.difficile* [34, 44].

При отсутствии рациональной антибактериальной терапии, направленной на иррадикацию токсигенных штаммов *C.difficile*, CDI может прогрессировать и вызывать обширные воспалительные изменения в стенке толстой кишки, характеризующиеся поверхностным некрозом слизистой оболочки с образованием «псевдомембран» (экзудативных бляшек), в некоторых случаях может сопровождаться токсическим мегаколон, перфорацией стенки кишки, сепсисом. Во многих странах ведется мониторинг распространённости CDI [86]. В США из 500 млн. пациентов, обратившихся в систему неотложной медицинской помощи с 2006 по 2010 год, у 500 тыс. человек установлен диагноз CDI [39,76]. За этот же период в США отмечено увеличение заболеваемости CDI на 24%, с 34,1 до 42,3 случаев на 100 тыс. населения (p<0,01). Высокий уровень заболеваемости CDI (163,18 случаев на 100 тыс. населения) характерен, преимущественно, для пациентов старше 65 лет [61,62]. С 2003 года в Северной Америке и Европе рост заболеваемости CDI, связывают с появлением высоковирулентного токсигенного штамма – ПЦР риботиша NAP1/027, характеризующегося продукцией белковых токсинов TcdA, TcdB и бинарного

Таблица 1. Уровни достоверности доказательств (УДД)

УДД	Описание
1a	Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований
1b	Доказательства, полученные, как минимум, в одном рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные, как минимум, в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
2b	Доказательства, полученные, как минимум, в одном хорошо спланированном полуконтролируемом исследовании другого типа
3	Доказательства, полученные в хорошо спланированных не экспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай-контроль)
4	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

токсина. Появление данного штамма обусловлено мутацией со сдвигом рамки считывания в негативном регуляторе гена, кодирующего токсин-образование, что клинически проявляется развитием тяжёлой диареи и сопровождается высокой летальностью [64]. В 2013 году в Великобритании (население 64,1 млн. человек) от CDI умерло 3 тыс. человек, в США (население 316,5 млн. человек) – 20 тыс. [49]. Расходы на лечение пациентов с CDI составляют более 13 тыс. USD на одного пациента, заболевшего впервые и более 28 тыс. USD на 1 пациента с рецидивирующей CDI [47]. Расходы на лечение и профилактику CDI в США в 2006 году превысили 3,2 млрд. USD [45,61].

Среди здорового населения распространено носительство токсигенных штаммов *C.difficile*. Доля носителей составляет до 15% здоровых взрослых, 84% новорожденных, 57% пожилых людей в домах престарелых [83]. Распространение *C.difficile* в популяции и окружающей среде обусловлено биологическими особенностями возбудителя, защищающими его от оксидативного шока, химических и физических факторов [11,37,66,67].

Учитывая высокое медико-социальное значение заболевания, необходима разработка алгоритма лабораторной диагностики CDI для быстрой индикации патогена и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам.

В мире разработан ряд подходов к лабораторной диагностике CDI [13]. Американское и Европейское общества микробиологов рекомендуют двухэтапный подход, включающий скрининговый тест на обнаружение глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и определение экзотоксинов TcdA и TcdB серологическим методом [12,24,28]. Опробован трёхэтапный алгоритм лабораторной диагностики CDI [76], включающий индикацию ГДГ в пробах фекалий в иммуноферментном анализе (ИФА), с последующей изоляцией копрокультур *C.difficile* из положительных образцов. Культуральный метод позволяет определять чувствительность *C.difficile* к антибактериальным препаратам и типировать возбудитель.

### Методология составления клинических рекомендаций

Рекомендации составлены на основании данных литературы, материалах собственных исследований, электронной базы данных, результатов микробиологических показателей, положенных в основу отбора критериев и их референсных значений. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации открытого доступа из ресурса Всемирной организации здравоохранения, публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных MedLine, EuroFlu, ECDC, PubMed, ScienDirect, EMBASE, E-library. Глубина поиска составляет более 10 лет. Для исключения влияния на процесс оценки субъективного фактора каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя несвязанными членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались группой в полном составе.

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение, а окончательное решение об используемых методах диагностики CDI должен принимать врач-бактериолог, на котором лежит ответственность за результат лабораторной диагностики CDI.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: консенсус экспертов; оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (Табл. 1).

Для достижения консенсуса привлекался независимый эксперт. Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые отметили доступность в понимании представленного материала и доказательств (Табл. 2).

Метод валидации рекомендаций: внешняя экспертная оценка; внутренняя экспертная оценка.

Таблица 2. Уровни убедительности рекомендаций (УУР)

УУР	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых просили прокомментировать, прежде всего то, насколько интерпретация доказательств доступна для понимания и порядок действий выполним в практике. Получены комментарии со стороны врачей многопрофильных и специализированных медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь населению, в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики. Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт анализировался, вносимые в рекомендации изменения регистрировались.

Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области не реже, чем каждые 3 года. Состав Рабочей группы, участвующей в обновлении рекомендаций, определяется руководителями Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ) и Общероссийской общественной некоммерческой организацией «Ассоциация колопроктологов России».

Для окончательной редакции и контроля качества клинические рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведён к минимуму, рекомендации не противоречат действующим нормативно-правовым актам, направленным на охрану здоровья человека и санитарно-эпидемиологического благополучия населения (ст. 41 Конституции Российской Федерации, ФЗ от 21. 11. 2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ФЗ от 30. 03. 1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»).

**Кодирование по МКБ 10:** A04.7 – Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*; K59.3 – Мегаколон, не классифицированный в других рубриках; K52.8.0 – Колит псевдомембранозный.

#### Классификация

Выделяют лёгкую, среднетяжёлую, тяжёлую и рецидивирующую форму CDI (81). Лёгкая форма заболевания характеризуется диареей, как единственным клиническим проявлением. Среднетяжелая форма подразумевает диарею и другие клинические проявления (например, боли в животе) без дополнительных симптомов, которые требуют констатации тяжелого или осложненного CDI. Тяжелый CDI – это наличие или развитие во время заболевания гипоальбуминемии (уровень альбумина меньше 30 г/л) и одного из следующих симптомов: 1) уровень лейкоцитов больше  $15 \times 10^9$  кл/л, и/или 2) боль в животе без критериев осложненного заболевания. Осложненная форма CDI подразумевает развитие одного из следующих симптомов: необходимость пребывания в отделении интенсивной терапии, гипотония с или без необходимости использования вазопрессорной поддержки, гипертермия (выше 38,5 С), вздутие живота, признаки кишечной непроходимости, психические изменения, лейкоцитоз более  $35 \times 10^9$  кл/л или лейкопения менее  $2 \times 10^9$  кл/л, уровень сывороточного лактата более 2,2 ммоль/л, а также перфорацию полого органа. Несмотря на то, что критерии не валидированы, именно они были выбраны для определения выраженности CDI, так как они являются предикторами возможности хирургического вмешательства или летального исхода у пациента (81).

При наличии рецидивирующей формы заболевания клиническая симптоматика возобновляется в течение 8 недель после окончания курса терапии.

#### Жалобы и анамнез

Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на жидкий стул более 3 раз в сутки либо увеличе-

ние количества кишечного отделяемого по илеостоме – более 1000 мл/сутки или по колостоме – более 500 мл/сутки, повышение температуры тела до 39°C, метеоризм, редко на тошноту, рвоту, боли в животе спастического характера. Анамнестически у пациентов до развития клинической симптоматики может быть перенесенное хирургическое лечение, применение антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы, H<sub>2</sub>-блокаторов, противоопухолевых препаратов, наличие воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета, хронических болезней почек и т.д.

### Лабораторная диагностика

В анализах крови могут определяться следующие изменения: анемия, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гипокалиемия, повышение уровня С-реактивного белка, редко увеличение концентрации креатинина.

Для проведения экспресс-диагностики в лаборатории проводят определения ГДГ и токсинов А и В в просветных фекалиях иммунологическими методами. При этом используют диагностический экспресс-тест для качественного определения антигенов *C.difficile*: ГДГ, токсинов А и В. – метод иммунохроматографического анализа (ИХА); диагностические тест-наборы для определения антигенов *C.difficile*: ГДГ, токсинов А и В. – метод ИФА; диагностические тест-наборы для определения антигенов *C.difficile*: ГДГ, токсинов А и В. – иммунохемилюминесцентный анализ; тесты для выявления ГДГ, токсинов А и В, бинарного токсина – ПЦР, в том числе мультиплексная (УЗР А, УДД 1б) [2,9].

### Идентификация чистой культуры *C.difficile*

Для культивирования *C.difficile* и определения её чувствительности к антибактериальным препаратам, применяются оптимальные питательные среды и условия. Для определения чувствительности *C.difficile* к антибактериальным препаратам используется метод серийных разведений в агаре или бульоне и коммерческие тест-системы, основанные на определении минимальной подавляющей концентрации (МПК), возможно использование Е-тестов для определения МПК на питательной среде «Агар Уилкинса-Чалдрена» (Wilkins Chalgren Agar). При использовании коммерческих систем для определения МПК необходимо следовать инструкциям производителя. Критерии интерпретации диско-диффузионного метода не установлены. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам *C.difficile* должно проводиться в анаэробных условиях (УЗР А, УДД – 1б) [2,9].

### Материал для исследования

Материалом для диагностики CDI являются образцы свежих просветных фекалий. Минимальное количество материала, необходимого для трёхэтапной диагностики, составляет 10 мл/г просветных фекалий. Предпочтительно исследовать водянистые испражнения в количестве 10-15 мл. Исследование просветных фекалий необходимо осуществлять у пациентов с диареей. Для эпидемиологического исследования по установлению распространённости токсигенных *C.difficile* в той или иной популяции в качестве биоматериала для исследования можно использовать оформленный стул. При клинической картине непроходимости и подозрении на наличие токсигенных *C.difficile* можно исследовать мазки, взятые со слизистой оболочки толстой кишки. Допускается исследование содержимого просвета или биоптата слизистой оболочки, полученные при эндоскопическом исследовании или во время операции (УЗР А, УДД 1б) [1,74,84].

Просветные фекалии забираются в одноразовый стерильный контейнер. Адекватное количество возбудителя для бактериологического исследования сохраняется в испражнениях при температуре +4-5°C в течение двух суток, а для более длительного хранения образцы кала замораживаются при -70°C. Замораживание даже при -20°C снижает цитотоксическую активность. Образцы для проведения латекс-агглютинации замораживаться не должны (УЗР В, УДД II) [71].

### Транспортировка биологического материала

При транспортировке внутри одного здания, контейнеры с биологическим материалом помещают в штативы и специальные герметичные контейнеры-переноски. При длительной транспортировке образцы помещают в индивидуальный герметичный пакет с адсорбирующим материалом, упаковывают в общий герметичный пакет и помещают в термоконтейнер. Транспортировка производится при температуре от +2°C до +8°C. Сопроводительные документы помещаются в индивидуальную упаковку отдельно от биологического материала и прочно прикрепляются снаружи контейнера. Полученные образцы транспортируются в герметичных пластиковых или стеклянных стерильных контейнерах. Транспортировка в лабораторию при комнатной температуре допускается не более двух часов. При невозможности быстрой транспортировки образцы должны быть помещены в транспортные среды для анаэробов (УЗР В, УДД II) [13,27,74,88].

### Оценка пригодности образцов

При доставке образца в лабораторию сотрудник лаборатории, принимающий материал, должен проверить правильность оформления направления на исследование, целостность контейнеров с биологическим материалом, зарегистрировать поступивший материал в рабочем журнале в бумажной или электронной форме. Нумерация образцов при регистрации должна быть идентична нумерации в бланках направлений на исследование.

Непригодными для исследования являются образцы: немаркированные или несущие неверную/нечитаемую маркировку; без даты получения материала; хранившиеся и транспортировавшиеся с нарушением установленных требований для биологического материала; с нарушением целостности и/или герметичности контейнеров. В случае непригодности доставленного образца необходимо уведомить врача, назначившего исследование, и рекомендовать повторное взятие материала с соблюдением всех перечисленных правил (**УЗР С, УДД IV**) [12].

### Диагностика CDI

Диагноз CDI основывается на анамнезе (недавнее применение антибиотиков), клинической картине (диарея) и результатах лабораторного микробиологического исследования. Для лабораторной диагностики CDI используют бактериологический, серологический, молекулярно-генетический методы. Золотым стандартом диагностики является выделение чистой культуры возбудителя и определение её цитотоксичности на культуре клеток (**УЗР А, УДД Ib**) [8,12,28].

Для диагностики CDI используется ряд лабораторных тестов. В большинстве случаев используются тесты для определения токсинов непосредственно в образцах просветных фекалий (Табл. 3).

Ни один из лабораторных тестов не может быть использован в качестве самостоятельного метода диагностики CDI (**УЗР С, УДД III**) [12,28].

Изучив имеющиеся источники в базах данных Cochrane library, PubMed, EMBASE, MEDLINE, электронной библиотеке ([www.e-library.ru](http://www.e-library.ru)), основываясь на собственном опыте по диагностике CDI, мы сочли возможным представить трёхэтапный алгоритм диагностики:

1. Определение ГДГ в просветных фекалиях: серологическим методом – ИХА или ИФА; молекулярно-генетическим методом – ПЦР.
2. Определение токсинов А и В в просветных фекалиях: серологическим методом – ИХА или ИФА; молекулярно-генетическим методом – ПЦР.
3. Выделение токсигенной культуры *C.difficile* и определение её чувствительности к антибактери-

альным препаратам – бактериологический метод.

### Серологический метод

Метод индикации ГДГ и токсинов А/В в образцах просветных фекалий посредством ИХА и ИФА позволяет получить быстрый ответ, но у каждой реакции есть свои достоинства и недостатки. ИФА обладает высокой специфичностью (до 95%), при низкой чувствительности (70-80%), обусловленной большим количеством ложноотрицательных результатов. ИХА при низкой специфичности показывает более высокую чувствительность по сравнению с ИФА (**УЗР А, УДД Ib**) [12,28,88].

ГДГ, являющийся ферментом, превращающим глутамат в  $\alpha$ -кетоглутарат, присутствует в клетках у многих эукариот и прокариот, включая некоторые виды рода *Clostridium*, в том числе, *C.difficile*. ГДГ кодируется геном *Glud*, присутствует у всех штаммов *C.difficile* вне зависимости от выработки токсинов, а также у других видов рода *Clostridium* (например, *C.sordellii*), что снижает специфичность данного теста из-за перекрестного реагирования. Обнаружение ГДГ методами ИХА и /или ИФА является первым этапом скрининговой индикации *C. difficile*. Отрицательный результат теста свидетельствует об отсутствии *C.difficile*. Получение положительного ответа требует дальнейшего тестирования с целью идентификации способности к продукции токсинов (**УЗР А, УДД Ib**) [50,85].

### Принцип иммунохроматографического анализа (ИХА)

ИХА относится к реакциям с мечеными антителами (АТ), специфическими к искомому антигену (АГ). Исследуемый материал в небольшом количестве (5-7 капель) суспензируется в экстрагенте и вносится в стартовое окно тест-системы. Происходит взаимодействие антигена с антителами, адсорбированными на частицах, начинается движение образовавшихся иммунных комплексов за счёт капиллярности носителя. Дойдя до АТ, расположенных на носителе в окне учёта результата, иммунные комплексы связываются, при этом частицы латекса или коллоидного золота проявляются в виде линии голубого, зелёного или коричневого цвета. Поскольку частицы, нагруженные АТ, берутся в избытке, часть их движется дальше и связывается в окне (окнах) внутреннего контроля реакции. Полоса в этом окне свидетельствует о правильной работе тест-системы (Рис. 1). По чувствительности ИХ-системы уступают другим методам иммуноанализа, что позволяет применять их лишь в качестве скринингового теста (**УЗР А, УДД Ib**) [12,28,66,85].

Таблица 3. Эффективность различных тестов для лабораторной диагностики CDI

Тест	Цель исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Время исследования	Примечание
Бактериологический метод	Выделение токсигенной культуры, определение антибиотикограммы	89-100	84-99	48-72 часа	Высокая чувствительность и специфичность; можно определять резистентность к антибактериальным препаратам; трудность культивирования, необходимость использования специального оборудования.
ЦПД* в культуре клеток	Токсин В	67-100	85-100	28-48 часов	Рекомендуется использовать в сочетании с бактериологическим методом; возможно полуколичественное определение путём титрования проб.
РН** токсина (на культуре клеток)	Токсин В	67-80	85-90	28-48 часов	Хорошая чувствительность и специфичность; целесообразно использовать в сочетании с ЦПД.
РАЛ***	ГДГ	58-92	80-96	30 минут	Низкая чувствительность и специфичность; применяется только для экспресс-диагностики.
ИФА	ГДГ, токсины А и В	63-95	75-98	2-4 часа	Скринговый тест.
ИХА	ГДГ, токсины А и В	93	75	15 минут	Скринговый тест.
ПЦР	Ген токсина А, В, бинарного	95-98	99	2-4 часа	Хорошая чувствительность и специфичность; возможно определение бинарного токсина.

ЦПД\* – цитопатическое действие; РН\*\* – реакция нейтрализации; РАЛ\*\*\* – реакция агглютинации латекса.

#### Принцип иммуноферментного анализа (ИФА)

ИФА основан на специфическом распознавании и взаимодействии АГ и АТ. Процесс образования иммунных комплексов носит равновесный характер и зависит от аффинности компонентов, их концентрации и других условий реакции. Достоинства ИФА – высокая чувствительность, позволяющая детектировать до 10 пг/мл АГ, стандартность, воспроизводимость, возможность использовать минимальные объёмы исследуемого материала.

#### Определение токсинов Clostridium (Clostridioides) difficile в образцах просветных фекалий

Определение ГДГ в образцах просветных фекалиях не позволяет судить о токсигенности *C. difficile*. Токсины А/В в стуле больных определяют посредством ИФА и/или ИХА, бактериологическим методом, с последующим определением токсигенности чистой культуры *C. difficile* в ПЦР или биологическому действию (ЦПД) (УУР А, УДД 1б) [12,28,83]. ИФА для детекции токсинов быстр, не трудоёмок по сравнению с бактериологическим методом, но имеет низкую чувствительность. Чувствительность ИФА составляет 63-95%, специфичность 75-98%. Для детекции токсинов А и В *C. difficile* используют ИФА, которые позволяют определять токсин А, либо токсин В или оба токсина. Предпочтительнее использовать тест-системы, одновременно детектирующие оба токсина, поскольку встречаются токсигенные штаммы *C. difficile*, вызывающие заболевание и продуцирующие токсин А, который не детектируется серологическим методом. Такие штаммы имеют мутацию гена *tcdA* в 139-й позиции (УУР А, УДД 1б) [4141,72,73,78].



Рисунок 1. ИХА-тест система для диагностики *C. difficile*

**Бактериологический метод** необходим для лабораторной диагностики CDI, основан на выделении токсигенной культуры и определении её цитотоксичности в реакции нейтрализации (РН) на культуре клеток. Чувствительность и специфичность метода превышает 98%. Метод позволяет идентифицировать возбудитель, определить его токсигенность, чувствительность к антибактериальным препаратам, используется для диагностики CDI и при проведении эпидемиологического надзора (**УУР А, УДД Ib**) [58,7575,82].

*C.difficile* – грампозитивная спорообразующая палочка, которая по типу дыхания относится к облигатным анаэробам. Впервые выделена в 1935 году Hall I. C. и O'Toole E. из фекалий здоровых новорожденных. В 1970 году Bartlett J. связал наличие этого возбудителя с возникновением колита, развившегося после применения клиндамицина [44]. Изначально микроорганизм был назван *Vacillus difficilis* на основании морфологии и трудности культивирования [8,52,71,72,75,85].

Для выделения *C.difficile* рационально использовать питательные среды: Бруцелла агар с цефокситином, циклоспорином и фруктозой; Циклосерин-цефокситин-фруктозный агар (CCFA) – селективная и диагностическая среда для *C.difficile*; Циклосеринманнитовый агар (СМА) – селективная среда для *C.difficile*; Циклосеринманнитовый кровяной агар (СМВА) – селективная среда для *C.difficile*; агар Шедлера с 7% бараньей дефибринированной кровью (Schaedlers agar); Бруцелла-агар с 7% бараньей дефибринированной кровью; Сердечно-мозговая плотная среда с 7% бараньей дефибринированной кровью; усиленный агар для клостридий с 7% бараньей дефибринированной кровью; Колумбийский агар с 7% бараньей дефибринированной кровью; тиогликолевая среда.

Образцы просветных фекалий засеваются на питательные среды, которые используют в лаборатории для выделения *C.difficile*, инкубируют в условиях строгого анаэробноза при температуре 37 °С в течение 24-48 часов согласно стандартным лабораторным методам. *C.difficile* на среде CCFA образует бело-жёлтые колонии диаметром 2-4 мм, плоские, округлой или неправильной формы, с неровным или ризоидным краем, матовые. Рост сопровождается появлением характерного запаха, подобного запаху р-крезола или лошадиного помета. Использование для выделения возбудителя других питательных сред, не имеет преимуществ перед CCFA.

Идентификация *C.difficile* проводится на основании культуральных, морфологических и тинкториальных, ферментативных, антигенных свойств. Определяют специфические рибосомальные белки

с помощью десорбционного метода «мягкой» ионизации, обусловленной воздействием импульсами лазерного излучения на матрицу с анализируемым веществом (бактериальных белков) на основе технологии матрично-активированной лазерной десорбция/ионизации времяпролетной масс-спектрометрии (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight – MALDI-TOF MS), полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или детекцией продуктов метаболизма (жирные кислоты) методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) (**УУР А, УДД Ib**) [1,10,72,82].

Изоляты *C.difficile* должны тестироваться на токсигенность *in vitro*. Для этого отбирают 4-6 колоний, которые культивируют в сердечно-мозговом бульоне в анаэробных условиях при температуре 37 °С в течение 24 часов. Фильтраты суточной бульонной культуры тестируют на наличие токсина по ЦПД в культуре клеток, либо определяют ген токсина А, В или бинарного в ПЦР. Описаны штаммы *C.difficile* не вызывающие ЦПД в культуре клеток, продуцирующие токсин *in vitro*, хотя его титр у таких штаммов ниже, чем у штаммов, вызывающих ЦПД. Изоляты *C.difficile* должны тестироваться на присутствие генов токсина А и В (*tcdA* и *tcdB*) с помощью различных методов, в том числе мультиплексной ПЦР с использованием суспензии от 5 до 10 колоний [50]. Несмотря на длительность исследования (продолжительность 2-3 суток), бактериологический метод является надёжным методом лабораторной диагностики. Многие лаборатории в России не имеют оборудования для работы с облигатными анаэробами. Это ведёт к некорректной диагностике, отсутствию мониторинга за антибактериальной резистентностью изолированных токсигенных штаммов и эпидемического надзора. Недостатком культурального метода диагностики является его трудоёмкость, необходимость наличия специальных навыков работы с культурой и оборудования для анаэробной бактериологии. Выделение токсигенной культуры *C.difficile* возможно только в хорошо оснащённых лабораториях, имеющих высококвалифицированный персонал и анаэробную бактериологическую технику. У выделенных штаммов необходимо определять резистентность к антимикробным препаратам, спектр которых для лечения тяжёлой CDI ограничен (**УУР В, УДД II**) [9,35,81]. Штаммы *C.difficile* резистентные к ванкомицину и метронидазолу всё ещё сохраняют чувствительность к тайгетциклину. Большинство изолятов *C.difficile* резистентны к цефалоспорином, 83,3% к клиндамицину, 66,7% к хлорамфениколу, 19% штаммов к метронидазолу, 6% к ванкомицину.



**Молекулярно-генетические методы диагностики** CDI позволяют детектировать присутствие генома *C.difficile* и его репликацию. К ним относятся: ПЦР, риботипирование, гель-электрофорез в пульсирующем поле, мультилокусный анализ и определение мультилокусной последовательности. Для детекции токсигенных штаммов *C.difficile* используется амплификация специфических участков генома возбудителя, кодирующих токсин А и/или В или бинарный токсин. Разработана методика, позволяющая амплифицировать специфический для *C.difficile* участок гена, кодирующий токсин А и не имеющий перекрестной реакции с фрагментом ДНК токсигенных штаммов *C.sordellii*. ПЦР определяет токсигенность *C.difficile* и наличие других факторов патогенности. Так же ПЦР анализ просветных фекалий используется для определения источника возбудителя CDI (**УУР В, УДД II**) [50,70]. Корреляции между положительной детекцией и выделением токсигенного штамма *C.difficile* составляет 98,5% [23].

Применение антибактериальных препаратов способствует селекции штаммов резистентных микроорганизмов. Это лежит в основе появления бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Популяция *C.difficile* синтезирует токсин-индуцирующий мессенджер, относящийся к группе тиолактона (ТЛ), который накапливается во внеклеточной среде. При достижении популяцией *C.difficile* определённой плотности активируется двухкомпонентная система AgrC2A2. В результате этого усиливается транскрипция генов, кодирующих токсин. Детекция ТЛ методом ПЦР в образцах стула у пациентов с CDI показывает, что этот процесс играет ключевую роль в патогенезе клостридиального колита. Резистентность к антибиотикам вызывает растущее беспокойство во врачебной среде, поскольку появляется много панрезистентных штаммов, что затрудняет лечение, повышает смертность и расходы. Выпускаются коммерческие наборы для оценки резистентности *C.difficile* к антибиотикам. Но основным методом определения антибактериальной резистентности является метод разведения в агаре/бульоне с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Детекция генов антибиотикорезистентности важна для диагностики и лечения CDI (**УУР А, УДД Ib**) [23,74,88].

Таким образом, для лабораторной микробиологической диагностики CDI следует использовать несколько методов. Исследование начинается с определения ГДГ серологическим методом и заканчивается либо выделением токсигенного штамма *C.difficile* и определением его чувствительности к антибактериальным препаратам, либо

отрицательным результатом, при котором возбудитель отсутствует или его этиологическая роль вызывает сомнение. В клинических рекомендациях европейских стран и США предлагается комбинировать тесты в двух- или трёхэтапном алгоритме диагностики CDI. На первом этапе определяется ГДГ *C.difficile*. Многие авторы считают, что в случае отрицательного результата дальнейшее обследование пациента не требуется, при положительном – необходимо проведение тестов, подтверждающих наличие токсинов (ПЦР или ИФА). Но основываясь на практике, мнении экспертов и опубликованных литературных данных, мы пришли к заключению, что при наличии диареи и отрицательных серологических тестов на ГДГ и токсины А и В необходимо продолжить исследование для исключения наличие *C. difficile*, продуцирующие бинарный токсин, который детектируется методом ПЦР (**УУР А, УДД УДД Ib**) [12,27,28,73].

В России, по данным Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий ([www.roszdravnadzor.ru/services/misearch](http://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch)), на сегодняшний день зарегистрировано четыре коммерческих ИФА тест-системы и одна ИХА тест-система для детекции токсинов А и В в фекалиях. В лечебных учреждениях России для индикации токсигенных штаммов *C. difficile*, продуцирующих бинарный токсин, регистрационное удостоверение имеет единственная ПЦР-система, используемой вместе с анализатором GeneXpert DX. Заключительным этапом микробиологической диагностики CDI является выделение токсигенной культуры и определение её чувствительности к антибактериальным препаратам.

Нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования после курса антибиотикотерапии; при клиническом улучшении серологические реакции остаются положительными на протяжении 30 дней. При развитии у пациента клинической картины CDI лечение начинается до получения лабораторного подтверждения. Отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают наличия возбудителя. Необходимо лабораторное подтверждение и мониторинг за CDI. Для проведения лабораторной микробиологической диагностики CDI оптимален трёхэтапный алгоритм лабораторного микробиологического исследования, включающий сочетание лабораторных методов для достижения максимально высокой чувствительности и специфичности исследования (**УУР С, УДД III**) [6,27,56,85].

### Интерпретация результатов

При положительном результате серологического исследования просветных фекалий на наличие ГДГ и выявлении токсинов А/В, дальнейшее исследование направлено на выделение *C.difficile* и определение её чувствительности к антибактериальным препаратам.

При отрицательном результате серологического исследования просветных фекалий на ГДГ необходима постановка ПЦР для верификации отрицательного результата.

Просветные фекалии, положительные по ГДГ и отрицательные по наличию токсина А/В, продолжают исследоваться на наличие возбудителя.

Просветные фекалии, положительные по токсинам и отрицательные по ГДГ, исследуются бактериологическим методом.

При выделении нетоксигенного штамма *C.difficile* результат расценивается как сомнительный и требует дополнительного подтверждения.

При отсутствии ГДГ, токсинов А/В/бинарного токсина, а также возбудителя – результат отрицательный.

### Оценка методики

Разработанный диагностический алгоритм оценён по следующим параметрам: чувствительность, специфичность, точность теста, положительное прогностическое значение, отрицательное прогностическое значение, воспроизводимость. Проведённый нами анализ результатов изучения 578 образцов просветных фекалий, полученных от пациентов, поступивших в стационар и пациентов с клинической картиной CDI, показал высокую чувствительность, специфичность, диагностическую точность трёхэтапного алгоритма диагностики заболевания (Табл. 4) [82].

Таблица 4. Значения параметров при трёхэтапном алгоритме лабораторной диагностики CDI

Параметр	Трёхэтапный алгоритм
Чувствительность	98,7±1,2%
Специфичность	99,2±0,8%
Диагностическая точность	99±0,9%
Положительное прогностическое значение	98,7±1,2%
Отрицательное прогностическое значение	99,2±0,8%
Воспроизводимость	95,4±2,4%

Алгоритм характеризуется высокими значениями воспроизводимости результатов исследований, чувствительности и специфичности. Трёхэтапный алгоритм исследования предназначен для лабораторной диагностики CDI. Его использование обеспечивает правильную и своевременную диагности-

ку, локальный микробиологический мониторинг и эпидемиологический надзор за CDI (**УУР С, УДД III**) [82].

### Инструментальная диагностика

При колоноскопии слизистая оболочка толстой кишки розового цвета, с гладкой, блестящей поверхностью, покрыта множественными до 0,3-1 см в диаметре, фибринозными бляшками. При ультразвуковом исследовании отмечается усиленная перистальтика тонкой кишки и утолщение стенки толстой кишки. При компьютерной томографии органов брюшной полости стенка поражённого отдела кишечника утолщена, в случае развития токсического мегаколон резко увеличен диаметр кишки, стенка при этом истончена. Могут наблюдаться увеличенные лимфатические узлы брыжейки (**УУР А, УДД 1b**) [13,15,23,64].

### Лечение

Для прогнозирования эффективности антибактериальной терапии используют данные определения чувствительности *C.difficile* к антибактериальным препаратам. Пациентам с лёгкой и среднетяжёлой формой заболевания назначается метронидазол в дозе 500 мг внутрь три раза в день в течение 10 дней. При отсутствии клинического эффекта через 5-7 дней производят смену препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день per os в течение 10 дней. Пациентам с тяжёлой формой CDI изначально показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней. Ухудшение состояния пациента с возникновением гипотонии, гипертермия выше 38,5°C, задержка стула, выраженное вздутие живота, изменение сознания, лейкоцитоз свыше  $15 \times 10^9$  или лейкопении ниже  $2 \times 10^9$ , повышение уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитие синдрома полиорганной недостаточности требует его перевода в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения. Наряду с инфузионной терапией назначается ванкомицин внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно. При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день (**УУР В, УДД II**) [63, 82].

При рецидивах CDI следует использовать ванкомицин в дозировке 500 мг 4 раза в день, в течение 10 дней. Вместе с тем использование антибактериальных препаратов, не активных против *C.difficile*, нецелесообразно и ведёт к ухудшению клинической картины, а также связано с высоким риском

## Критерии оценки качества медицинской помощи при CDI

№ п/п	Критерии качества	УДД	УУР
1	При наличии жалоб на жидкий стул более 3 раз в сутки либо увеличение количества кишечного отделяемого по илеостоме более 1000 мл/сутки или по колостоме более 500 мл/сутки, гипертермии до 39 °С, метеоризме, тошноте, рвоте, болях в животе спастического характера; присутствии факторов риска в анамнезе и изменении лабораторных показателей, в течение 24 часов необходимо осуществить взятие и направление просветных фекалий на лабораторное исследование для выявления токсигенной <i>C.difficile</i> и верификации возбудителя.	Ib	A
2	Установление диагноза CDI возможно на основании анамнеза, клинической картины заболевания и результатов лабораторной диагностики.	Ib	A
3	Для лабораторной диагностики CDI возможно исследовать образцы просветных фекалий, мазки, взятые из кишки, содержимое просвета или биоптат слизистой оболочки толстой кишки, полученные при эндоскопическом исследовании или во время операции.	Ib	A
4	Материал для исследования должен быть собран в одноразовый стерильный контейнер. Если доставка в бактериологическую лабораторию для проведения бактериологического и молекулярно-биологического исследования в течение двух часов затруднена, образцы кала могут быть заморожены при -70 °С. Для определения токсинов серологическими методами замораживание просветных фекалий недопустимо.	II	B
5	Транспортировка материала для исследования на CDI в лабораторию осуществляется в специальных герметичных контейнерах – переносках. Транспортировка в лабораторию при комнатной температуре допускается в течение не более 2 часов. При невозможности быстрой транспортировки образцы должны быть помещены в транспортные среды для анаэробов.	II	B
6	Экспресс-диагностика в лаборатории включает определение ГДГ, токсинов А и В в просветных фекалиях иммунологическими или молекулярно-биологическими методами.	Ib	A
7	В бактериологической лаборатории для лабораторной диагностики CDI необходимо использовать трехэтапный алгоритм.	Ib	A
8	В бактериологической лаборатории для детекции ГДГ, токсинов А и В, бинарного токсина <i>C.difficile</i> используется ИФА и /или ИХА и /или ПЦР	Ib	A
9	В бактериологической лаборатории проводят выделение токсигенной культуры с определением её цитотоксичности и чувствительности к антибактериальным препаратам, используемым для лечения CDI	Ib	A
10	При наличии диареи и отрицательных тестов на ГДГ и токсины А и В необходимо исключить наличие бинарного токсина, который детектируется методом ПЦР.	Ib	A
11	Пациентам с лёгкой и среднетяжёлой формой заболевания необходимо назначение в течение 24 часов с момента появления клинической картины заболевания метронидазола в дозе 500 мг внутрь три раза в день. При отсутствии клинического эффекта через 5-7 дней необходимо назначение ванкомицина внутрь в дозе 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Пациентам с тяжёлой формой CDI изначально необходимо назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней.	II	B
12	При развитии токсической дилатации ободочной кишки или перфорации стенки кишки необходимо срочное оперативное лечение.	II	B

развития рецидива CDI (**УУР С, УДД III**) [82]. Тяжелое течение заболевания, сопровождающееся возникновением осложнений CDI, таких как токсическая дилатация, перфорация и т.д. требует экстренного оперативного вмешательства. Вопрос об его объёме решается индивидуально, исходя из интраоперационно выявленных изменений. В ряде случаев оперативное вмешательство ограничивается формированием илеостомы, с последующим введением в отключенные отделы кишечника внутриспросветных антибиотиков, а при выраженной

токсической дилатации с диастатическим повреждением или перфорацией стенки кишки возникает необходимость выполнения экстренной колэктомии (**УУР В, УДД II**) [82]. Применение пробиотиков может значительно снизить заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареей и может являться перспективным средством для лечения и профилактики CDI. *Saccharomyces boulardi*, *Lactobacillus rhamnosus* GG и пробиотические смеси обладают профилактическим действием и могут помочь предотвра-

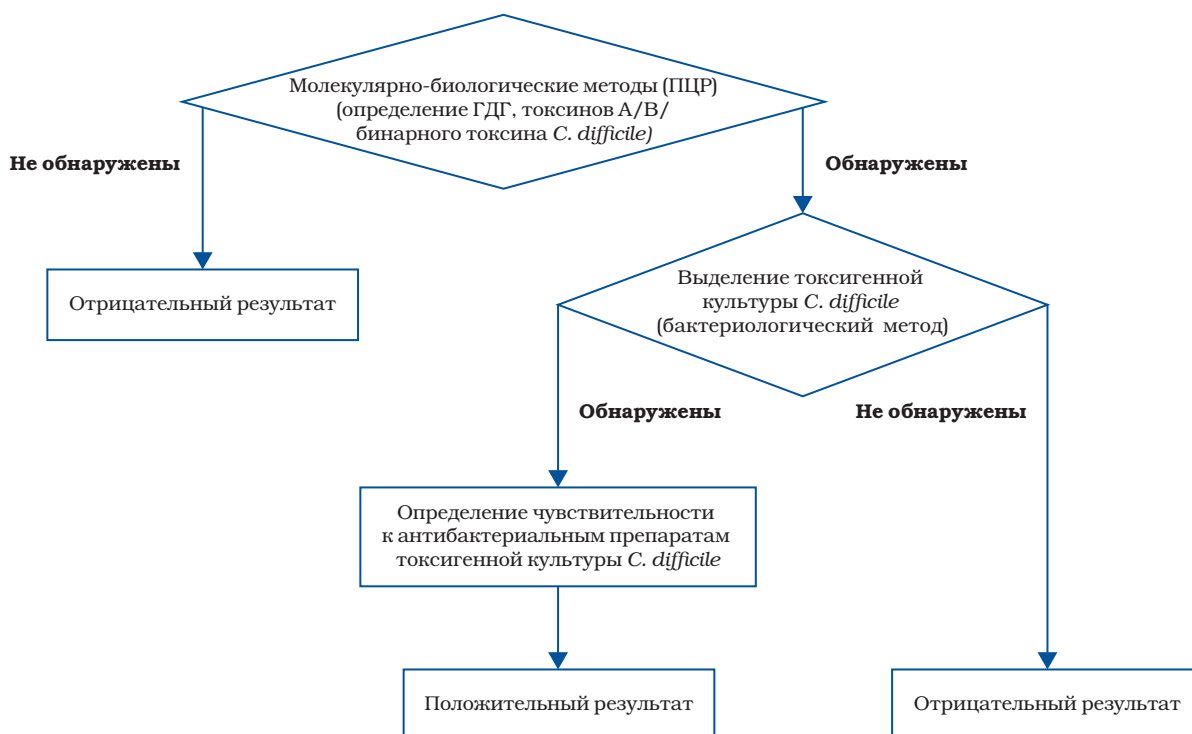


Схема трёхэтапного алгоритма лабораторного микробиологического исследования просветных фекалий при подозрении на CDI (Вариант 1)

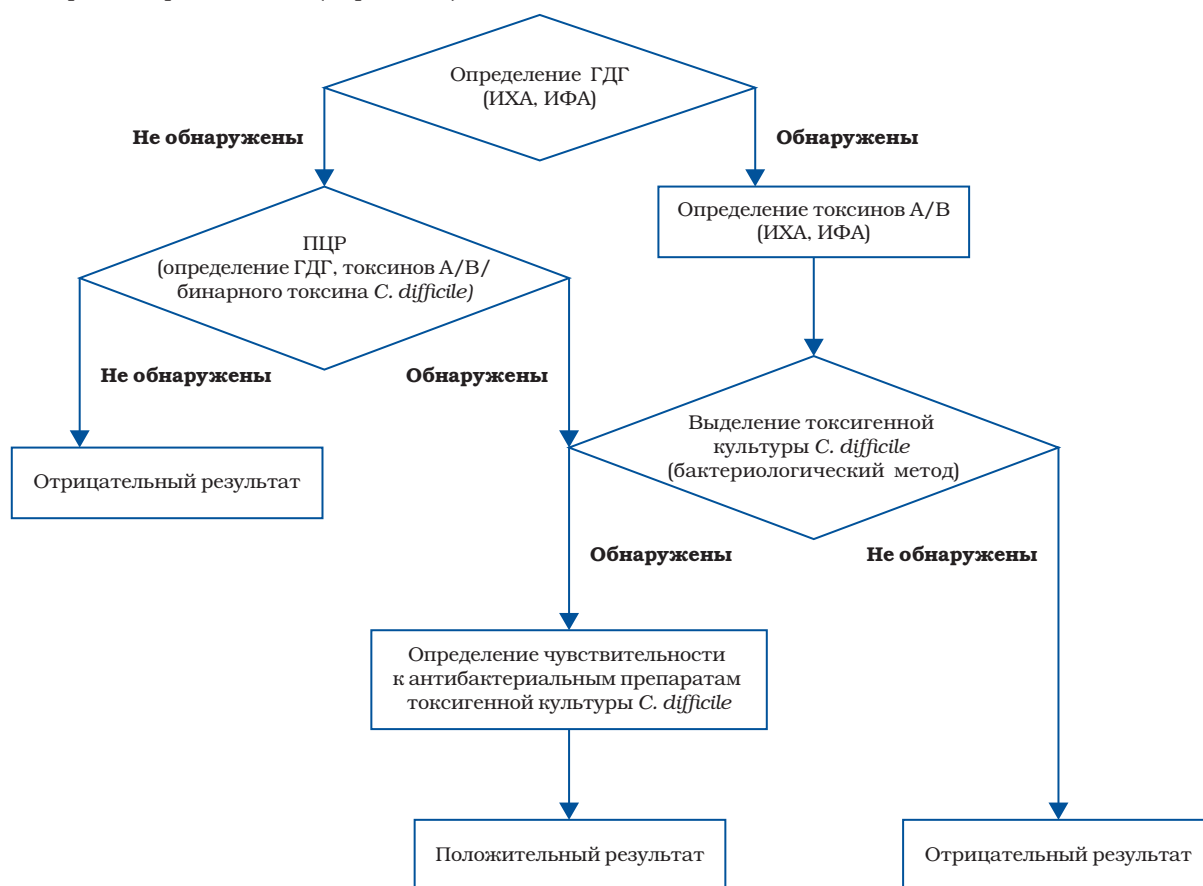


Схема трёхэтапного алгоритма лабораторного микробиологического исследования просветных фекалий при подозрении на CDI (Вариант 2)

тить развитие антибиотико-ассоциированной диареи. Перспективным направлением в профилактике и лечении CDI, является использование аутоштаммов *Lactobacillus spp.* с лабораторной оценкой их антагонистической активности против *Clostridium spp.*, включая *C.difficile*. Методика является трудоёмкой, но эффективной и безопасной. Продолжаются исследования по поиску и выделению бактериофага против *C.difficile*, что может стать перспективным методом лечения CDI. В крайних случаях при неэффективности других методов лечения используют трансплантацию фекальной микробиоты. Остается дискуссионным вопрос о возможности защиты реципиента от риска трансплантации патогенной микробиоты, включая вирусы, бактерии, грибы, лейкоциты, кишечный эпителий и т.д. от донора (**УУР С, УДД IV**) [30,51,84].

### Реабилитация

Пациенты, у которых в анамнезе имелась CDI, должны быть предупреждены о высоком риске рецидива заболевания. Применение антибактериальных препаратов у данной категории лиц должно происходить по строгим показаниям с учётом данных оценки чувствительности к ним *C.difficile*. После проведения эффективной этиотропной терапии требуется качественная и количественная оценка состава кишечной микробиоты. В случае обнаружения низкого содержания бифидобактерий и лактобактерий, низкой антагонистической активности лактофлоры, либо её отсутствия, требуется назначение пробиотических и синбиотических препаратов.

У пациентов, перенесших экстренные вмешательства по поводу осложнений CDI, возможно проведение реконструктивно-восстановительных операций лишь после полного купирования воспалительного процесса и метаболических нарушений (**УУР С, УДД – IV**) [34,51].

### Профилактика

Выделяют первичную и вторичную профилактику клостридиальной инфекции. Первичная профилактика – система мер, направленных на предупреждение возникновения и воздействия факторов риска развития заболевания на организм. К ней причисляют вакцинацию, рациональный режим труда и отдыха, качественное питание, физическую активность, охрану окружающей среды и т.д. К мерам вторичной профилактики относят комплекс мероприятий, направленных на устранение факторов риска, которые в условиях стресса, ослабления иммунитета, чрезмерных нагрузок на любые другие функциональные системы организма могут

привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики считается диспансеризация, как комплексный метод раннего выявления заболевания, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления. Учитывая фекально-оральный механизм передачи *C.difficile*, необходимо тщательно следить за гигиеной рук медицинского персонала. Мытье рук с мылом и применение медицинских перчаток является эффективным мероприятием для уничтожения спор *C.difficile* по сравнению с использованием спиртовых антисептиков (**УУР С, УДД III**) [21,26].

Доказана эффективность бактерицидного и спороцидного действия аэрозоля 7,5% перекиси водорода на *C.difficile*, полученного с помощью специальной автоматизированной системы для дезинфекции воздуха и поверхностей. После воздействия аэрозоля перекиси водорода в течение 3 часов в помещении регистрируется гибель всех спор *C.difficile*. Доказана эффективность импульсной ксеноновой ультрафиолетовой установки для дезинфекции поверхностей от спор *C.difficile*. Перспективным методом специфической профилактики CDI может стать создание вакцины (**УУР D, УДД III**) [5].

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов и необходимости его раскрытия в материале.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин, В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / В.Т.Ивашкин // – М.: Литтерра, 2011. – 522 с.
2. Ивашкин, В.Т. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. / В.Т.Ивашкин, Ю.А.Шельгин, Д.И.Абдулганиева и соавт. // Колопроктология. – 2013. – № S3 (45). – с. 4-21.
3. Корнеева, О.Н. Антибиотико-ассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. / О.Н.Корнеева, В.Т.Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – № 17 (3) – с. 65-70.
4. Лобзин, Ю.В. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. / Ю.В.Лобзин, С.М.Захаренко, Г.А.Иванов // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2002. – № 3 (4) – с. 200-232.
5. Сафин, А.Л. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у колопроктологических больных (обзор литературы). / А.Л.Сафин, С.И.Ачкасов, М.А.Сухина и соавт. //

- Колопроктология. – 2017. – № 1 (59). – с. 59-67.
6. Сухина, М.А. Алгоритм лабораторной диагностики *Clostridium difficile* – ассоциированной диареи / М.А.Сухина, И.В.Образцов, В.И.Михалевская и соавт. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 2. – с. 45-53
7. Шептулин, А.А. Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. / А.А.Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2011. – № 21 (2). – с. 50-53.
8. A practical guidance document for the laboratory detection of toxigenic *Clostridium difficile*. – Washington, DC: American Society for Microbiology, 2010. – Режим доступа: [http://www.asm.org/images/pdf/Clinical/clostridiumdifficile\\_9-21.pdf](http://www.asm.org/images/pdf/Clinical/clostridiumdifficile_9-21.pdf).
9. Aguado, J.M. Highlighting clinical needs in *Clostridium difficile* infection: the views of European healthcare professionals at the front line. / J.M.Aguado, V.J.Anttila, T.Galperine et al. // J. Hosp. Infect. – 2015. – № 2 (50). – p. 117-125.
10. Ananthakrishnan, A.N. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. / A.N.Ananthakrishnan, M.Issa, D.G.Binion // Med. Clin. North Am. – 2010. – № 1 (94). – p. 135-153.
11. Arimoto, J. Diagnostic test accuracy of glutamate dehydrogenase for *Clostridium difficile*: Systematic review and meta-analysis. / J.Arimoto, N.Horita, S.Kato et al. // Sci. Rep. – 2016. – № 6. – p. 29754.
12. Barbut, F. Comparison of three enzyme immunoassays, a cytotoxicity assay and toxigenic culture for the diagnosis of *Clostridium difficile* – associated diarrhea. / F.Barbut, C.Kajzer, N.Planas et al. // J. Clin. Microbiol. – 1993. – № 31. – p. 963-71.
13. Benedek, O. Laboratory experience with the liaison analyzer in the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. / O.Benedek, A.Podbielski, P.Warnke // Eur. J. Microbiol. Immunol. – 2016. – № 3 (6). – p. 215-218.
14. Beneš, J. Diagnosis and therapy of *Clostridium difficile* infection: Czech national guidelines. / J.Beneš, Peter Husa, Nyč.Otakar // Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek. – 2014. – № 2 (20). – p. 56-66.
15. Binnicker, M.J. Multiplex molecular panels for diagnosis of gastrointestinal infection: Performance, result interpretation, and cost-effectiveness. / M.J.Binnicker // J. Clin. Microbiol. – 2015. – № 12 (53). – p. 3723-3728.
16. Bomers, M.K. Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study. / M.K.Bomers, M.A.van Agtmael, H.Luik et al. // Bmj. – 2012. – № 345. – p. e7396.
17. Brown J.H. Translating the human microbiome. / J.H.Brown, W.M.de Vos, P.S.DiStefano // Nat. Biotechnol. – 2013. – № 4 (31). – p. 304-308.
18. Buckwalter, S.P. Real-time qualitative PCR for 57 human adenovirus types from multiple specimen sources. / S.P.Buckwalter, R.Teo, M.J.Espy et al. // J. Clin. Microbiol. – 2012. – № 3 (50). – p. 766-771.
19. Burnham, C.-A.D. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. / C.-A.D.Burnham, K.C.Carroll // Clin. Microbiol. Rev. American Society for Microbiology. – 2013. – № 3 (26). – p. 604-630.
20. Buss, S.N. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. / S.N.Buss, A.Leber, K.Chapin et al. // J. Clin. Microbiol. – 2015. – № 3 (53). – p. 915-925.
21. Cohen, S.H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). / S.H.Cohen, D.N.Gerding, S.Johnson et al. // Infection Control and Hospital Epidemiology. – 2010. – № 5 (31). – p. 431-455
22. Cohen, S.H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA) / S.H.Cohen, D.N.Gerding, S.Johnson et al. // Journal Article, Practice Guideline, Research Support, Non-U.S. Gov't. Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2010. – № 5 (31). – p. 431-455.
23. Collins, D.A. Molecular methods for detecting and typing of *Clostridium difficile*. / D.A.Collins, B.Elliott, T.V.Riley // Pathology. – 2015. – № 3 (47). – p. 211-218.
24. Crobach, M.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). / M.J.Crobach, O.M.Dekkers, M.H.Wilcox et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – № 15 (12). – p. 1053-1066.
25. Cunningham, S.A. Three-hour molecular detection of *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia* and *Shigella* species in feces with accuracy as high as that of culture. / S.A.Cunningham, L.M.Sloan, L.M.Nyre et al. // J. Clin. Microbiol. – 2010. – № 8 (48). – p. 2929-2933.
26. Edmonds, S.L. Effectiveness of Hand Hygiene for Removal of *Clostridium difficile* Spores from Hands. / S.L.Edmonds, C.Zapka, D.Kasper et al. // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2013. – № 3 (31). – p. 302-305.
27. Fenner, L. Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of *Clostridium difficile* / L.Fenner, A.F.Widmer, G.Goy et al. // J. Clin. Microbiol. Am. Soc. Microbiol. – 2008. – № 1 (46). – p. 328-330.

28. Gerding, D.N. Clostridium difficile – associated diarrhea and colitis. / D.N.Gerding, S.Johnson, L.R.Peterson et al. // Infect Control Hosp Epidemiol. – 1995. – № 16. – p. 459-77.
29. Guo, S. The recombinant Lactococcus lactis oral vaccine induces protection against C.difficile spore challenge in a mouse model. / S.Guo, W.Yan, S.P.McDonough et al. // Vaccine. – 2015. – № 13(33). – p. 1586-1595.
30. Hargreaves, K.R. Clostridium difficile phages: Still difficult? / K.R.Hargreaves, M.R.J.Clokie // Front. Microbiol. – 2014. – № 5. – p. 1-14.
31. Hassan, S.A. Hospital-acquired Clostridium difficile infection among patients with type 2 diabetes mellitus in acute medical wards. / S.A.Hassan, R.A.Rahman, N.Huda et al. // The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. – 2013. – № 2(43). – p. 103-107.
32. Hikone, M. Risk factors for recurrent hospital-acquired Clostridium difficile infection in a Japanese university hospital. / M.Hikone, Y.Ainoda, S.Tago et al. // Clinical and Experimental Gastroenterology. – 2015. – № 8. – p. 191-196.
33. Huang, J.S. Use of rifamycin drugs and development of infection by rifamycin-resistant strains of Clostridium difficile. / J.S.Huang, Z.-D. Jiang, K.W.Garey et al. // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2013. – № 6(57). – p. 2690-3.
34. Jennifer K. Spinlera. Probiotics as adjunctive therapy for preventing Clostridium difficile infection – What are we waiting for? / Jennifer K. Spinlera, C.L.Rossa, T.C.Savidgea // Anaerobe. – 2016. – № 41. – p. 51-57.
35. Johansson, K. Clostridium difficile infection diagnostics – evaluation of the C. DIFF Quik Chek Complete assay, a rapid enzyme immunoassay for detection of toxigenic C.difficile in clinical stool samples. / K.Johansson, H.Karlsson, T.Norén // APMIS. – 2016. – № 11(124). – p. 1016-1020.
36. Johnson, A.P. Fidaxomicin: A new option for the treatment of Clostridium difficile infection. J. Antimicrob. / A.P.Johnson, M.H.Wilcox // Chemother. – 2012. – № 12(67). – p. 2788-2792.
37. Judith, A. The emerging infectious challenge of Clostridium difficile-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. / A.Judith, Brien et al. // Infect. Control & Hosp. Epidemiol. – 2007. – № 11(28). – p. 1219-1227.
38. Kachrimanidou, M. Clostridium difficile Infection: A comprehensive review. / M.Kachrimanidou, N.Malisiovas // Crit. Rev. Microbiol. – 2011. – № 3(37). – p. 178-187.
39. Kali, A. Cadazolid: A new hope in the treatment of Clostridium difficile infection. / A.Kali, M.V.P.Charles, S.Srirangaraj // Australas. Med. J. – 2015. – № 8(8). – p. 253-262.
40. Kapusinszky, B. Nearly constant shedding of diverse enteric viruses by two healthy infants. / B.Kapusinszky, P.Minor, E.Delwart // J. Clin. Microbiol. – 2012. – № 11(50). – p. 3427-3434.
41. Karre, T. Comparison of two commercial molecular assays to a laboratory-developed molecular assay for diagnosis of Clostridium difficile infection. / T.Karre, L.Sloan, R.Patel et al. // J. Clin. Microbiol. – 2011. – № 2(49). – p. 725-727.
42. Kassam, Z. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. / Z.Kassam, C.H.Lee, Y.Yuan et al. // The American Journal of Gastroenterology. – 2013. – № 4(108). – p. 500-508.
43. Kato, N. Identification of toxigenic Clostridium difficile by the polymerase chain reaction. / N.Kato, C-Y.Ou, H.Kato et al. // J. Clin. Microbiol. – 1991. – № 29. – p. 33-7.
44. Kazanowski, M. Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – a systematic review / M.Kazanowski, S.Smolarek, F.Kinnarney et al. – 2014. – № 18. – p. 223-232.
45. Knight, D.R. Diversity and evolution in the genome of Clostridium difficile. / D.R.Knight, B.Elliott, B.J.Chang et al. // Clin. Microbiol. Rev. – 2015. – № 3(28). – p. 721-741.
46. Kostic, A.D. The Microbiome in inflammatory bowel diseases: current status and the future ahead. / A.D.Kostic, R.J.Xavier, D.Gevers // Gastroenterology. – 2015. – № 6(146). – p. 1489-1499.
47. Kundrapu, S. A Randomized Trial of Soap and Water Hand Wash Versus Alcohol Hand Rub for Removal of Clostridium difficile Spores from Hands of Patients. / S.Kundrapu, V.Sunkesula, I.Jury et al. // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2014. – № 2(35). – p. 204-206.
48. Kurti, Z. Burden of Clostridium difficile infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. / Z.Kurti, B.D.Lovasz, M.D.Mandel et al. // World J. Gastroenterol. – 2015. – № 21(21). – p. 6728-6735.
49. Kuty, P. Risk factors for and estimated incidence of community-associated Clostridium difficile infection, North Carolina, USA / P.Kuty // CME. – 2010.
50. LaSala, P.R. Comparison of analytical and clinical performance of three methods for detection of Clostridium difficile. / P.R.LaSala, A.M.Svensson, A.A.Mohammad et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2012. – № 5(136). – p. 527-531.
51. Lau, C.S. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. / C.S.Lau,

- R.S.Chamberlain // *Int. J. Gen. Med.* Dove Press, – 2016. – № 9. – p. 27-37.
52. Le, R. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection / R.Le, G.F.Wallet // *Ann. Biol. Clin. Synthèse Ann Biol Clin.* – 2013. – № 4 (71). – p. 395-400.
53. Levin, J. The effect of portable pulsed xenon ultraviolet light after terminal cleaning on hospital-associated *Clostridium difficile* infection in a community hospital. / J.Levin, L.S.Riley, C.Parrish et al. // 2013.
54. Ley, R.E. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. / R.E.Ley, D.A.Peterson, J.I.Gordon // *Cell.* – 2006. – № 4 (124). – p. 837-848.
55. Locher, H.H. In vitro and in vivo antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. / H.H.Locher, P.Seiler, X.Chen et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2014. – № 2 (58). – p. 892-900.
56. Martin, J. *Clostridium difficile* infection: advances in epidemiology, diagnosis and understanding of transmission. / J.Martin, T.Monaghan, M.H.Wilcox // *Nat. Rev. Gastro. Hep.* – 2016. – Vol. In press.
57. Martín, R. The role of metagenomics in understanding the human microbiome in health and disease. / R.Martín, S.Miquel, P.Langella et al. // *Virulence.* – 2014. – № 3 (5). – p. 413-423.
58. Martin-Verstraete, I. The regulatory networks that control *Clostridium difficile* toxin synthesis / I.Martin-Verstraete, J.Peltier, B.Dupuy // *Toxins (Basel).* – 2016. – № 5 (8). – p. 1-24.
59. Mattila, E. A randomized, double-blind study comparing *Clostridium difficile* immune whey and metronidazole for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: Efficacy and safety data of a prematurely interrupted trial. / E.Mattila, V.J.Anttila, M.Broas et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2008. – № 9 (40). – p. 702-708.
60. Maurer, M. Detection of bacteriuria by canine olfaction. / M.Maurer, M.McCulloch, A.M.Willey et al. // *Open Forum Infect. Dis.* – 2016. – № 2 (3). – p.ofw051.
61. McFarland, L.V. Emerging therapies for *Clostridium difficile* infections. / L.V.McFarland // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* – 2011. – № 3 (16). – p. 425-439.
62. McFarland, L.V. Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of *Clostridium difficile* Disease. / L.V.McFarland // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2006. – № 4 (101). – p. 812-822.
63. Metan, G. Tigecycline for the treatment of *Clostridium difficile* infection refractory to metronidazole in haematopoietic stem cell transplant recipients. / G.Metan, Z.Türe, L.Kaynar // *Journal of Chemotherapy.* – 2015. – № 6 (27). – p. 354-357.
64. Moon, H.-W. Comparison of diagnostic algorithms for detecting toxigenic *Clostridium difficile* in routine practice at a tertiary referral hospital in Korea. / H.-W. Moon, H.N.Kim, M.Hur et al. // *PLoS One.* – 2016. – № 8 (11). – e0161139.
65. Mullane K. Fidaxomicin in *Clostridium difficile* infection: Latest evidence and clinical guidance. / K.Mullane // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2014. – № 2 (5). – p. 69-84.
66. Na, X. A multi-center prospective derivation and validation of a clinical prediction tool for severe *Clostridium difficile* infection. / X.Na, A.J.Martin, S.Sethi et al. // *PLoS One.* – 2015. – № 4 (10). – p. e0123405.
67. Norman, J.M. Disease-specific Alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. / J.M.Norman, S.A.Handley, M.T.Baldrige et al. // *NIH Public Access.* – 2016. – № 3 (160). – p. 447-460.
68. Novais, R.C. The evolution of Pyrosequencing for microbiology: From genes to genomes. / R.C.Novais, Y.R.Thorstenson // *J. Microbiol. Methods.* – 2011. – № 1 (86). – p. 1-7.
69. O'Connor, J.R. Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*. / J.R.O'Connor, M.A.Galang, S.P.Sambol et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – № 8 (52). – p. 2813-2817.
70. Peterson, L.R. Detection of *Clostridium difficile* toxin A (enterotoxin) and B (cytotoxin) in clinical specimens. Evaluation of a latex agglutination test. / L.R.Peterson, J.J.Holter, C.J.Shanholtzer et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1986. – № 86. – p. 208-11.
71. Peterson, L.R. Role of culture and toxin detection in laboratory testing for diagnosis of *Clostridium difficile* – associated diarrhea. / L.R.Peterson, J.P.Kelly, H.A.Nordbrock // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1996. – № 15. – p. 330-6.
72. Peterson, L.R. Results of a prospective, 18-month clinical evaluation of culture, Cytotoxin testing and culturette brand (CDT) latex testing in the diagnosis of *Clostridium difficile* – associated diarrhea. / L.R.Peterson, M.M.Olson, C.J.Shanholtzer et al. // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 1988. № 10. – p. 85-91.
73. Qin, J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. / J.Qin, Y.Li, Z.Cai et al. // *Nature.* – 2012. – № 7418 (490). – p. 55-60.
74. Russello, G. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* associated diarrhoea and molecular characterization of clinical isolates. / G.Russello, A.Russo, F.Sisto et al. // *New Microbiol.* – 2012. – № 35. – p. 307-316.
75. Sambol, S.P. Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human



- clinical disease. / S.P.Sambol, M.M.Merrigan, D.Lyerly et al. // *Infect. Immun.* – 2000. – № 68. – p. 5480-7.
76. Shah, D.N. Economic burden of primary compared with recurrent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a prospective cohort study. / D.N.Shah, S.L.Aitken, L.F.Barragan et al. // *J. Hosp. Infect.* – 2016. – № 3 (93). – p. 286-289.
77. Sinclair, A. Lactobacillus probiotics in the prevention of diarrhea associated with *Clostridium difficile*: a systematic review and Bayesian hierarchical meta-analysis. / A.Sinclair, X.Xie, L.Saab et al. // *CMAJ open.* – 2016. – № 4 (4). – p. E706-E718.
78. Staneck, J.L. Multicenter evaluation of four method for *Clostridium difficile* detection: ImmunoCard C.difficile, cytotoxin assay, culture, and latex agglutination. / J.L.Staneck, L.S.Weckbach, S.D.Allen et al. // *J. Clin Microbiol.* – 1996. – № 34. – p. 2718-21.
79. Steindl, G. Effect of airborne hydrogen peroxide on spores of *Clostridium difficile*. / G.Steindl, A.Fiedler, S.Huhulescu et al. // *Wiener klinische Wochenschrift.* – 2015. – № 11-12 (127). – p. 421-426.
80. Sullivan, K.M. Fidaxomicin: A macrocyclic antibiotic for the management of *Clostridium difficile* infection. / K.M.Sullivan, L.M.Spooner // *Ann. Pharmacother.* – 2010. – № 2 (44). – p. 352-359.
81. Surawicz, C.M. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. / C.M.Surawicz, L.J.Brandt, D.G.Binion et al. // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2013. – № 4 (108). – p. 478-498.
82. Tschudin-Sutter, S. Growth Patterns of *Clostridium difficile* – Correlations with Strains, Binary Toxin and Disease Severity: A Prospective Cohort Study. / S.Tschudin-Sutter, O.Braissant, S.Erb et al. // *PLoS One.* – 2016. – № 9 (11). – p. e0161711.
83. Tsutsumi, L. Progress in the Discovery of Treatments for *C.difficile* Infection: A Clinical and Medicinal Chemistry Review. / L.Tsutsumi, Y.Owusu, J.Hurdle et al. // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – № 1 (14). – p. 152-175.
84. Turgeon, D.K. Six Rapid Tests for direct detection of *Clostridium difficile* and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. / D.K.Turgeon, Thomas J. Novicki, John Quick et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – № 2 (41). – p. 667-670.
85. Vaishnavi, C. Fidaxomicin – the new drug for *Clostridium difficile* infection. / C.Vaishnavi // *Indian J. Med. Res.* – 2015. – № 5. – p. 398-407.
86. Wright Donna, F.R. Largest ever European clinician consensus report on *Clostridium difficile* infection provides recommendations for improved management of CDI pressemitteilung astellas EMEA. / F.R.Wright Donna // 2014.
87. Yoldas, O. A diagnostic algorithm for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. / O.Yoldas, M.Altundiş, D.Cufalı et al. // *Balkan Med. J.* – 2016. – № 1 (33). – p. 80-86.
88. Yoon, S.S. Functional genomic and metagenomic approaches to understanding gut microbiota-animal mutualism. / S.S.Yoon, E.K.Kim, W.J.Lee // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2015. – 24. – p. 38-46.

# CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS: THE ROLE OF SURGERY AND FECAL MICROBIOTA TRANSPLANT

Mitáš L.<sup>1</sup>, Skříčka T.<sup>1</sup>, Kunovský L.<sup>1,2</sup>, Polák P.<sup>3</sup>, Kala Z.<sup>1</sup>, Čan V.<sup>1</sup>, Dufková T.<sup>4</sup>, Janoušová E.<sup>4</sup>, Hanslíánová M.<sup>5</sup>, Penka I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgery, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Gastroenterology, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>3</sup> Department of Infectious Diseases, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>4</sup> Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>5</sup> Department of Clinical Microbiology, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

**BACKGROUND.** The most challenging task in treating the *Clostridium difficile* colitis (CDC) is to deal with its fulminant form. It is often non-responding to antibiotics and, upon recurrence, necessitates surgical treatment.

The primary aim of our prospective research was to evaluate surgical treatment results in patients with severe CDC in the period of 2008-2014, determining risk factors leading to serious postoperative morbidity and mortality.

Our secondary objective was to assess the success of faecal microbiota transplant (FMT) treatment of the recurrent colitis caused by *Clostridium difficile* in the period of 2010-2014.

**METHODS.** During 2008-2014, Clostridial toxins were detected in 1956 patients at the University Hospital Brno. From them, 37 patients underwent surgery for a severe form of colitis. The Fisher exact test and Mann-Whitney test were used to evaluate factors affecting increased mortality and incidence of serious postoperative complications. Factors affecting overall survival were assessed using the Log-rank test.

From 2010 to 2014, there were 80 patients with CDC recurrence enrolled and treated with FMT at the Department of Infectious

# КЛОСТРИДИАЛЬНЫЙ КОЛИТ: РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ТРАНСПЛАНТАТА ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

Mitáš L.<sup>1</sup>, Skříčka T.<sup>1</sup>, Kunovský L.<sup>1,2</sup>, Polák P.<sup>3</sup>, Kala Z.<sup>1</sup>, Čan V.<sup>1</sup>, Dufková T.<sup>4</sup>, Janoušová E.<sup>4</sup>, Hanslíánová M.<sup>5</sup>, Penka I.<sup>1</sup>

(перевод Москалев А.И., Ким Е.А.)

<sup>1</sup> Department of Surgery, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Gastroenterology, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>3</sup> Department of Infectious Diseases, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>4</sup> Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>5</sup> Department of Clinical Microbiology, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

**ВВЕДЕНИЕ.** Наиболее сложной задачей является лечение фульминантной формы клостридиального колита (ФКК), которая зачастую не отвечает на антибиотикотерапию, а рецидивирующее течение требует хирургического лечения.

Основная цель нашего проспективного исследования состояла в оценке результатов хирургического лечения у больных с тяжелой формой КК в период 2008-2014 гг., выявлении факторов риска, приводящих к тяжёлым послеоперационным осложнениям и летальности. Второй целью было изучение эффективности лечения рецидивирующего клостридиального колита с помощью метода трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) в период 2010-2014 гг.

**МЕТОДЫ.** В период с 2008 по 2014 гг. клостридиальные токсины были обнаружены у 1956 пациентов Университетской клиники Брно. У 37 (1,9%) из них имела место тяжелая форма КК, что послужило показанием к хирургическому лечению. Для оценки

Diseases, University Hospital Brno.

**RESULTS.** Factors that were proven statistically significant to increase the mortality and incidence of serious postoperative complications included: Mental status changes before the surgery ( $p=0,008$ ), the albumin level on the day of surgery  $\leq 20$  g/l ( $p=0,005$ ) and the total serum proteins level on the day of surgery  $\leq 45$  g/l ( $p=0,037$ ).

Statistically significant factors negatively affecting overall survival were found to be these: circulatory instability before surgery ( $p$ -value=0,035), mental status changes or artificial lung ventilation with pharmacological attenuation of consciousness before surgery ( $p=0,025$ ), CRP value on the day of surgery  $>75$  mg/l ( $p=0,034$ ), the albumin level on the day of surgery  $\leq 18,5$  g/l ( $p=0,007$ ), blood urea on the day of surgery  $>10$  mmol/l ( $p=0,019$ ) and the serum creatinine on the day of surgery  $>120$   $\mu$ mol/l ( $p$ -value=0,004). Thirty-day mortality reached nearly 35%, morbidity climbed up to 89%, and the 90-day mortality was 54%.

A total of 80 patients were treated for recurrent CDC with FMT and the success rate of the method was 83,1%.

**CONCLUSION.** Early and accurate surgical intervention in the fulminant form of CDC improves significantly prognosis of patients. FMT is an effective and safe method for treatment of the recurrent form of Clostridium colitis.

**[Key words: Clostridium difficile colitis, toxic colitis, surgery, colectomy, fecal microbiota transplant]**

**Corresponding Author: Ladislav Mitas, M.D., Ph.D.,**

**Department of Surgery, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20, 62500 Brno, Czech Republic; e-mail: mitas.ladislav@fnbrno.cz**

#### **Abbreviations:**

**CDC** – Clostridium difficile colitis

**CDI** – Clostridium difficile infection

**COPD** – chronic obstructive pulmonary disease

**FCDC** – fulminant Clostridium difficile colitis

**FMT** – fecal microbiota transplant

**ICU** – intensive care unit

## **INTRODUCTION**

The incidence and severity of Clostridium difficile infection (CDI) has increased worldwide over the past two decades. Therefore, CDI is considered a global public health challenge. This evolution has probably resulted from the concomitance of several factors, including the misuse of antibiotics and therapies responsible for microflora disruption, the emergence of hyper virulent epidemic strains, and epidemiological changes in the vulnerable population. CDI has become the leading cause of death from healthcare-associated infections [1-3].

## **ETHIOLOGY**

Clostridium difficile is a gram-positive spore-forming anaerobic bacterium. The spores spread via fecal-oral transmission. Bile acids induce their germination to give rise to the vegetative bacteria inside of the

факторов риска послеоперационных осложнений и летальности был использован точный тест Фишера и тест Манна-Уитни. Факторы, влияющие на общую выживаемость, были изучены с использованием логрангового критерия.

С 2010 по 2014 гг. рецидив КК был выявлен у 80 пациентов, что послужило показанием к ТФМ в отделении инфекционных заболеваний Университетской клиники Брно.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Было установлено, что среди факторов, оказывающих негативное достоверное влияние на летальность и частоту тяжелых послеоперационных осложнений, были изменение психического статуса до операции ( $p=0,008$ ), уровень альбумина в день операции  $\leq 20$  г/л ( $p=0,005$ ) и уровень общего белка в день операции  $\leq 45$  г/л ( $p=0,037$ ).

Неблагоприятным фактором прогноза, влияющим на общую выживаемость, были нестабильная гемодинамика до операции ( $p=0,035$ ), изменение психического состояния или необходимость искусственной вентиляции легких с фармакологической седацией до операции ( $p=0,025$ ), повышение уровня С-реактивного белка в день операции  $>75$  мг/л ( $p=0,034$ ), уровень альбумина в день операции  $\leq 18,5$  г/л ( $p=0,007$ ), уровень мочевины крови в день операции  $>10$  ммоль/л ( $p=0,019$ ) и повышение уровня креатинина сыворотки крови в день операции  $>120$  мкмоль/л ( $p=0,004$ ). Уровень летальности в срок до 30 дней с момента операции составил почти 35%, частота осложнений – 89%, а 90-дневная летальность – 54%.

Среди 80 пациентов с рецидивирующей формой КК, которым была выполнена ТФМ, эффективность лечения составила 83,1%.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Раннее и высококачественное хирургическое вмешательство при фульминантной форме КК значительно улучшает прогноз. ТМФ – это эффективный и безопасный метод лечения рецидивирующей формы КК.

**[Ключевые слова: Clostridium difficile ассоциированный колит, токсический колит, хирургическое вмешательство, колэктомия, трансплантация фекальной микробиоты]**

**Адрес для переписки: Ladislav Mitas, M.D., Ph.D. Department of Surgery, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20, 62500 Brno, Czech Republic; e-mail: mitas.ladislav@fnbrno.cz**

#### **Сокращения:**

**КК** – Clostridium difficile-ассоциированный колит

**КИ** – Clostridium difficile-ассоциированная инфекция

**ХОБЛ** – хроническая обструктивная болезнь легких

**ФКК** – фульминантная форма Clostridium difficile ассоциированного колита

**ТФМ** – трансплантация фекальной микробиоты

**ПИТ** – палата интенсивной терапии

## **ВВЕДЕНИЕ**

Заболееваемость и тяжесть КИ за прошедшие два десятилетия возросла во всем мире, что делает данную медицинскую проблему повсеместно актуальной. Причиной этому являются несколько факторов: неправильное и неконтролируемое назначение антибиотиков и иных методов лечения, негативно влияющих на микрофлору, появление особо токсичных штаммов и эпидемиологических изменений в группах риска. КИ стала главной причиной

intestinal tract. The bacteria produce a variety of toxins, including toxins A and B [4], both of them being important for inducing colonocyte death and following colitis [5].

In addition to the toxins A and B, certain strains produce the third toxin known as the binary toxin. The third toxin is bound to the nosocomial outbreaks of CDI with increased clinical severity [6].

*Clostridium difficile* most commonly affects older adults in hospitals, patients with various comorbidities, patients assigned to an intensive care unit (ICU), and inpatients undergoing prolonged hospitalization. While a recent study estimated that 97% of CDI cases are health care related, there is also an evidence that CDI has been emerging among new populations including inflammatory bowel disease patients, pregnant women, and residents of long term care facilities [3,7-9].

#### **Recurrent CDI and Fecal Microbiota Transplant (FMT)**

With conservative CDI treatments, the recurrence of the disease is a serious issue. Primary CDI episodes are usually treated with metronidazole or vancomycin [10], yet up to 35% of patients treated experience a recurrence of symptoms after an initial improvement and up to 65% of these patients develop a chronic recurrent pattern of the disease [11]. The risk of treatment failure and the consequent recurrence increases with the number of CDI episodes, ranging between 15-30% in the first episode of infection and reaching 40-65% for patients experiencing the second or third episode, respectively [1,12,13]. The recurrent CDI is more common in older patients and among those with a concomitant antibiotic use, presence of comorbidities, concomitant use of proton pump inhibitors, and greater initial disease severity [14,15]. Inadequate antibody response after an episode of CDI is associated with increased recurrence rates [16].

Guidelines recommend oral metronidazole or vancomycin for the first recurrence of mild to moderate CDI [7,14]. While the first episode is typically treated for 10-14 days, the recurrent and the appearing to be refractory CDI may need antibiotics over a substantially longer period of time, perhaps for 4-6 weeks [14,17]. Vancomycin is the recommended therapy for severe first recurrence or for any subsequent recurrences, usually in a tapered (31% recurrence rate) or pulsed (14% recurrence rate) regimen [10,11,18].

Fidaxomicin may be used for recurrent CDI, for the treatment of an initial CDI episode, when there is a high risk of recurrence (e.g. elderly patients with severe or multiple comorbidities or those requiring any receiving concomitant antibiotics) or when administered

смертности от инфекций, связанных с консервативным лечением [1-3].

## **ЭТИОЛОГИЯ**

*Clostridium difficile* является грамположительной спорообразующей анаэробной бактерией. Споры распространяются фекально-оральным путем. Желчные кислоты активируют пассивно находящиеся в кишечнике бактерии. Бактерии производят множество токсинов, в том числе токсины А и В [4], которые повреждают эпителий толстой кишки и вызывают явления колита [5].

Помимо токсинов А и В, определенные штаммы производят ещё один токсин, известный как «двойной токсин». Последний связан с госпитальными вспышками КИ и обуславливает повышенную тяжесть течения внутрибольничного заболевания [6].

КИ обычно возникает у пожилых людей, пациентов с различными тяжелыми сопутствующими заболеваниями, пациентов, находящихся на лечении в палате интенсивной терапии (ПИТ) и больных, требующих длительного лечения в условиях стационара. Согласно данным нового исследования стало известно, что 97% случаев КИ связаны с неправильным лечением антибиотиками, есть также данные, что КИ распространяется среди больных воспалительными заболеваниями кишечника, хроническими заболеваниями, беременных [3,7-9].

#### **РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ КИ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ (ТФМ)**

Самой серьезной проблемой при консервативном лечении КИ является рецидив заболевания. Обычно, эпизоды первичной КИ лечатся метронидазолом или ванкомицином [10]. Вероятность развития рецидива при этом достигает 35% после первоначального улучшения, у 65% – развивается хроническая рецидивирующая форма заболевания [11]. Риск неэффективной терапии и последующего рецидива возрастает по мере увеличения количества эпизодов КИ. При первом эпизоде вероятность рецидива составляет 15-30%, а при втором и третьем эпизоде достигает 40 и 65%, соответственно [1,12,13]. Рецидивирующая КИ чаще встречается у пожилых пациентов, среди больных, постоянно использующих антибиотики, пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых необходимо использование ингибиторов протонной помпы [14,15]. Повышенная реакция на антитела после эпизода КИ связана с увеличением вероятности рецидива [16].

Согласно рекомендациям, при лечении КИ целесообразно назначать метронидазол или ванкомицин

immediately after a course of vancomycin for patients with multiple CDI recurrences. No data support the use of fidaxomicin in complicated or fulminant disease [14,18,19].

Fecal microbiota transplant (FMT) represents an effective alternative to traditional conservative CDI treatment, which is currently used increasingly in recurrent forms of this disease [20]. FMT restores gut microbiota diversity via instillation of donor stool into the gastrointestinal tract of a patient with CDI [21]. Since disruption of normal colonic flora balance, usually caused by antibiotics, allows *Clostridium difficile* strains to overpopulate the gut and thus cause CDI. A reintroduction of normal flora brought about by FMT via donor faeces, corrects the imbalance, so that the normal bowel function could be re-established [22].

In the «western medicine», the idea of restoring normal intestinal microflora by transplanting stool from healthy donors was for the first time published in 1958 by Eiseman, who had been treating a patient with pseudomembranous colitis [23]. However, the very first records documenting the use of this method date 2000 years back, actually, when Hong Ge treated food poisoning and severe diarrhoea in China [24].

Up until 1989, retention enemas had been the most common technique for FMT. In 1991, an alternative stool infusion via a duodenal tube was employed, in 1994 via a rectal tube, and in 1998 a technique was adopted using the colonoscope [22]. Efficiency rates of this procedure vary according to the site of infusion. In recent studies, it reaches 81% with application into the stomach; 86% in the duodenum/jejunum; 93% in the cecum/ascending colon; and 84% when applied into the distal colon [21].

In the Czech Republic, the method was used for the first time at the Department of Infectious Diseases of the University Hospital Brno in 2010 [25].

## MATERIALS AND METHODS

In this prospective study, our patients in the Department of Infectious Diseases at the University Hospital Brno were admitted with microbiologically verified colitis recurrences (second or more attacks) caused by *Clostridium difficile* during the five year period from 2010 to 2014. At the beginning of the treatment, targeted antibiotic regime was applied to each patient so as to reduce the mucosal inflammation. The antibiotics were discontinued the day before FMT. In the subgroup of patients with nasojejunal tube application was in the evening and in the morning before FMT administered 20 mg of omeprazole orally to reduce the gastric pH. Then the stool ultrafiltrate was instilled with single application. In two patients

per os [7,14]. Если первый эпизод, как правило, излечивается в течение 10-14 дней, рецидив, вследствие вероятной невосприимчивости КИ, может потребовать назначения антибиотиков на существенно более длительный срок, возможно в течение 4-6 недель [14,17]. Лечение ванкомицином – это метод выбора для тяжелого первого рецидива или для любых последующих рецидивов, обычно в пролонгированном (частота рецидивов – 31%) или пульс (частота рецидивов – 14%) режимах [10,11,18].

Фидаксомицин может быть назначен при лечении рецидивов КИ и первичного эпизода КК, когда есть высокий риск рецидива (например, у пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также требующими длительного применения любых антибиотиков). Кроме того, фидаксомицин назначают сразу после курса ванкомицина у пациентов с многократными рецидивами КК. Данных об эффективности фидаксомицина при лечении осложненной или фульминантной формы болезни нет [14,18,19].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) представляет эффективную альтернативу традиционному консервативному лечению КК, которое в настоящее время все чаще применяют при рецидивных формах этого заболевания [20]. Изменения нормальной микрофлоры кишечника при лечении антибиотиками обычно позволяет клостридиям перенаселить пищеварительный тракт и, таким образом, вызывает КИ. ТФМ восстанавливает качественный состав пищеварительного тракта путем введения донорского стула в желудочно-кишечный тракт пациента с КИ [21]. Пересадка нормальной флоры при ТФМ исправляет дисбиоз и восстанавливает нормальную функцию кишки [22].

В «западной медицине» идея восстанавливать нормальную микрофлору кишечника, пересаживая стул от здоровых доноров, была впервые высказана в 1958 г. Eiseman В., при лечении псевдомембранозного колита [23]. Однако самый первый документированный случай использования этого метода имел место 2000 лет назад, когда Ги Хонг (GeHong) лечила пищевое отравление и острую диарею в Китае [24].

Вплоть до 1989 г. введение раствора с помощью клизмы было наиболее распространенной техникой ТФМ. В 1991 г. впервые был применен альтернативный метод введения раствора с фекальной микрофлорой через дуоденальный зонд, в 1994 г. – через ректоскоп, а в 1998 г. для этого был использован колоноскоп [22]. Показатели эффективности этой манипуляции варьируют в зависимости от способа введения раствора. В современных исследованиях она достигает 81% с применением через желудочный зонд; 86% – через зонд, установлен-

was ultra filtrate in stilled as rectal enema. Before rectal application the bowel was prepared with at least 2 litres of macrogol and patients orally received 2 mg of loperamide to slow intestinal peristalsis; it was recommended to hold rectal enema for 1 hour, during which the patient gently rotated on a bed.

Preparation of ultrafiltrate: 20-40 g of donor stool (collected on the same day application was performed, stored at the room temperature) was liquidised with a hand blender in 50-100 ml of normal saline solution until infusible, then filtered through a gauze. The solution obtained was applied with Janett's syringe. Individuals who had taken antibiotics within the last 3 months, as well as those who had in the last half year resided in epidemiologically risk areas (tropics and subtropics, low sociohygienic standard), and patients with acute or chronic digestive problems were excluded from the stool donation. In general, the individuals were excluded with positive serological tests (Anti-HIV-1,2, Syphilis and Viral hepatitis A, B, C and E) or with positive microbiological tests (cultivation of the obligatory intestinal pathogens, microscopic examination for the presence of parasite eggs, detection of *Clostridium difficile* toxins). Patients and stool donors signed informed consent. If there was no recurrence of symptoms – within 3 months of follow-up telephone checks, the fecal microbiota transplantation was assessed as successful.

## RESULTS

During the reported period (2010-2014), 80 patients – 26 men and 54 women – underwent FMT. The average age of patients was 78 years, median 78 (range 35-94 years). The most common comorbidities were cardiovascular diseases (coronary artery disease in 46 patients, 53 patients with hypertension) followed by type 2 diabetes mellitus in 23 patients. Chronic renal insufficiency was present in 17 patients. Twelve subjects had a history of oncologic diseases. Twenty-seven patients (33.8%) were using chronic medication, some of them long-lasting proton pump inhibitors. Ten individuals were receiving chronic opioid therapy. There were 3 previous episodes of *Clostridium colitis* reorded among the study patients.

The vast majority of patients were treated with oral vancomycin before FMT only, and the therapy duration lasted 11.3 days on the average (median 11.0 days). The so-called extended scheme vancomycin therapy had been used before FMT in two patients, and two patients had been treated with vancomycin along with metronidazole. Nine cases were excluded from the final evaluation: 6 patients died within the period as a result of other serious comorbidities unrelated to FMT and

ный в двенадцатиперстной или тощей кишке; 93% – в слепой или восходящей ободочной кишке; 84% – если раствор вводили в дистальную часть толстой кишки [21].

В Чешской Республике впервые метод ТФМ был применен в инфекционном отделении Университетской клиники Брно в 2010 году [25].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное проспективное исследование проводилось в инфекционном отделении Университетской клиники г. Брно в период 2010-2014 гг. В исследование включали только пациентов с микробиологически подтверждёнными рецидивами колита, вызванного клостридиями.

Лечение начинали с антибиотиков, чтобы уменьшить воспаление слизистой оболочки. За день до процедуры ТФМ антибиотики отменяли. В группе пациентов с назоинтестинальным зондом перед ТФМ назначали омепразол 20 мг вечером и утром энтерально для снижения рН желудка. Затем одновременно вводился ультрафильтрат стула. Двум пациентам ультрафильтрат был введен путем ректальной клизмы. Перед ректальным применением кишка была подготовлена, по крайней мере, 2 литрами раствора макрогола, кроме того, назначали 2 мг лоперамида для замедления перистальтики кишечника; рекомендовалось удерживать ректальную клизму в течение 1 часа, в течение которого больного слегка переворачивали в постели.

Подготовка ультрафильтрата производилась следующим образом: 20-40 г донорского стула, собранного в день введения при комнатной температуре, измельчали ручным блендером с 50-100 мл физиологического раствора до однородной консистенции. Затем приготовленный раствор процеживали через марлю. Полученную взвесь вводили шприцем Жане. Из числа доноров были исключены лица, а) принимавшие антибиотики в течение последних 3 месяцев, б) те, кто проживали за последние полгода в эпидемиологически опасных областях (тропики и субтропики, территории с плохими гигиеническими условиями), в) с острыми или хроническими заболеваниями ЖКТ. Кроме того, были исключены люди с положительными серологическими реакциями на Anti-HIV-1,2, сифилис и вирусные гепатиты. Помимо этого, кандидаты в доноры с положительными результатами микробиологических тестов (избыточный рост облигатных патогенных микроорганизмов кишечника, обнаружение яиц паразитов и токсинов *Clostridium difficile*). Пациенты и доноры стула подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Хороший эффект ТФМ

we unfortunately lost contact with three more patients. In the first six patients, 20 grams of donor stool was used with a success rate of 50%. Among the remaining 65 patients who received the 40-g donor stool, FMT cured chronic recurrent *Clostridium difficile* colitis (CDC) in 54 cases, what corresponded to the 83.1% success rate. In the subgroup treated with rectal enema recurrence was observed in one of the two patients. Overall, after the first FMT cycle, we observed a recurrence in 5 patients. In these cases, FMT was initiated again using stool from another donor, and remission of *Clostridium difficile* colitis was subsequently achieved with 3 cases. There were no deaths or severe complications related to FMT. In 2 subjects, there was one-day acute enterocolitis, which subsequently resolved spontaneously. Three individuals complained of long-term changes in defecation habits with several periods of alternating constipation and diarrhea overnight.

### **Fulminant *Clostridium Difficile* Colitis**

Fulminant *Clostridium difficile* colitis (FCDC) or toxic megacolon resulting from the conservative treatment failure is a life-threatening condition. It occurs in 1-4% of patients with CDI, however, it may affect up to 10% [26,27]. Predictive clinical and laboratory features for the development of fulminant colitis in patients with CDI in recent studies have been put forth: high age (>70 years), prior CDI, high leukocytosis (>18,000/mm<sup>3</sup>), hemodynamic instability, use of antiperistaltic medication, and the clinical triad of increasing abdominal pain, distention and diarrhea [27].

The mortality rate in patients with FCDC rises steep. However, it seems difficult to set the right time for surgery. The decision to proceed with surgery is challenging because it requires balancing the risk of proceeding too late against the risk of unnecessarily removing the colon that could have recovered with non-surgical measures [17]. Subsidiary parameters of medical therapy failure include respiratory and/or renal insufficiency, age exceeding 60 years, peripheral vascular disease, congestive heart failure, and coagulopathy [28]. Urgent indications for surgery are signs of peritonitis, systemic toxicity not responding to antibiotic therapy, progressive colonic dilation because of potential perforation, toxic megacolon, mucous necrosis, and bleeding. In fact, the decision to perform emergency colectomy remains primarily empirical, but there is an evidence that early surgical intervention is crucial for reducing mortality [29]. It is subtotal colectomy with the end ileostomy that is the procedure of choice for patients requiring surgery for severe colitis or toxic megacolon, but this comes with a high morbidity and mortality rate reaching up to 30-50%

отмечали, если рецидив заболевания не наблюдался в течение 3 месяцев после процедуры.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

ТФМ была выполнена 80 пациентам, из них было 54 (67,5%) женщины, средний возраст пациентов составил 78 (35-94) лет. Среди сопутствующих заболеваний были отмечены сердечно-сосудистые: ишемическая болезнь сердца – у 46 (57,5%) пациентов, артериальная гипертензия – у 53 (66,3%). Сахарный диабет 2 типа имел место у 23 (28,8%). Хронической почечной недостаточностью страдали 17 (21,3) пациентов. У 12 (15,0%) в анамнезе были онкологические заболевания. Двадцать семь (33,8%) пациентов систематически принимали лекарственные препараты, некоторые из них длительно применяли ингибиторы протонной помпы. Десять (12,5%) человек получали терапию опиоидами в течение длительного времени. Среди пациентов зарегистрировано 3 предшествующих эпизода клостридиального колита.

Абсолютному большинству пациентов до ТФМ проводили монотерапию ванкомицином со средней продолжительностью 11,3 дня (медиана – 11,0 дней). Так называемая расширенная схема лечения ванкомицином была назначена 2 (2,5%) пациентам и еще 2 (2,5%) ванкомицин сочетали с метронидазолом. Девять (11,3%) пациентов были исключены из анализа: 6 (7,5%) умерли в результате прогрессирования сопутствующих заболеваний, а их смерть не была связана с КИ и с ТФМ. С 3 (3,8%) мы, к сожалению, потеряли контакт для оценки результата. У первых 6 (7,5%) пациентов с дозой донорского стула 20 г показатель эффективности методики составил 50%.

У оставшихся 65 пациентов с дозой донорского стула 40 г, с помощью ТФМ хронический рецидивирующий КК был успешно излечен в 54 (67,5%) наблюдениях, что соответствовало показателю эффективности 83,1%. В подгруппе, где донорский раствор вводили ректально, рецидив был отмечен у одного из 2 больных. Среди всех пациентов после первого цикла ТФМ рецидив развился у 5 (6,3%) пациентов. В этих случаях ТФМ была повторно выполнена с использованием стула от другого донора, при этом излечение было достигнуто в 3 случаях из 5. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода или тяжелых осложнений, связанных с ТФМ. У 2 (2,5%) пациентов был однодневный острый энтероколит, который впоследствии разрешился самостоятельно. Три (3,8%) человека жаловались на периоды неустойчивого стула в ночное время.

[30]. These poor outcomes are probably the result of delays in surgery and need to be viewed in the light of the high overall mortality rate associated with the fulminant colitis in general, estimated to be up to 80% [31]. Evidence suggests that in appropriately selected patients, colectomy performed before the development of shock requiring vasopressors, respiratory failure, renal failure, multi-organ dysfunction, and mental status changes may reduce mortality of FCDC [28]. Rectum sparing total colectomy with the end ileostomy allows for disease control, patient stabilization, and preserves reconstruction options for the future. Segmental colectomy is not recommended, because it has generally been associated with higher mortality and does not address the pancolonic nature of the disease [32].

## MATERIALS AND METHODS

For this prospective study we evaluated the operative treatment of patients with the FCDC at the Department of Surgery, University Hospital Brno, from January 2008 through December 2014.

The following data were considered: Demographic data, laboratory parameters, examination results using imaging methods, type of operation performed including indications for surgery, type and indication of previous antibiotic therapy, comorbidities, post-operative complications, histopathologic findings, as well as post-operative 30-day and 90-day mortality and morbidity. In order the predictors of morbidity and mortality be defined, our patient set was divided into two groups. The first group consisted of patients with post-operative surgical complications classified as I-III A Clavien-Dindo, while our second group comprised patients with III B-V grades of this classification [33]. To pick out significant risk factors, Fisher's exact test and Mann-Whitney's tests were used. The two-sided P value lower than 0.05 was set significant. The Log-rank test was used to compare the corresponding survival curves.

## RESULTS

Between 2008 and 2014, positive clostridial toxins A or B were found in a total of 1,956 patients hospitalised at the University Hospital Brno. 175 patients were hospitalised in the surgical department and 1,781 in other departments with internal medicine specialization. 37 patients underwent Clostridium colitis surgery during that period what represented 1,89% of all patients with positive clostridial toxins.

All the patients with evident Clostridium difficile

### **Фульминантная форма клостридиального колита**

Фульминантная форма клостридиального колита (ФКК) или токсический мегаколон развивается вследствие неэффективности консервативной терапии и является жизнеугрожающим состоянием. Этот вариант КК развивается, в среднем, у 1-4% пациентов, однако его частота может достигать 10% [26,27]. Клинические и лабораторные предикторы развития фульминантной формы у больных с КИ – пожилой возраст (>70 лет), предшествующая КИ, выраженный лейкоцитоз (>18000/мм<sup>3</sup>), нестабильная гемодинамика, применение препаратов антиперистальтического действия и клиническая триада симптомов – увеличения интенсивности болей в животе, вздутие живота и диарея [27].

Смертность среди больных с фульминантной формой КК значительно выше, чем в целом у пациентов с КИ. Однако, выбор правильного момента для определения показаний к хирургическому вмешательству представляется сложной задачей. Решение оперировать затруднено тем, что это требует правильной оценки баланса между риском появления необратимых изменений и риском напрасного удаления толстой кишки [17]. Дополнительные признаки неэффективности консервативной терапии включают дыхательную и/или почечную недостаточность, возраст >60 лет, заболевания периферических сосудов, застойную сердечную недостаточность и коагулопатию [28]. Срочными показаниями для хирургического вмешательства являются симптомы перитонита, выраженная системная воспалительная реакция, не отвечающая на антибиотикотерапию, прогрессирующее расширение просвета толстой кишки и потенциальная перфорация кишки, токсического мегаколон, некроз слизистой и кровотечение. На самом деле, решение выполнить экстренную колэктомию принимается, прежде всего, эмпирически, однако, имеются данные, что раннее хирургическое вмешательство снижает вероятность летального исхода [29]. Субтотальная колэктомия с концевой илеостомией – метод выбора для пациентов, имеющих показания к операции при тяжелом колите или токсическом мегаколоне, при уровне летальности 30-50% [30]. Высокая вероятность неблагоприятного исхода, вероятно, это результат позднего определения показаний к хирургическому вмешательству и при этом общая летальность, связанная с ФКК достигает 80% [31]. Достоверно известно, что превентивная колэктомия, выполненная до развития шока и необходимости назначения вазопрессоров, возникновения явлений дыхательной, почечной и полиорганной недостаточности и развития нарушений сознания существенно снижает смертность от ФКК [28]. Тотальная колэктомия с концевой илеостомией



infection and colitis confirmed by CT or ultrasound examination or colonoscopy started with conservative treatment with metronidazole; 18 patients combined oral vancomycin with intravenous metronidazole and 3 patients received douches. Two patients after chemotherapy for hematological malignancy received metronidazole and vancomycin combined with meropenem. Four patients received metronidazole only and 2 patients with recurrent Clostridium colitis received vancomycin in monotherapy only. Surgery was indicated in cases of antibiotic treatment failure with clinical deterioration and disease progression.

Between 2008 and 2014 a total of 37 patients underwent surgery for FCDC at the University Hospital Brno; 9 men with the median age of 71 years and 28 women with the median age of 75 years. 33 patients were treated for their first attack of the disease, 3 patients for the second attack and one patient for the third attack of the disease. 11 patients underwent appendectomy before the attack of colitis. The most frequent comorbidities in our study were hypertension (25 patients), coronary artery disease in 17 patients, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 13, followed by the type 2 diabetes mellitus in 11 patients.

Operations performed included 6 (16,2%) total colectomies with end ileostomy, 29 (78,4%) subtotal colectomies with end ileostomy, 1 caecostomy, and 1 axial ileostomy. All the operations were performed in acute setting, primary anastomosis was not performed.

All patients undergoing surgery had the pseudomembranous colitis confirmed by histology. Two cases also included an ischemic factor. Both the patients had clostridial toxin in their stool, which was positive in 35 (94,6%) patients. One female patient with negative toxin had a positive colonoscopy finding of typical pseudomembranes.

As a part of diagnostics, 29 patients had a pre-operative CT with 96,5% specificity for evidenced colitis. A thickened colon wall was affirmed in 1 patient during the first examination, toxic megacolon was disclosed in 2 patients, and the rest had confirmed pan colitis with loose liquid in the abdominal cavity. 21 patients underwent ultrasound exams with 85,7% specificity. 5 patients with stood sigmoidoscopy, and 3 of them had typical pseudomembranes, while two others had colon dilatation with paralysis.

34 (91,9%) patients received antibiotic treatment prior to Clostridium colitis development. 9 (24,3%) patients received chinolon chemotherapeutics, 14 (37,8%) potentiated penicillinis, 10 (27,0%) antibiotics from the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> generation of cephalosporins, and 3 (8,1%) macrolids; 12 patients received two or more antibiotics at the same time or consecutively. The

позволяет остановить развитие болезни, стабилизировать пациента и сохраняет возможность восстановления естественного пассажа по ЖКТ в будущем. Сегментарная колэктомия не рекомендована, потому что приводит к более высокой летальности и не устраняет причину болезни, так как остаются пораженные участки толстой кишки [32].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включали пациентов, которым проводилось хирургическое лечение при ФКК в хирургическом отделении Университетской клиники Брно в период 2008-2014 гг. Оценивали следующие параметры: демографические данные, результаты лабораторных исследований, результаты дополнительных методов исследования, показания и характер предшествующей антибиотикотерапии, характер и выраженность сопутствующих заболеваний, показания для хирургического лечения, характер перенесенной операции, характер, частота и выраженность послеоперационных осложнений, данные морфологического исследования удаленных препаратов, послеоперационная 30- и 90-дневная летальность. В ходе анализа данных пациенты были разделены на две группы. Первая группа состояла из пациентов с послеоперационными хирургическими осложнениями, отнесенными к I-IIIА группам по классификации Clavien-Dindo, в то время как наша вторая группа включала пациентов с осложнениями IIIВ-V [33]. Для выявления достоверных факторов риска применяли точный тест Фишера и тест Манна-Уитни. Двухстороннее значение  $p < 0,05$  было установлено как достоверное. Лонгранговый тест позволил сравнить соответствующие кривые выживания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В период 2008-2014 гг. положительные результаты анализов на клостридиальные токсины А или В были обнаружены в общей сложности у 1956 пациентов, находящихся на стационарном лечении в Университетской клинике г. Брно. Из них 175 (8,9%) находились в хирургическом отделении и 1781 (91,1%) – в различных терапевтических отделениях. Хирургические вмешательства были выполнены 37 (1,9%) пациентов.

Диагностическая программа у всех пациентов с КИ и КК включала компьютерную томографию, ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза или колоноскопию.

Лечение начинали с метронидазола. Восемнадцать

**Table 1. Surgical procedures in patients with fulminant clostridial colitis**

Type of Procedure	Patients
Colectomy with endileostoma	6 (16.2%)
Subtotal colectomy with endileostoma	29 (78.4%)
Caecostomy	1 (2.7%)
Loop ileostomy	1 (2.7%)
Total	37 (100.0%)

**Таблица 1. Характер хирургических вмешательств у пациентов с ФКК**

Характер операции	Количество пациентов
Колэктомия с концевой илеостомией	6 (16,2%)
Субтотальная колэктомия с концевой илеостомией	29 (78,4%)
Цекостомия	1 (2,7%)
Петлевая илеостомия	1 (2,7%)
Всего	37 (100,0%)

most frequent indication for these drugs was urinary infection in 15 cases (40,5%), followed by bronchopneumonia in 10 cases (27,0%), antibiotic coverage or treatment of surgical infections after osteosynthetic, vascular and neurosurgical operations (21,6%), and exacerbation of COPD (8,1%).

Diarrhoea was present in 34 (91,9%) of the patients. The mean CRP value was 149 mg/l (median 139), leukocytes  $32.4 \times 10^9/l$  (median 32), trombocytes  $280.9 \times 10^9/l$  (median 278), procalcitonin 3.5 ug/l (median 1,7), albumin 17.9 g/l (median 18,2), and total proteins 43.9 g/l (median 46.4).

Coagulopathy with INR >1,5 was present in 13 patients (35,1%), one patient even developed disseminated intravascular coagulation. Prior to operation, hemodynamic instability was recognized in 18 patients, 13 of whom had to have circulation support by catecholamines. The quality of consciousness was modified in 9 patients with seven requiring artificial pulmonary ventilation prior to operation to treat septic shock symptoms.

Operations were indicated in 14 patients with sepsis or septic shock symptoms, after which 6 patients progressed to multi-organ failure. Other indications to surgery comprised signs of peritoneal disturbance in 7 cases, 6 more patients displayed toxic megacolon symptoms, and another 7 were operated on due to the colonic affection progression and profuse diarrhoea despite maximal conservative therapy.

The 30-day mortality rate was 35,1% amongst our patients (2x renal failure, 2x cardiac failure, 3x bronchopneumonia, 6x multiple system organ failure and septic shock). Morbidity reached 89% (4x bronchopneumonia, 6x urinary infection, 13x wound

(48,6%) пациентам назначили ванкомицин рег ос с внутривенным введением метронидазола. Двое (5,4%) пациентов, проходивших химиотерапию по поводу гематологических заболеваний, принимали метронидазол и ванкомицин совместно с меропенемом. Четырем (10,8%) пациентам назначили только метронидазол и двум (5,4%) с рецидивирующим кластридиальным колитом – монотерапию ванкомицином. Показанием к операции являлась неэффективное консервативное лечение с клиническим прогрессирующим ухудшением состояния пациентов. Из 37 пациентов было 9 (24,3%) мужчин (средний возраст 71 год) и 28 (75,7%) женщин (средний возраст 75 лет). У 33 (89,2%) пациентов был отмечен первый эпизод КК, у 3 (8,1%) имел место рецидив КК и у 1 (2,7%) – третий эпизода болезни. Одиннадцать (29,7%) пациентов перенесли аппендэктомию до развития КК. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия – 25 (67,6%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – 17 (45,9%) пациентов, ХОБЛ – 13 (35,1%) пациентов и сахарный диабет 2 типа – 11 (29,7%) пациентов.

Характер хирургических вмешательств представлен в таблице 1.

У всех оперированных пациентов диагноз КК был подтвержден гистологически. В 2 (5,4%) наблюдениях также в препарате были выявлены ишемические изменения в стенке кишки.

Кластридиальный токсин в кале был обнаружен у 35 (94,6%) пациентов. У одной пациентки с отрицательным результатом исследование на кластридиальный токсин при колоноскопии обнаружены типичные псевдомембраны.

Предоперационная КТ была выполнена 29 (78,4%) пациентам, которая со специфичностью 96,5% подтвердила диагноз колита. Утолщение стенки толстой кишки отмечено у 1 (2,7%) пациента при первичном обследовании, токсический мегаколон обнаружен у 2 (5,4%) пациентов, в остальных случаях было выявлено тотальное поражение толстой кишки со свободной жидкостью в брюшной полости. Ультразвуковое исследование брюшной полости было выполнено 21 (56,8%) пациенту, специфичность исследования составила 85,7%. Сигмоидоскопию выполнили 5 (13,5%) пациентам и у 3 (8,1%) из них были обнаружены псевдомембраны, в то время как у 2 (5,4%) других имела место дилатация толстой кишки с отсутствием перистальтики.

До развития КК 34 (91,9%) пациента получали антибиотикотерапию, из них 9 (24,3%) получали фторхинолоны, 14 (37,8%) – пенициллины, 10 (27,0%) – цефалоспорины II и III поколения и 3 (8,1%) – макролиды. Два и более антибиотиков одновременно или последовательно принимали

**Table 2. Mortality structure post-op mortality in patients with fulminant clostridial colitis**

Mortality Cause	Patients
Renalfailure	2 (5.4%)
Heartfailure	2 (5.4%)
Bronchopneumonia	3 (8.1%)
Multiple organ dysfunction syndrome& septic shock	6 (16.2%)
Total	13 (35.1%)

**Таблица 2. Причины послеоперационной летальности пациентов, оперированных по поводу ФКК**

Причины летальности	Количество больных
Почечная недостаточность	2 (5,4%)
Сердечная недостаточность	2 (5,4%)
Бронхопневмония	3 (8,1%)
Полиорганная недостаточность и септический шок	6 (16,2%)
Всего	13 (35,1%)

**Table 3. Post-op complications in patients with fulminant clostridial colitis**

Complication	Patients
Bronchopneumonia	4 (10.8%)
Urinaryinfection	6 (16.2%)
Wound infection	13 (35.1%)
Coagulopathywith peritoneal bleeding	3 (8.1%)
Atrial fibrillation with heart failure	4 (10.8%)
Renalfailure	5 (13.5%)
Intestinal bleeding	1 (2,7%)
Delirium	1 (2,7%)

**Таблица 3. Характер осложнений пациентов, оперированных по поводу ФКК**

Характер осложнений	Количество больных
Бронхопневмония	4 (10,8%)
Инфекция мочевыводящих путей	6 (16,2%)
Нагноение ран	13 (35,1%)
Коагулопатия с развитием внутрибрюшного кровотечения	3 (8,1%)
Фибрилляция предсердий с развитием сердечной недостаточности	4 (10,8%)
Почечная недостаточность	5 (13,5%)
Кишечное кровотечение	1 (2,7%)
Делирий	1 (2,7%)

dehiscence, 3x coagulopathy with haemoperitoneum, 4x atrial fibrillation + cardiac insufficiency, 5x renal insufficiency, 1x delirium, 2x intestinal bleeding). 12 patients had two or more complications during the postoperative period.

In order to define predictors of morbidity and mortality, we divided our cohort into two groups. The first group consisted of patients with post-

12 (32,4%) пациентов. Показанием к антибиотикотерапии у них были инфекции мочевыводящих путей в 15 (40,5%) наблюдениях, бронхопневмония – в 10 (27,0%), антибиотикопрофилактика или лечение хирургических инфекций после остеосинтеза, сосудистых и нейрохирургических операций – в 8 (21,6%), а также обострение ХОБЛ – в 3 (8,1%). Диарейный синдром был отмечен у 34 (91,9%) пациентов. В среднем уровень С-реактивного белка составил 149 мг/л (медиана – 139 мг/л), лейкоцитов –  $32,4 \times 10^9$ /л (медиана –  $32 \times 10^9$ /л), тромбоцитов –  $280,9 \times 10^9$ /л (медиана –  $278 \times 10^9$ /л), прокальцитонина – 3,5 мкг/л (медиана 1,7 мкг/л), альбумин – 17,9 г/л (медиана 18,2 г/л) и общий белок – 43,9 г/л (медиана 46,4 г/л).

Коагулопатия имела место у 13 (35,1%) пациентов с уровнем МНО > 1,5. У 1 (2,7%) пациента развился ДВС синдром. Перед операцией нестабильная гемодинамика была зарегистрирована у 18 (48,6%) пациентов, 13 (35,1%) из них нуждались в назначении вазопрессоров. Нарушения сознания развились у 9 (24,3%) пациентов, из них 7 (18,9%) требовали ИВЛ до операции для лечения симптомов септического шока.

Показанием к хирургическому вмешательству в 14 (37,8%) случаях были явления сепсиса или септического шока, причём в последующем состоянии 6 из них усугубилось до развития полиорганной недостаточности. Другие показания к операции включали клиническую картину перитонита в 7 (18,9%) наблюдениях, в 6 (16,2%) – токсический мегаколон и 7 (18,9%) пациентов были прооперированы в связи с прогрессирующей профузной диареей, несмотря на консервативную терапию в максимальных дозах.

30-дневная смертность составила 35,1%. Причины смерти больных представлены в таблице 2.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 33 (89,1%) пациентов. Характер осложнений представлен в таблице 3.

У 12 (36,3%) из 33 пациентов развилось два и более послеоперационных осложнений.

Для определения показателей осложнения и смертности, мы разделили наш контингент на две группы. Первая группа состояла из пациентов с послеоперационными осложнениями типа I-IIIА, согласно классификации Clavien-Dindo, в то время как вторая группа состояла из пациентов с осложнениями IIIВ-V, согласно данной классификации. Статистически значимыми факторами, влияющими на увеличение послеоперационной летальности и высокий уровень послеоперационных осложнений, стали: нарушение сознания перед операцией ( $p=0,008$ ), уровень альбумина крови в день операции  $\leq 20$  г/л ( $p=0,005$ ) и уровень общего белка крови

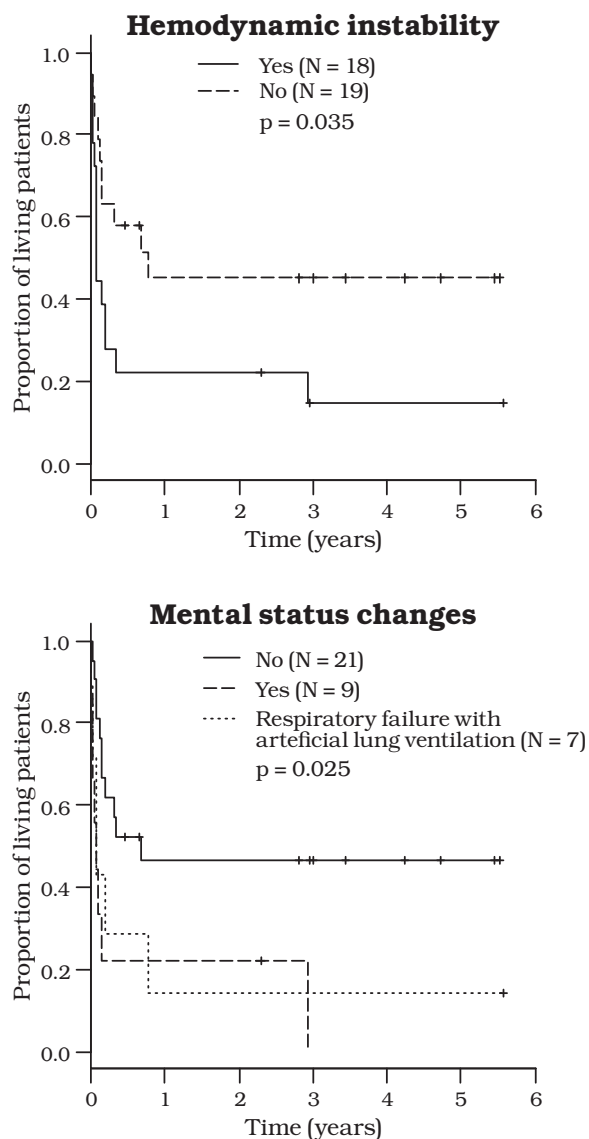


Figure 1. Statistically significant factors negatively affecting overall survival

Рисунок 1. Статистически значимые факторы негативного прогноза по выживаемости при КИ (гемодинамика, состояние сознания)

operative complications of I-IIIa grades according to Clavien-Dindo classification, while the second group consisted of patients with IIIb-V grades according to it. Statistically significant factors affecting increased mortality and serious postoperative complication incidence were then: Mental status changes before surgery (p-value 0,008), the albumin level on the day of surgery  $\leq 20$  g/l (p-value 0,005), and the total serum proteins level on the day of surgery  $\leq 45$  g/l (p-value 0,037) (Table 1).

Similarly, statistically significant factors prevent to decrease overall survival were: Hemodynamic instability before surgery (p-value=0,035), mental status changes or artificial lung ventilation with

в день операции  $\leq 45$  г/л (p=0,037) (Табл. 4).

Так же статистически достоверными факторами, отрицательно влияющими на общую выживаемость стали нестабильная гемодинамика перед операцией (p=0,035), нарушение сознания или ИВЛ с фармакологической седацией перед операцией (p=0,025) (Рис. 1), уровень С-реактивного белка в день операции  $>75$  мг/л (p=0,034), уровень альбумина в день операции  $\leq 18,5$  г/л (p=0,007), уровень мочевины крови в день операции  $>10$  ммоль/л (p=0,019) и уровень креатинина сыворотки крови в день операции  $>120$  мкмоль/л (p=0,004) (Рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Рецидивирующая КИ и трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ)

В настоящее время, основная проблема при консервативном лечении КИ – это высокая частота рецидивирования [10]. ТФМ активно внедряется в лечебную практику и, как оказалось, является эффективной альтернативой традиционному консервативному лечению рецидивирующего КИ [20]. КИ – идеальное состояние для лечения с помощью ТФМ, так как это, прежде всего, дисбиоз желудочно-кишечного тракта с повышенной концентрацией *Clostridium difficile*. КИ традиционно лечили антибиотиками. Однако, при этом лечении также происходит неблагоприятное воздействие на микробиоту, а вероятность рецидива составляет не менее 20%, которая увеличивается с каждым последующим эпизодом КИ [7,11]. Напротив, ТФМ корригирует состав микробиоты, разобая патогенетические звенья КИ и восстанавливая нормальную микрофлору пациента, которая поддерживает структурный и функциональный гомеостаз при получении микробиоты от подходящего донора [34].

В первый систематический обзор, опубликованный Gough E. в 2011 г., были включены 317 пациентов с рецидивирующей КИ. Приготовленный раствор на тот момент вводили через клизму, назоинтестинальный зонд, гастроскоп и колоноскоп. Положительный клинический эффект был зарегистрирован у 92% пациентов, причём у 89% – уже после первого введения без серьезных осложнений. Согласно данным этого систематического обзора, 35% пациентам раствор вводили через клизму (эффективность метода составила 95%), 23% пациентам – через назоинтестинальный зонд или гастроскоп (эффективность метода – 76%) и 19% – при помощи колоноскопа (эффективность 89%). Таким образом, была выявлена зависимость эффективности ТФМ от пути введения лечебного раствора, особенностей донора, объема вводимого



ПРЕЗИДЕНТ  
Ассоциации колопроктологов России  
профессор Юрий Анатольевич Шельмен

Общероссийская общественная организация  
"Ассоциация колопроктологов России", созданная 3 октября 1991г.  
по инициативе врачей-колопроктологов РФ, является уникальной  
в своей сфере и одной из старейших общественных медицинских  
ассоциаций. На данный момент в Ассоциации состоит более 800  
колопроктологов, практически из всех субъектов РФ

### ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОРГАНИЗАЦИИ

- совершенствование и улучшение лечебно-диагностической помощи больным с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности;
- профессиональная подготовка, специализация, сертификация и усовершенствование врачей колопроктологов и повышение их профессионального, научного и интеллектуального уровня;
- защита профессиональных и личных интересов врачей-колопроктологов в государственных, общественных и иных организациях в РФ и за рубежом;
- разработка и внедрение новых организационных и лечебно-диагностических технологий и более рациональных форм организации помощи колопроктологическим больным в практику работы региональных колопроктологических центров, отделений и кабинетов;
- издание научно-практического медицинского журнала "Колопроктология", входящего в перечень рецензируемых журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки РФ;
- международное сотрудничество с организациями и объединениями колопроктологов и врачей смежных специальностей, участие в организации и работе различных зарубежных конференций;
- организация и проведение Всероссийских Съездов колопроктологов, а также общероссийских межрегиональных и региональных конференций, симпозиумов и семинаров по актуальным проблемам колопроктологии.

<http://akr-online.ru>

Членами Ассоциации могут быть граждане РФ и иностранные граждане, имеющие высшее медицинское образование, прошедшие специализацию по колопроктологии, работающие в области колопроктологии не менее 3-х лет, признающие Устав организации и участвующие в ее деятельности

### ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

- более низкие регистрационные взносы на участие в Общероссийских научно-практических мероприятиях;
- бесплатная подписка и рассылка журнала "Колопроктология" (для не имеющих задолженности по уплате членских взносов);
- преимущества при зачислении на цикл повышения квалификации;
- информационная поддержка и юридически-правовая защита членов Ассоциации;
- членам Ассоциации выдается сертификат установленного Правлением образца

### ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОГОВ НА БАЗЕ ГНЦК

#### Профессиональная переподготовка

- Колопроктология
- Эндоскопия

#### Повышение квалификации

- Колопроктология
- Эндоскопия
- Колоноскопия. Теория и практика выполнения
- Обеспечение анестезиологического пособия колопроктологическим больным
- Лапароскопические технологии в колопроктологии
- Функциональные методы диагностики и лечения болезней толстой кишки
- УЗ-методы диагностики в колопроктологии
- Гастроэнтерология

Заявки на обучение принимаются по адресу:

123423 г.Москва, ул.Саляма Адиля, д.2,  
3 этаж, каб.№90 А, руководитель  
учебно-методического отделения  
Шадина Наталья Евгеньевна

тел.: +7(499)642-54-41, +7(499)199-97-23  
e-mail: natalya.shadina@mail.ru, info@gnck.ru



### АДРЕС АССОЦИАЦИИ

123423, г.Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2

Тел.: 8(499)199-97-23  
Факс: 8(499)199-04-09 (для Артамоновой П.Ю.)  
E-mail: polinav@mail.ru

### Реквизиты для уплаты членских взносов:

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



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
 Для оплаты вступительного взноса в Ассоциацию колопроктологов России  
 и оплату годовых членских взносов Вы можете воспользоваться прилагаемыми квитанциями

КВИТАНЦИЯ НА ОПЛАТУ ГОДОВОГО ЧЛЕНСКОГО ВЗНОСА

КВИТАНЦИЯ НА ОПЛАТУ ВСТУПИТЕЛЬНОГО ВЗНОСА\*  
 (\* – Вступительный взнос оплачивается вместе с годовым)

<b>Извещение</b>	<i>Форма № ПД-4</i>
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»
	(наименование получателя платежа)
	7734036405 4070381030035000028
	(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)
	Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810145250000411
	<b>ГОДОВОЙ ЧЛЕНСКИЙ ВЗНОС</b>
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)
Ф.И.О. плательщика: _____	
Адрес плательщика: _____	
Сумма платежа: 1000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 201__ г.	
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
<b>Подпись плательщика</b>	

<b>Квитанция</b> <b>Кассир</b>	<i>Форма № ПД-4</i>
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»
	(наименование получателя платежа)
	7734036405 4070381030035000028
	(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)
	Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810145250000411
	<b>ГОДОВОЙ ЧЛЕНСКИЙ ВЗНОС</b>
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)
Ф.И.О. плательщика: _____	
Адрес плательщика: _____	
Сумма платежа: 1000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 201__ г.	
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
<b>Подпись плательщика</b>	

✂ - линия отреза

<b>Извещение</b>	<i>Форма № ПД-4</i>
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»
	(наименование получателя платежа)
	7734036405 4070381030035000028
	(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)
	Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810145250000411
	<b>ВСТУПИТЕЛЬНЫЙ ВЗНОС</b>
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)
Ф.И.О. плательщика: _____	
Адрес плательщика: _____	
Сумма платежа: 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 201__ г.	
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
<b>Подпись плательщика</b>	

<b>Квитанция</b> <b>Кассир</b>	<i>Форма № ПД-4</i>
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»
	(наименование получателя платежа)
	7734036405 4070381030035000028
	(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)
	Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810145250000411
	<b>ВСТУПИТЕЛЬНЫЙ ВЗНОС</b>
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)
Ф.И.О. плательщика: _____	
Адрес плательщика: _____	
Сумма платежа: 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 201__ г.	
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
<b>Подпись плательщика</b>	

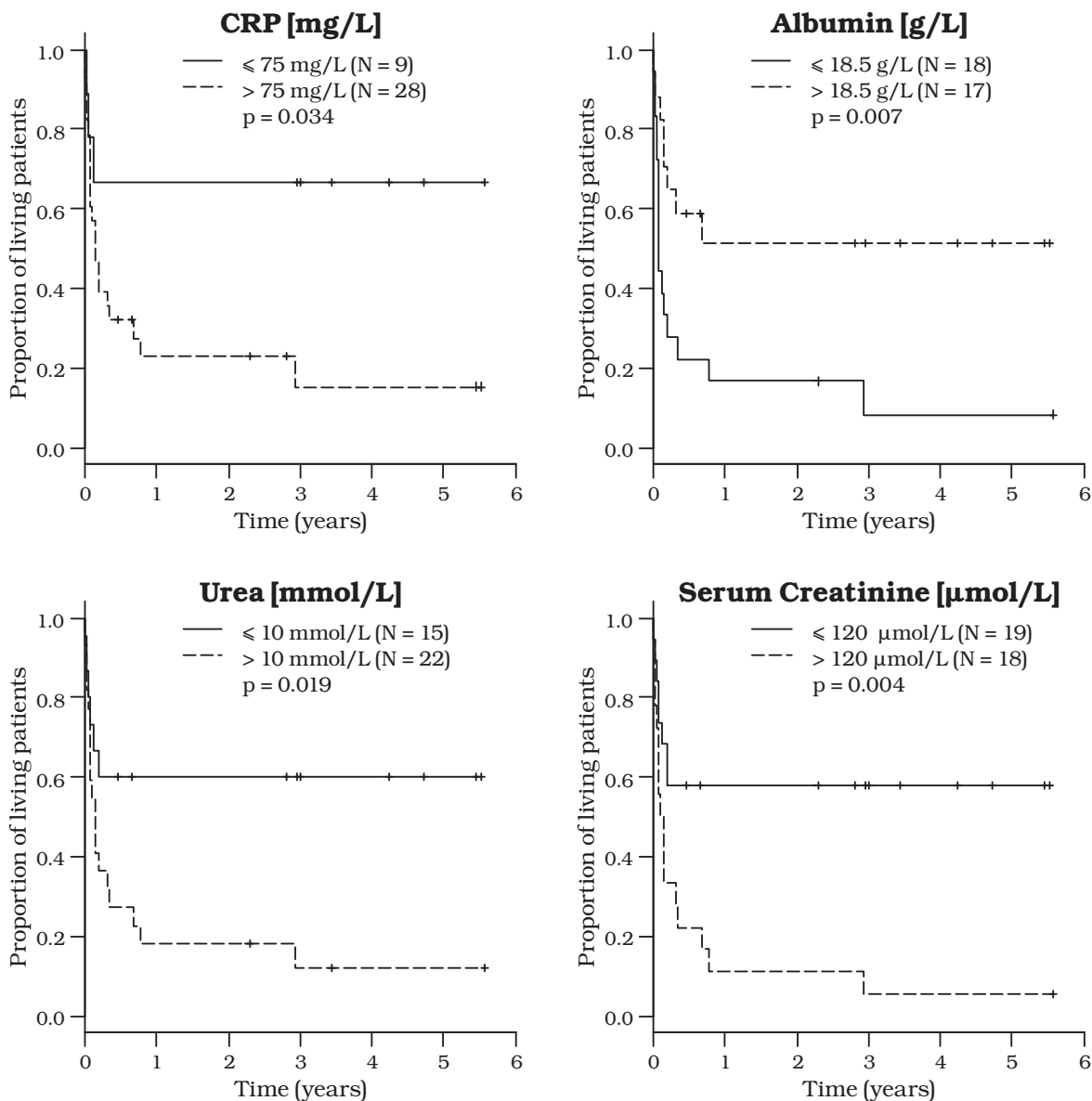


Figure 2. Statistically significant factors negatively affecting overall survival

Рисунок 2. Статистически значимые факторы негативного прогноза по выживаемости при КИ (СРБ, альбумин, мочеви́на и креатинин)

pharmacologic attenuation of consciousness before surgery (p-value=0,025) (Figure 1), the CRP value on the day of surgery >75 mg/l (p-value=0,034), the albumin level on the day of surgery ≤18,5 g/l (p=0,007), the blood urea on the day of surgery >10 mmol/l (p-value=0,019), and the serum creatinine on the day of surgery >120 μmol/l (p-value=0,004) (Figure 2).

## DISCUSSION

### Recurrent CDI and fecal microbiota transplant (FMT)

A current challenge with conservative CDI treatment is

го раствора и особенностей проводимого лечения перед ТФМ [20].

Совсем недавно был опубликован систематический обзор Sammarota G., посвященный данной проблеме [21]. В анализ были включены двадцать публикаций с сериями клинических случаев, 15 историй болезни и 1 рандомизированное контролируемое исследование. Всего для анализа в обзор было включено 467 пациентов с рецидивирующей КИ, которым была проведена ТФМ. Эффективность варьировала в зависимости от способа введения. При введении лечебного раствора через желудочный зонд лечение было эффективным у 81% пациентов, при введении через зонд

Table 4. Factors affecting the increased mortality and incidence of serious postoperative complications

Parameters		Clavien-Dindo category		p-value*
		0-3	4-5	
Mental status changes	No	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0,008
	Yes	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
	Respiratory failure with arteficial lung ventilation	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
Leukocyte count	≤20×10 <sup>9</sup> /L	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,462
	>20×10 <sup>9</sup> /L	14 (50,0%)	14 (50,0%)	
Albumin	≤20 g/L	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0,005
	>20 g/L	12 (85,7%)	2 (14,3%)	
Total serum protein	≤45 g/L	5 (31,3%)	11 (68,8%)	0,037
	>45 g/L	13 (72,2%)	5 (27,8%)	
Serum creatinine	≤104 μmol/L	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,498
	>104 μmol/L	11 (47,8%)	12 (52,2%)	

\* Fisher's exact test

Таблица 4. Факторы, оказывающие влияние на осложнения и летальность

Показатель		Осложнения по Clavien-Dindo		p-value*
		0-III	IV-V	
Нарушения сознания	Нет	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0,008
	Есть	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
	Дыхательная недостаточность, ИВЛ	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
Лейкоциты	≤20×10 <sup>9</sup> /L	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,462
	>20×10 <sup>9</sup> /L	14 (50,0%)	14 (50,0%)	
Альбумин	≤20 g/L	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0,005
	>20 g/L	12 (85,7%)	2 (14,3%)	
Общий белок крови	≤45 g/L	5 (31,3%)	11 (68,8%)	0,037
	>45 g/L	13 (72,2%)	5 (27,8%)	
Креатинин сыворотки	≤104 μmol/L	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,498
	>104 μmol/L	11 (47,8%)	12 (52,2%)	

\* точный критерий Фишера

frequent disease recurrence [10]. FMT intervention is increasing and has proven to be an effective alternative to traditional conservative CDI treatment for recurrent forms of this disease [20]. CDI is an ideal condition for FMT, since it is primarily a gastrointestinal dysbiosis with *Clostridium difficile* overgrowth. CDI has traditionally been treated with antibiotics. However, this therapy results in further microbiota damage and has the recurrence rate no lower than 20%, which increases with each subsequent CDI episode [7, 11]. Furthermore, antibiotics worsen the underlying cause, i.e. the dysbiosis. They do not offset the abnormal microbiome. On the other hand, FMT corrects the imbalanced microbiota that underlies CDI pathogenesis by providing the patient with healthy microbiota that have capable of restoring and maintaining structural and functional homeostasis when derived from a suitable donor [34].

The initial systematic literature review published by Gough in 2011 included 317 patients with the recurrent CDI treated with FMT via enema, nasojejunal-tube by gastroscope, or colonoscopy.

в двенадцатиперстную или тощую кишку – у 86%, при введении через колоноскоп в слепую или восходящую кишку – у 93%, при введении в дистальную часть толстой кишки с помощью клизмы – у 84%. Тяжелых осложнений, связанных с процедурой, отмечено не было [21].

В 2013 г. van Nood E. опубликовал результаты проспективного рандомизированного исследования. По данным этого автора, ТФМ была эффективна у 94% пациентов, которые принимали ванкомицин в течение 5 дней, при одно- или двукратном введении лечебного раствора. В тоже время ТФМ была эффективной только у 31% больных, получавших ванкомицин в течение 14 дней и у 23% пациентов, получавших ванкомицин в течение 14 дней, и которым выполнялись санации толстой кишки [35].

В 2014 г. была разработана новая форма введения лечебного раствора при ТФМ [36]. При этом лечебный раствор применялся в виде замороженных капсул, приготовленные из материала, полученного от разных доноров. В исследование были включены 20 пациентов с рецидивирующей КИ.



Clinical resolution occurred in 92% of patients (89% after a single treatment) without serious adverse effects. In critiqued studies, 35% of patients received FMT via enema with the response rate of 95%, 23% patients received FMT via naso-jejunal tube by gastroscope, with the response rate of 76%; and 19% via colonoscopy, with the response rate of 89%. The efficacy varied by the route of instillation, relationship to stool donor, volume of FMT given, and the treatment before infusion [20].

Cammarota et al. recently published their systematic review [21]. Twenty full-text case series, 15 case reports, and 1 randomized controlled study were included in the final analysis. Among the total of 536 patients with recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea treated with FMT, 467 (87%) experienced its resolution. Resolution rates varied according to the infusion site: 81% in the stomach, 86% in the duodenum/jejunum, 93% in the caecum/ascending colon, and 84% in the distal colon. No severe adverse events were reported with this procedure [21].

In 2013, Van Nood published FMT randomized trial results with symptoms resolution in 94% of patients who had been receiving vancomycin for 5 days followed by either 1 or 2 FMT applications vs 31% in patients who had been receiving vancomycin only for 14 days and 23% for those receiving vancomycin for 14 days accompanied with bowel lavage [35].

In 2014, a new form of FMT application was detailed by Youngster et al. [36]. In this study, frozen FMT capsules prepared from prescreened unrelated donors were utilized in 20 patients with the recurrent CDI. 14 (70%) patients displayed diarrhea resolution after the first treatment, and additional 4 patients responded after the second treatment giving the overall clinical resolution rate of 90% [36].

In our hospital, FMT application via naso-jejunal tube is currently preferred at the Department of Infectious Diseases. Rectal application route is not so well accepted by patients at the average age of 78 years. Majority of patients with the recurrent form of *Clostridial colitis* treated at our department suffer from an advanced degree of protein-energy malnutrition. It relates to the significant reduction of self-care and often with presence of faecal incontinence. In these individuals, the preparation of the bowel prior to application of FMT with laxatives is very difficult. In our study, 78 (97,5%) patients from all 80 patients had FMT applied via naso-jejunal tube and 2 (2,5%) patients as rectal enema. Similarly to van Nood [35], most of our patients were treated with oral vancomycin before FMT. Twenty grams of donor stool were used for the first six patients with the success rate of 50%. Among the remaining 65 patients who

У 14 (70%) было отмечено излечение после первого введения действующего агента и еще 4 пациента были излечены после второго введения. Общий клинический эффект составил 90% [36].

В инфекционном отделении нашей больницы на данный момент наиболее предпочтительным методом является проведение ТФМ через назоеюнальный зонд. Ректальный путь введения затруднен у пациентов со средним возрастом 78 лет. Большинство пациентов с рецидивирующей формой КК, лечившихся в нашем отделении, имели среднюю степень белково-энергетической недостаточности. Это обусловлено сокращением возможности пациентов по самостоятельному уходу за собой и с наличием инконтиненции. Подготовка кишки легкими слабительными до проведения ТФМ у таких пациентов серьезно затруднена. В нашем исследовании у 78 (97,5%) пациентов ТФМ вводилась через назоеюнальный зонд и только 2 (2,5%) – в виде ректальной клизмы. Так же, как и в исследованиях van Nood E. [35], большинство наших пациентов получали ванкомицин перед ТФМ. Первым шести пациентам было введено 20 грамм донорского кала с показателем эффективности 50%. Среди оставшихся 65 пациентов, которым были введены 40 грамм донорского кала, ТФМ позволило излечить хронический рецидивирующий КК в 54 (83,1%) случаях. В группе пациентов, которым лечебный раствор вводили через клизму, данный показатель составил 50%. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода, либо случаев тяжелых осложнений, связанных с ТФМ.

Рекомендации для диагностики и лечения КИ в Чешской Республике были изданы в 2014 [37]. Мировое общество неотложной хирургии выпустило рекомендации для лечения КИ среди хирургических пациентов в 2015 [19]. В обоих документах ТФМ рекомендована как часть лечения рецидивирующей формы КИ [19,37].

### **Хирургическое лечение фульминантного КК**

Целью нашего исследования было изучение результатов хирургического лечения фульминантной формы КК в одном учреждении за семилетний период, а также определить факторы риска, приводящие к тяжелым послеоперационным осложнениям, высокой летальности и низким показателям общей выживаемости.

С хирургической точки зрения, точное и своевременное определение показаний к операции – важнейшая и жизненно значимая проблема для пациентов с ФКК, так как литературные данные свидетельствуют о сопоставимых показателях смертности при затягивании хирургического вмешательства и смертностью вообще без операции

were administered 40 g donor stool, FMT resolved the chronic recurrent courses of CDC in 54 cases what corresponded to 83,1% of the success rate. In the subgroup treated with rectal enema, the success rate of 50% was achieved. There were no deaths or severe complications related to FMT.

Guidelines for the diagnosis and treatment of CDI in the Czech Republic were published in 2014 [37]. The World Society of Emergency Surgery issued guidelines for management of CDI in surgical patients in 2015 [19]. Both of them have recommended FMT as apart of the treatment for the recurrent form of CDI [19,37].

### **Surgical treatment of fulminant Clostridium difficile colitis**

The aim of our study was to evaluate results of surgical treatment in patients with FCDC in one institution over the 7-year period and to reveal risk factors leading to serious postoperative morbidity, increased mortality, and low overall survival.

From the surgical point of view, timing is the crucial issue for FCDC patients in relation to their survival, because there is an evidence that the mortality following late surgery compares to the mortality without surgery [29,38,39]. For this reason, many authors has been striving to determine the risk factors for FCDC development [27], the parameters predicting medical therapy failure [28], and the risk factors increasing surgical treatment mortality [29,39,40]. The predictive clinical and laboratory factors causing fulminant colitis development among CDI patients have been recorded in a recent study published by Girotra. They include: old age (>70 years), preceding CDI, profound leukocytosis (>18.000/mm<sup>3</sup>), hemodynamic instability, use of antiperistaltic medications, and the clinical triad of increasing abdominal pain, distention and diarrhea [27]. Kaiser has already presented the parameters predicting the medical therapy failure: respiratory and/or renal insufficiency, age greater than 60 years, peripheral vascular disease, congestive heart failure, and coagulopathy [28].

The most frequent current operation for fulminant colitis is a colectomy with end ileostomy. According to published data, 1-3.8% of patients with CDI undergo this operation [41-43]. Most published results indicate the mortality for this operation to range between 30-50% [30].

Some authors have been attempting to determine precise factors that could predict higher mortality after colectomy for Clostridium colitis [29]. Lamontage compared patients hospitalised at the ICU after colectomy for Clostridium colitis with the patients hospitalised at the ICU for other conditions. He recorded the following factors influencing

[29,38,39]. В связи с этим многие авторы стремились определить достоверные факторы риска перехода КК в фульминантную форму [27], предикторы неэффективности консервативной терапии при этом [28] и факторы негативного прогноза послеоперационной летальности [29,39,40]. В современном исследовании, опубликованном Girotra M., были сформулированы основные прогностические клинические и лабораторные факторы риска развития молниеносного колита среди пациентов с КИ. Среди них были: пожилой возраст (>70 лет), эпизод КИ в анамнезе, выраженный лейкоцитоз (>18000/мм<sup>3</sup>), нестабильная гемодинамика, применение препаратов с антиперистальтическим действием и клиническая триада в виде усиления боли в животе, вздутия и диареи [27]. Ранее Kaiser A.M. выявил, предикторы неэффективности консервативной терапии: дыхательная и/или почечная недостаточность, возраст >60 лет, заболевания периферических сосудов, застойная сердечная недостаточность и коагулопатия [28]. Наиболее распространённая операция при фульминантной форме КК – это колэктомия с концевой илеостомией. Согласно опубликованным данным, эта операция выполняется 1,0-3,8% пациентов с КИ [41-43]. Большинство литературных источников указывают на смертность при данной операции на уровне 30-50% [30].

Некоторые авторы пытались определить достоверные предикторы летального исхода после колэктомии при КК [29]. Lamontagne F. сравнил пациентов, находящихся в ПИТ после операции по поводу КК и пациентами в ПИТ с другими заболеваниями. Он выделил следующие факторы, достоверно влияющие на увеличение 30-дневной летальности: уровень лейкоцитов >50×10<sup>9</sup>/л, уровень лактата в крови >5 ммоль/л, возраст >75 лет и шок с нестабильной гемодинамикой и необходимостью коррекции вазопрессорами [29].

Salhaimer E. с соавторами обработал истории болезни 4796 стационарных больных КК. В 199 (4,1%) наблюдениях при фульминантной форме летальность составила 34,7%. Среди независимых предикторов летальности были возраст ≥70 лет, выраженный лейкоцитоз или лейкопения (уровень лейкоцитов ≥35 000×10<sup>9</sup>/л или <4000×10<sup>9</sup>/л), лейкомоидная реакция (нейтрофилы ≥10%), сердечно-легочная недостаточность (ИВЛ и/или применение вазопрессоров). Показатели выживаемости были выше среди пациентов, которые находились на лечении в хирургических отделениях по сравнению с терапевтическими [40].

Систематический обзор и метаанализ результатов после экстренной хирургии CDC были опубликованы Bangu A. и соавторами [39]. В обзор было вклю-

increased 30-day mortality: Leukocytosis  $>50$ , lactate  $>5$ , age  $>75$ , and shock with circulatory instability with the necessity a support with catecholamines [29]. Salhaimer et al. reviewed the records of 4796 inpatients diagnosed with CDC. In 199 with FCDC (4.1%), the in-hospital mortality rate was 34,7%. Independent predictors of mortality included age 70 years or older, severe leukocytosis or leukopenia (white blood cell count  $\geq 35000 \times 10^9/L$  or  $<4000 \times 10^9/L$ ) or bandemia (neutrophil bands  $\geq 10\%$ ) and cardiorespiratory failure (artificial ventilation or vasopressors). Survival rates were higher among patients who were cared for at surgical units compared to the non-surgical ones [40]. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency CDC surgery were published by Banghu et al. [39]. Thirty-one studies were included that represented data from 1433 patients having undergone emergency CDC surgery. He concluded that the strongest predictors for postoperative death were those related to the preoperative physiological status: a need for intubation prior to surgery, acute renal failure, multiple organ failure and shock that required vasopressors [39].

In our study, 37 patients underwent surgery for FCDC during the 7-year period that represented 1.89% of all 1956 patients with positive *Clostridium difficile* toxin in our hospital during this period. Their 30-day mortality reached 35,1%. Statistically significant factors affecting the increased mortality and incidence of serious postoperative complications were: mental status changes before surgery (p-value 0,008), the albumin level on the day of surgery  $\leq 20$  g/l (p-value=0,005), and the total serum proteins level on the day of surgery  $\leq 45$  g/l (p-value=0,037). Average white blood cell count in the group of patients with severe postoperative complications and deaths (Clavien-Dindo classification grades IIIB-V) was  $42000 \times 10^9/L$  and in the group with minor complications (Clavien-Dindo classification grades I-IIIА)  $23000 \times 10^9/L$ . This difference reached statistical significance (p-value=0,013).

Statistically significant factors negatively affecting the overall long-term survival were: hemodynamic instability before surgery (p-value=0,035), mental status changes or artificial lung ventilation with pharmacological attenuation of consciousness before surgery (p-value=0,025), the CRP value on the day of surgery  $>75$  mg/l (p-value=0,034), the albumin level on the day of surgery  $\leq 18,5$  g/l (p=0,007), the blood urea on the day of surgery  $>10$  mmol/l (p-value=0,019) and the serum creatinine on the day of surgery  $>120$   $\mu\text{mol/l}$  (p-value=0,004).

The general recommendation published by Kaiser is that colectomy should take place before development

чено 31 исследование с данными о 1433 пациентах, перенесших экстренную операцию по поводу КК. Авторы пришли к заключению, что самые важные показатели для послеоперационной смертности были связаны с дооперационным состоянием пациентов: необходимость установки зонда перед операцией, острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность и шок, назначение вазопрессоров [39].

В нашем исследовании за 7-летний период операция по поводу ФКК была выполнена 37 пациентам, что составило 1,89% среди 1956 пациентов с выявленным клостридиальным токсином в нашей больнице за тот же период. 30-дневная смертность в данной группе достигла 35,1%. Статистически значимыми факторами, повышающими смертность и частоту тяжелых послеоперационных осложнений, были: нарушения сознания перед операцией (p=0,008), уровень альбумина в день операции  $\leq 20$  г/л (p=0,005) и уровень общего белка крови в день операции  $\leq 45$  г/л (p=0,037). Уровень лейкоцитов в группе пациентов с тяжелыми послеоперационными осложнениями и смертельными случаями (шкала Clavien-Dindo IIIB-V), в среднем, составил  $42000 \times 10^9/л$  и в группе с незначительными осложнениями (по шкале Clavien-Dindo I-IIIА) –  $23000 \times 10^9/л$  (p=0,013).

Достоверные факторы негативного прогноза общей отдаленной выживаемости были: нестабильная гемодинамика перед операцией (p=0,035), нарушение сознания или нахождение пациента на ИВЛ с фармакологической седацией до операции (p=0,025), уровень С-реактивного белка в день операции  $>75$  мг/л (p=0,034), уровень альбумина в день операции  $\leq 18,5$  г/л (p=0,007), уровень мочевины крови в день операции  $>10$  ммоль/л (p=0,019) и креатинин сыворотки крови в день операции  $>120$  мкмоль/л (p=0,004).

Основной вывод, к которому пришёл Kaiser А.М., состоит в том, что для снижения летальности при ФКК, колэктомия должна быть произведена до развития шока, требующего применения вазопрессоров, развития дыхательной недостаточности, почечной недостаточности, полиорганной дисфункции и нарушений сознания [28].

Некоторые литературные источники отмечают определенную корреляцию между продолжительностью консервативного лечения до операции и продолжительностью госпитализации с последующей смертностью после колэктомии. В исследовании Lamontage F. у пациентов с длительностью лечения  $<6$  дней до операции смертность была достоверно ниже [29]. Halabi W.J. и соавторы доказали, что у пациентов, перенесших колэктомию в течение первых 2 дней после госпитализации, была самая

of the shock requiring vasopressors, respiratory failure, renal failure, multi-organ dysfunction, and mental status changes to reduce the mortality of FCDC [28].

Some reports note certain correlation between the length of conservative treatment prior to surgical procedure and the length of hospitalization to the subsequent mortality of colectomy. In the Lamont age study, patients with fewer than 6 days of medical therapy prior to surgery had lower mortality rate [29]. Halabi et al. substantiated, that patients who underwent colectomy within the first 2 days of hospitalization had the lowest mortality when compared with colectomy surgery on the hospital days 3-8 (a higher mortality) as well as after the hospital day 8 (the highest mortality) [44]. Although the timing of surgery remains unclear, Ferrada et al. affirmed that the surgical treatment was indicated in most cases between the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> day after CDI diagnosis among patients who had been getting worse or had not been clinically improving [45].

In our study, an operation was in most cases carried out on the 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> day after the first surgical referral and six days after the first symptoms of CDI in the mean.

The current operation of choice among patients with FCDC or toxic megacolon is a total colectomy with the end ileostomy. There are references confirming better results with this kind of operation than with segmental resections in the literature. The work published by Koss recorded 11% mortality after colectomy for FCDC, whilst 100% of patients who underwent only segmental resection died [46]. These results were confirmed by Ali on a large group of patients [47].

Our patients underwent 6 total colectomies and 29 subtotal colectomies with the end ileostomy and no segmental resections were done. The axial ileostomy was initiated in 1 case of a female patient who had undergone numerous abdominal operations. It was not possible to release and remove the colon due to many adhesions in her. The caecostomy was made in 1 female patient with hard to-be seen macroscopic affection of the colon and mucosa. Both patients then continued with intravenous application of vancomycin and metronidazole. Both, however, had the recurrence of Clostridium enterocolitis after the treatment. The patient after ileostomy died 40 days after the first operation. The patient with the caecostomy had a history of 2 recurring Clostridium enterocolitides and died from urosepsis 3 months after the initial operation. Continuity of the digestive system was restored in 6 patients that survived out of 12 (32,4%). The average duration of ileostomy was 10.2 months (range, 4-24 months).

низкая смертность при сравнении с колэктомией спустя 3-8 дней в стационаре, а также после 8 дня в стационаре были получены наиболее высокие показатели летальности [44]. Хотя оптимальное время операции до сих не ясно, Ferrada P. и соавторы установили, что хирургическое лечение показано в большинстве случаев между 3 и 5 днями после установления диагноза КИ среди пациентов, состояние которых ухудшалось или же клинически не улучшалось [45].

В нашем исследовании операция была в большинстве случаев выполнена на 2 или 3 день после первичного осмотра хирурга и, в среднем, спустя 6 дней после первых симптомов заболевания.

Операция выбора среди пациентов с ФКК или токсическим мегаколоном является тотальная колэктомия с концевой илеостомией. В литературе имеются данные, подтверждающие, что лучшие результаты достижимы при этом виде вмешательства по сравнению с сегментарными резекциями. В работе Koss K. была зафиксирована 11% смертность после колэктомии при ФКК, в то время как все 100% пациентов, перенесших сегментарную резекцию, умерли после операции [46]. Эти результаты были подтверждены Ali S.O. на большей группе пациентов [47].

Наши пациенты перенесли 6 тотальных колэктомий и 29 субтотальных колэктомий с концевой илеостомией. Ни одной сегментарной резекции выполнено не было. Проксимальная илеостомия была проведена в 1 случае у пациентки, которая перенесла многочисленные операции на брюшной полости и у неё не было возможности мобилизовать и удалить толстую кишку из-за выраженного спаечного процесса. Цекостома была выполнена 1 пациентке с трудно различимым макроскопическим поражением слизистой оболочки толстой кишки. Обе пациентки продолжали получать ванкомицин и метронидазол. У обеих, однако, был рецидив клостридиального энтероколита после лечения. Пациентка после илеостомии скончалась спустя 40 дней после первой операции. Пациентка с цекостомой перенесла 2 рецидива клостридиального энтероколита и скончалась от уросепсиса спустя 3 месяца после первой операции. Естественный пассаж по ЖКТ был восстановлен у 6 (32,4%) из 12 выживших пациентов. Средняя продолжительность жизни с илеостомой составила 10,2 (4-24) месяцев.

Neal M.D. предложил альтернативное решение, при котором толстая кишка не удаляется, накладывается проксимальная илеостома лапароскопическим доступом, а в послеоперационном периоде проводится промывание отключённой толстой кишки раствором полиэтиленгликоля или солевого раствора и с последующим введением в толстую

An alternative colon-preserving solution, during which the axial ileostomy is established using laparoscopy with perioperative colonic lavage with the solution of polyethylene glycol or, alternatively, of electrolyte solution followed by vancomycin lavages, was published by Neal. There, the mortality decreased to 19% and the colon was preserved in 93% of the patients [26]. However, the 2015 practice recommendations of the American Society of Colon and Rectal Surgeons consider the evidence available about this surgical approach weak and recommend caution when contemplating its application [48].

## CONCLUSION

*Clostridium difficile* associated colitis is potentially a life-threatening disease. The fulminant form of CDI often requires early surgical intervention, as any delay may result in an increase of both the morbidity and mortality. Colectomy with the end ileostomy is currently the favoured surgical method in patients with the fulminant form. Colectomy should be performed before the shock has developed that requires vasopressors. Early surgical intervention can reduce FCDC mortality resulting from the respiratory failure, renal failure, multi-organ dysfunction, and mental status changes. Recurrence of the disease remains a challenge in any conservative CDI treatment. FMT, however, has been currently proven as very efficient, save and integral part of the recurrent CDI treatment.

## REFERENCES

1. Ananthakrishnan, A.N. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. / A.N.Ananthakrishnan // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – № 8. – p. 17-26.
2. To, K.B. *Clostridium difficile* infection: update on diagnosis, epidemiology, and treatment strategies. / K.B.To, L.M.Napolitano // *Surg. Infect.* – 2014. – № 15. – p. 490-502.
3. Hall, J.F. Outcome of colectomy for *C.difficile* colitis: a plea for early surgical management / J.F.Hall, D.Berger // *Am. J. Surg.* – 2008. – № 196. – p. 384-388.
4. Paredes-Sabja, D. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. / D.Paredes-Sabja, A.Shen, J.A.Sorg // *Trends Microbiol.* – 2014. – № 22. – p. 406-16.
5. Kuehne, S.A. Importance of toxin A, toxin B, and CDT in virulence of an epidemic *Clostridium difficile* strain. / S.A.Kuehne, M.M.Collery, M.L.Kelly et al. //

кишку ванкомицина. При этом уровень летальности снизился до 19%, а толстую кишку удалось сохранить у 93% пациентов [26]. Однако, клинические рекомендации 2015 года Американского общества колоректальных хирургов считают доказательную базу данного хирургического метода недостаточной и рекомендуют быть осторожными в попытках его применения [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КК является жизненно опасным заболеванием. Фульминантная форма КК часто требует раннего хирургического вмешательства, поскольку любая задержка может привести к увеличению риска развития тяжёлых осложнений и летальности. Колэктомия с концевой илеостомией в настоящее время – метод выбора хирургического лечения у больных с фульминантной формой КК. Колэктомия должна быть выполнена прежде, чем разовьется шок, требующий применения вазопрессоров. Раннее хирургическое вмешательство может снизить риск неблагоприятного исхода при ФКК, который достоверно увеличивается при развитии дыхательной недостаточности, почечной недостаточности, полиорганной недостаточности и нарушениях сознания. Рецидив болезни остается проблемой при консервативном лечении КИ. Однако, ТФМ, в настоящее время показывает себя как крайне эффективный, безопасный и неотъемлемый метод лечения этого заболевания.

- J. *Infect. Dis.* – 2014. – № 209 (1). – p. 83-6.
6. Bacci, S. Binary toxin and death after *clostridium difficile* infection. / S.Bacci, K.Mølbak, M.K.Kjeldsen et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – № 17. – p. 976-82.
7. Cohen, S.H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. / S.H.Cohen, D.N.Gerding, S.Johnson et al. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2010. – № 31 (5). – p. 431-455.
8. Freeman, J. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. / J.Freeman, M.P.Bauer, S.D.Baines et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – № 23. – p. 529-49.
9. Nitzan, O. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. / O.Nitzan, M.Elias, B.Chazan et al. // *World J. Gastroenterol. T* – 2013. – № 19. – p. 7577-85.
10. Surawicz, C.M. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. / C.M.Surawicz // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – № 1. – p. 32-8.
11. Huebner, E.S. Treatment of recurrent *Clostridium*

- difficile diarrhea. / E.S.Huebner, C.M.Surawicz // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – № 2. – p. 203-8.
12. Brandt, L.J. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. / L.J.Brandt, O.C.Aroniadis, M.Mellow et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – № 107. – p. 1079-1087.
13. Bauer, M. ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. / M.Bauer, D.Notermans, B.van Benthem et al. // *Lancet.* – 2011. – № 377. – p. 63-73.
14. Debast, S.B. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. / S.B.Debast, M.P.Bauer, E.J.Kuijper // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – № 20 (suppl 2). – p. 1-26.
15. Garey, K.W. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. / K.W.Garey, S.Sethi, Y.Yadav et al. // *J. Hosp. Infect.* – 2008. – № 70 (4). – p. 298-304.
16. Leav, B.A. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). / B.A.Leav, B.Blair, M.Leney et al. // *Vaccine.* – 2010. – № 28 (4). – p. 965-969.
17. Surawicz, C.M. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. / C.M.Surawicz, L.J.Brandt, D.G.Binion et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – № 108. – p. 478-98.
18. O'Horo, J.C. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. / J.C.O'Horo, K.Jindai, B.Kunzer et al. // *Infection.* – 2014. – № 42 (1). – p. 43-59.
19. Sartelli, M. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. / M.Sartelli, M.A.Malangoni, F.M.Abu-Zidan et al. // *World. J. Emerg. Surg.* – 2015 Aug. – № 20. – p. 10:38.
20. Gough, E. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. / E.Gough, H.Shaikh, A.R.Manges // *Clin. Infect. Dis.* – 2011 Nov. – № 53 (10). – p. 994-1002.
21. Cammarota, G. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection. / G.Cammarota, G.Ianiro, A.Gasbarrini // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – № 48 (8). – p. 693-702.
22. Bakken, J.S. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. / J.S.Bakken, T.Borody, L.J.Brandt et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – № 9. – p. 1044-9.
23. Eiseman, B. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. / B.Eiseman, W.Silen, G.S.Bascom et al. // *Surgery.* – 1958. – № 44. – p. 854-9.
24. Zhang, F. Should we standardize the 1,700-year old fecal microbiota transplantation? / F.Zhang, W.Luo, Y.Shi et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – № 107. – p. 1755.
25. Polak, P. First experiences with faecal bacteriotherapy in the treatment of relapsing pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*. / P.Polak, M.Freibergerova, J.Juranková et al. // *Klin. Mikrobiol. Inf. Lek.* – 2011. – № 17 (6). – p. 214-7.
26. Neal, M.D. Diverting loop ileostomy and colonic lavage. An alternative to total abdominal colectomy for treatment of severe complicated *Clostridium difficile* associated disease. / M.D.Neal, J.C.Alverdy, D.E.Hall et al. // *Ann. Surg.* – 2011. – № 254. – p. 423-429.
27. Girotra, M. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. / M.Girotra, V.Kumar, J.M.Khan et al. // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2012. – № 18. – p. 133-9.
28. Kaiser, A.M. CME Committee of the SSAT. *Clostridium Difficile* Infection from a Surgical Perspective. / A.M.Kaiser, R.Hogen, L.Bordeianou et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2015 Jul. – № 19 (7). – p. 1363-77.
29. Lamontagne, F. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *C. Difficile* colitis during an epidemic caused by a hyper virulent strain. / F.Lamontagne, A.C.Labbé, O.Haack et al. // *Ann. Surg.* – 2007. – № 245. – p. 267-272.
30. Dudukgian, H. *C. difficile* colitis—predictors of fatal outcome. / H.Dudukgian, E.Sie, C.Gonzalez-Ruiz et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2010. – № 14. – p. 315-22.
31. Butala, P. Surgical aspects of fulminant *Clostridium difficile* colitis. / P.Butala, C.M.Divino // *Am. J. Surg.* – 2010. – № 200. – p. 131-5.
32. Seltman, A.K. Surgical Management of *Clostridium difficile* Colitis. / A.K.Seltman // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2012. – № 25. – p. 204-209.
33. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. / D.Dindo, N.Demartines, P.A.Clavien // *Ann. Surg.* – 2004. – № 240. – p. 205-213.
34. Borody, T.J. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. / T.J.Borody, S.Paramsothy, G.Agrawal // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2013 Aug. – № 15 (8) – p. 337.
35. van Nood, E. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. / E.van Nood, A.Vrieze, M.Nieuwdorp et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – № 368 (5). – p. 407-415.
36. Youngster, I. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. / I.Youngster, G.H.Russell, C.Pindar et al. // *JAMA.* – 2014. – № 312 (17). – p. 1772-8.

37. Benes, J. Diagnosis and therapy of Clostridium difficile infection: Czech national guidelines. / J.Benes, P.Husa, O.Nyc et al. // Klin. Mikrobiol. Inf. Lek. – 2014. – № 20 (2). – p. 56-66.
38. Wang, M.F. Current role of surgery for the treatment of fulminant Clostridium difficile colitis. / M.F.Wang, Z.Ding, J.Zhao et al. // Chin. Med. J. – 2013. – № 126. – p. 949-56.
39. Bhangu, A. West Midlands Research Collaborative. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for Clostridium difficile colitis. / A.Bhangu, D.Nepogodiev, A.Gupta et al. // Br. J. Surg. – 2012. – № 99. – p. 1501-13.
40. Sailhamer, E.A. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. / E.A.Sailhamer, K.Carson, Y.Chang et al. // Arch Surg. – 2009. – № 144. – p. 433-9.
41. Chan, S. Outcomes following colectomy for Clostridium difficile colitis. / S.Chan, M.Kelly, S.Helme et al. // International Journal of Surgery. – 2009. – № 7. – p. 78-81.
42. Mitáš, L. Surgical treatment of Clostridium colitides. / L.Mitáš, R.Svatoň, T.Skříčka et al. // Acta ChirIugosl. – 2012. – № 59 (2). – p. 63-9.
43. Skříčka, T. Klostridial'nyj kolit – važnajaproblema v chirurgii. / T.Skříčka, B.Hemmelová, L.Mitáš et al. // Koloproktologija. – 2014. – № 50 (4). – p. 17-23.
44. Halabi, W.J. Clostridium difficile colitis in the United States: a decade of trends, outcomes, risk factors for colectomy, and mortality after colectomy. / W.J.Halabi, V.Q.Nguyen, J.C.Carmichael et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2013. – № 217. – p. 802-12.
45. Ferrada, P. Timing and type of surgical treatment of Clostridium difficile-associated disease: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. / P.Ferrada, C.G.Velopulos, S.Sultan et al. // J. Trauma Acute Care Surg. – 2014. – № 76. – p. 1484-93.
46. Koss, K. The outcome of surgery in fulminant Clostridium difficile colitis. / K.Koss, M.A.Clark, D.S.A.Sanders et al. // Colorectal Dis. – 2006. – № 8. – p. 149-54.
47. Ali, S.O. Early surgical intervention for fulminant pseudomembranous colitis. / Ali S.O., Welch J.P., Dring R.J. // Am. Surg. – 2008. – № 74. – p. 20-6.
48. Steele, S.R. Practice parameters for the management of Clostridium difficile infection. / S.R.Steele, J.McCormick, G.B.Melton et al. // Dis. Colon Rectum. – 2015. – № 58. – p. 10-24.

# ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Алиев Ф.Ш., Матвеева А.С., Лопацкая Ж.Н.

БУ ХМАО-ЮГРЫ «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут  
(главный врач – Г.Н.Шестакова)

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность лечения пролапса тазовых органов при использовании сетчатых имплантов.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен ретроспективный анализ лечения 235 пациенток с пролапсом тазовых органов, обследованных и пролеченных в центре колопроктологии Сургутской окружной клинической больницы за период 2013-17 гг. Для оценки результатов лечения использованы данные объективного осмотра (POP-Q), анкетирования, урофлоуметрии, оценки качества жизни (PFDI-20). Оценка результатов лечения проведена при контрольных осмотрах в сроки 2 недели после операции, через 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев. Реконструкция тазового дна осуществлялась при помощи сетчатых имплантов «Пелвикс» (ООО «Линтекс»), «Урослинг-1» (ООО «Линтекс»), «Prolift» (Gynecare).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Число периоперационных осложнений составило 1,7%, рецидивов заболевания в отдаленном периоде – 4,7%. У 91,9% оперированных при оценке качества жизни получен хороший результат.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Лечение пролапса тазовых органов путем установки сетчатых имплантов является эффективным и безопасным методом лечения.

**[Ключевые слова: тазовый пролапс, сетчатый имплант, ректоцеле, цистоцеле]**

## SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PELVIC PROLAPSE

Ilkanich A.Y., Darwin V.V., Aliev F.S., Matveeva A.S., Lopatskaya Zh.N.

Surgut district clinical hospital, Surgut, Russia

**AIM.** To assess efficacy of surgical procedures with use of meshes for pelvic prolapse.

**PATIENTS AND METHODS.** Retrospective study included 235 females aged 59.3±7.5 years which underwent surgery for pelvic prolapse in 2013-2017. Surgical reconstruction of pelvic floor was performed using several types of meshes: Pelvis («Lintex»), Urosling («Lintex»), Prolift («Gynecare»). Results were assessed clinically (POP-Q stage), by questionnaire, uroflowmetry, evaluation of QoL (PFDI-20 scale). Patients underwent control examinations 2 weeks after surgery, 3, 6, 12, 24, 36 months.

**RESULTS.** Post-op complications were obtained in 4 (1.7%) patients and included bladder injury in 2 (0.85%) females and paravesical hematoma in 2 (0.85%). Control examinations after 2 weeks and 1 month were done in 235 (100.0%) patients, after 12 months – in 140 (59.6%), after 24 months – in 98 (41.7%), after 36 – in 58 (24.6%). Recurrence was detected in 11 (4.7%) patients. Eight (3.4%) produced stress urinary incontinence 1 year after surgery. QoL improved significantly from 159.2 to 28.7 points ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION.** Mesh surgery for pelvic prolapse is safe, provides low recurrence and improves QoL significantly.

**[Keywords: pelvic prolapse, mesh implant, rectocele, cystocele]**

**Адрес для переписки: Матвеева Анастасия Сергеевна, БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»,**

**ул. Энергетиков, д. 14, Сургут, 628408; тел.: +7 (922) 652-50-33, e-mail: matveeva086@gmail.com**

Тазовый пролапс и стресс-недержание мочи являются одними из наиболее часто встречающихся заболеваний у женщин средней и старшей возрастных групп. В настоящее время на долю этой патологии приходится не менее 30% в структуре гинекологических заболеваний. Исследования заболеваемости за последние несколько лет демонстрируют, что около 14% женщин нуждаются в хирургической коррекции пролапса тазовых органов [1]. Согласно данным масштабного исследования в популяции Wu J.M. с соавт., 20% женщин к 80 годам переносят операцию по поводу генитального пролапса, причем пик хирургической активности приходится на возраст 71-73 года (4,3 на 1000 женщин) [13].

Интегральная теория развития пролапса тазовых органов Petros P. и Ulmsten U. является наиболее

цитируемой большинством ведущих специалистов [12]. Основана она на тесной взаимосвязи анатомии и функции мягкотканых структур малого таза и равнодействии трех разнонаправленных сил в тазовом дне. Положение мочевого пузыря, влагалища и прямой кишки, располагающихся на тазовом дне, стабилизируется фасциями, связками и мышцами. Несостоятельность соединительнотканых структур тазового дна, таких как связки и фасции, и стенок влагалища ведет к функциональным расстройствам тазовых органов у женщин. Сокращающиеся мышцы натягивают фасции и связки, что обеспечивает нормальную функцию тазовых органов, а также способствует стабилизации их положения [1]. В клинической практике применяется классификация Baden-Walker, которая выделяет 4 стадии опущения тазовых орга-



нов, каждая из которых является «половиной пути» относительно гимена [2].

Заболевание берет свое начало в репродуктивном возрасте и по мере неизбежного прогрессирования процесса развиваются функциональные нарушения смежных органов. Все клинические проявления генитального пролапса в совокупности кардинально снижают качество жизни, доставляют физические страдания пациенткам, делают их частично или полностью нетрудоспособными, вынуждают менять образ жизни, ограничивая физическую и социальную активность. Следует отметить, что больные с выпадением купола влагалища после перенесенной экстирпации/ампутации матки занимают особое место. Частота данного осложнения составляет от 11,6 до 45% [11]. По данным литературы, симптомы стресс-недержания мочи диагностируют у 38,6-70,1% женщин, нарушения дефекации развиваются более чем у 36,5% [1].

В 1997 году Petros P. предложил совершенно новый подход к лечению пролапса свода влагалища – заднюю интравагинальную «слинговую» пластику, обеспечивающую анатомическое восстановление первого уровня вагинальной поддержки (крестцово-маточных связок). Эффективность данной методики с длительностью наблюдения более 9 лет достигает 93,8-96,6%, а частота развития эрозий не превышает 2,27-8,5% [6].

На конгрессе Международного общества удержания мочи, который проходил в 2005 году в Монреале (ICS, 2005), миру были представлены новые технологии оперативного лечения генитального пролапса с помощью эндопротезов. Фигурные сетчатые импланты анатомической формы фиксировались в сухожильных дугах эндопельвикальной фасции и сакро-спинальных связках. Имплантация их осуществлялась влагалищным доступом с помощью троакаров, которые позволяли устанавливать «ножки» протезов в специальных точках фиксации [5,10].

На ранних сроках наблюдения эффективность оперативного лечения тазового пролапса при применении новой методики значительно превосходила таковую при проведении традиционных операций. При этом благоприятнее протекал послеоперационный период: уменьшался болевой синдром, сокращались сроки реабилитации пациенток.

В настоящее время при лечении дефектов тазового дна предложено исходить из уровня дефекта (1 уровень – апикулярный и тракционный пролапс, 2 уровень – цистоцеле и переднее энтероцеле, а также ректоцеле и заднее энтероцеле, 3 уровень – недержание мочи при напряжении). В равной степени в переднем компартменте нужно учитывать локализацию дефекта (центральный, парацерви-

кальный или паравагинальный). Также при любом уровне и локализации необходимо уделять внимание степени выраженности дефекта, жалобам пациентки и функциональным нарушениям. При этом следует учитывать анатомические дефекты без клинических проявлений [3,12].

На сегодняшний день билатеральная крестцово-остистая фиксация, или апикулярный слинг, осуществляемая через влагалищный доступ, является одной из многообещающих технологий [4]. Сетчатые эндопротезы стали ведущим методом лечения генитального пролапса вследствие своей прочности и долговечности, патогенетически обоснованной идеи их установки, минимизации инвазивности и травматичности вмешательства. Однако даже при применении легких синтетических протезов повышается риск развития осложнений, количество которых зависит, в том числе, и от опыта хирурга: развитие эрозий (4-19%), интраоперационных перфораций мочевого пузыря (0,5-3,5%), хронической тазовой боли и пролапса *de novo* [9]. Рецидив заболевания при применении апикулярного слинга не превышает 5,1-15,5% [2].

В профессиональном медицинском сообществе и периодических печатных изданиях активно обсуждаются вопросы безопасности и обоснованности проведения данного типа хирургического лечения. При этом следует помнить, что при проведении традиционных операций по поводу пролапса тазовых органов, остается высокой частота рецидивов и это является серьезной проблемой. Так, передняя кольпоррафия при цистоцеле 3-4 стадии приводит к 30-60% рецидивов [8]. В то же время при изолированном дефекте ректо-вагинальной фасции анатомическая эффективность задней кольпоррафии значительно выше, а частота рецидивов не превышает 5-15% [7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить ближайшие и отдаленные результаты лечения пролапса тазовых органов при использовании сетчатых имплантов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ эффективности лечения 235 пациенток с пролапсом тазовых органов, обследованных и пролеченных в центре колопроктологии Сургутской окружной клинической больницы за период 2013-17 гг. В анализируемой группе женщины с различными видами тазового пролапса. Средний возраст больных составил  $59,3 \pm 7,5$  лет.

Таблица 1. Вид пролапса тазовых органов

Вид пролапса	Количество больных	
	n	%
Ректоцеле	84	35,8
Цистоцеле	94	40,0
Сочетание ректо- и цистоцеле	38	16,2
Энтероцеле	5	2,1
Постгистерэктомический (апикальный) пролапс	14	5,9
Итого	235	100

Таблица 2. Выбор способа хирургического лечения тазового пролапса

Вид пролапса	Сочетание дефектов	Способ операции
Изолированное цистоцеле 3 ст. Рецидив пролапса передней стенки	Без апикального пролапса	Установка переднего сетчатого имплантата с проведением задних ножек через крестцово-остистые связки, передних – через obturatorные отверстия
Изолированное цистоцеле 2-3 ст. Переднее энтероцеле	Умеренный апикальный пролапс	Установка переднего сетчатого имплантата с проведением задних ножек через крестцово-остистые связки, передних – через obturatorные отверстия Передний интравагинальный слинг в сочетании с передней субфасциальной кольпоррафией
Изолированное цистоцеле 3-4 ст. Переднее энтероцеле	Выраженный апикальный пролапс или полное выпадение	Установка переднего сетчатого имплантата + задний интравагинальный слинг + задняя субфасциальная кольпоррафия
Изолированное ректоцеле 2-3 ст.	Без апикального пролапса	Установка заднего сетчатого имплантата с проведением задних ножек через крестцово-остистые связки, передних – через поверхностные мышцы + перинеопластика
Изолированное ректоцеле 2-3 ст. Заднее энтероцеле	Умеренный апикальный пролапс	Задний интравагинальный слинг в сочетании с задней субфасциальной кольпоррафией + перинеопластика
Изолированное ректоцеле 3-4 ст. Заднее энтероцеле	Выраженный апикальный пролапс или полное выпадение	
Опущение передней и задней стенки влагалища	Выраженный апикальный пролапс или полное выпадение	Передний или задний интравагинальный слинг в сочетании с передней или задней субфасциальной кольпоррафией + перинеопластика по показаниям Установка переднего или заднего сетчатого имплантата в сочетании с передней+задней субфасциальной кольпоррафией + перинеопластика по показаниям
Постгистерэктомическое выпадение купола влагалища	Полное выпадение стенок / купола влагалища	Передний или задний интравагинальный слинг в сочетании с передней + задней субфасциальной кольпоррафией + перинеопластика по показаниям Установка тотального сетчатого имплантата в сочетании с передней + задней субфасциальной кольпоррафией + перинеопластика по показаниям

Вид пролапса тазовых органов отражен в таблице (Табл. 1).

Предоперационное обследование осуществлялось в амбулаторных условиях и включало в себя: общеклинические методы, влагалищный осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, лабораторную диагностику, микроскопическое исследование отделяемого мочеполювых органов, скрининг на онкоцитологию, ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ), урофлоуметрию, анкетирование.

Стадия генитального пролапса оценивалась в соот-

ветствии со стандартизированной классификацией пролапса гениталий POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification). II стадия заболевания установлена – у 68 (28,9%) пациенток, III – у 167 (71,1%) обследованных женщин. Степень нарушения дефекации и дизурических нарушений оценена при использовании универсального международного вопросника (Pelvic Floor Disorders Distress Inventory (PFDI-20), урофлоуметрии и ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря.

Длительность заболевания составляла 1-3 года – у 109 (46,4%). В анализируемой группе отмечено

незначительное превалирование женщин, длительность заболевания у которых более 3 лет, а именно: 3-5 лет – 62 (26,4%); более 5 лет – 64 (27,2%) пациентки. В постменопаузе находились 199 (84,7%) женщин, симптомы менопаузы были равными двум годам – у 19 (8%), перименопаузальный период отмечен – у 11 (8,6%) и на период лечения были менструации – у 6 (2,5%) больных. В анамнезе у 30 (12,8%) женщин были 1 роды, у 156 (66,4%) – 2, у 36 (15,3%) – 3 и у 13 (5,5%) отмечено более 3 родов. В связи с доброкачественными заболеваниями матки, такими как миома тела матки, диагностированными у 49 (20,9%), из анамнеза известно, что ампутация выполнялась у 25 (10,6%) больных и экстирпация – у 14 (6%) пациенток. Ранее оперированы по поводу стресс-недержания мочи «слинговым» методом (операция TVT) – 2 (0,9%) пациентки, по поводу генитального пролапса – 17 (7,2%) больных.

При выборе способа хирургического лечения пролапса мы руководствовались его видом (Табл. 2.).

При выполнении хирургического вмешательства использовалась стандартизированная хирургическая техника (Рис. 1,2,3).

Обязательным условием установки сетчатого импланта являлось расположение последнего в субфасциальном пространстве. Это правило обеспечивает проведение оперативного вмешательства в безсосудистой зоне, что минимизирует интраоперационное кровотечение. Благодаря этому приему, обеспечивается профилактика нарушения иннервации слизистой влагалища, что исключает образование атрофических осложнений в отдаленном послеоперационном периоде [2]. Для облегчения выделения анатомических структур проводилась гидропрепаровка 40 мл физиологического раствора. Последующая тупая диссекция осуществлялась в направлении зон фиксации протеза. Точки фиксации сетчатого импланта определялись мануально указательным и средним пальцем. Разрезы на коже выполнялись для проведения трубчатого проводника, через который протягивались ножки эндопротеза. Все эндопротезы проводились через сакро-спинальные связки (не менее 2 см от седалищной ости) билатерально. Проведение других рукавов имплантов осуществлялось в зависимости от типа сетчатого импланта. Рукава импланта для коррекции дефектов переднего компартмента проводились через сакро-спинальные связки и через мембрану обтураторных отверстий (Рис. 2); заднего компартмента – также через сакро-спинальные связки и через мягкие ткани в 1,5-2 см каудальнее задней спайки половых губ билатерально (Рис. 3). Для исключения повреждения мочевого пузыря и прямой кишки выполнялось пальцевое исследо-

вание и, при необходимости, цистоскопия. Немаловажно, что фиксация сетчатого импланта к шейке матки осуществлялась нерассасывающимся шовным материалом тремя узловыми швами, а восстановление целостности стенки влагалища – из рассасывающегося материала однорядным непрерывным швом. Осуществлялась контролируемая тракция за дистальные концы ножек эндопро-

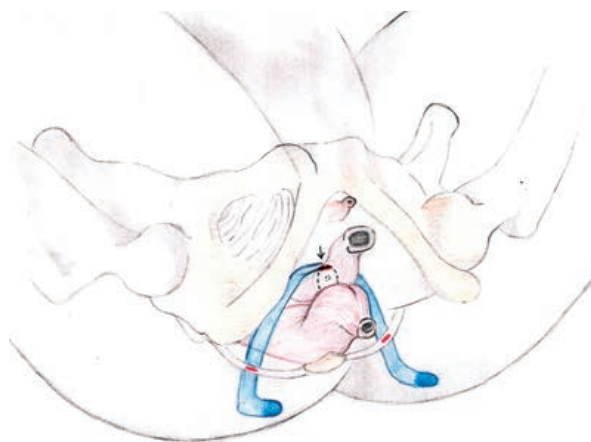


Рисунок 1.

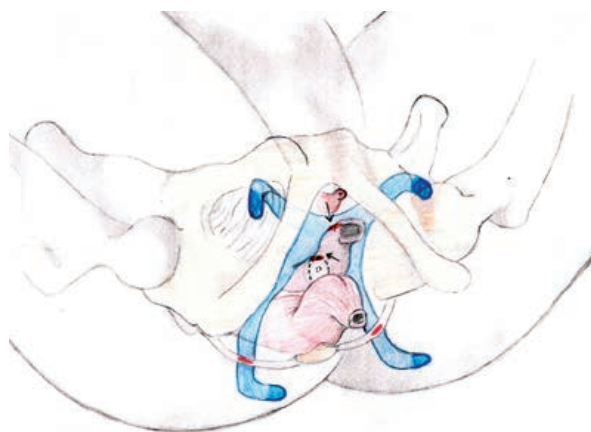


Рисунок 2.

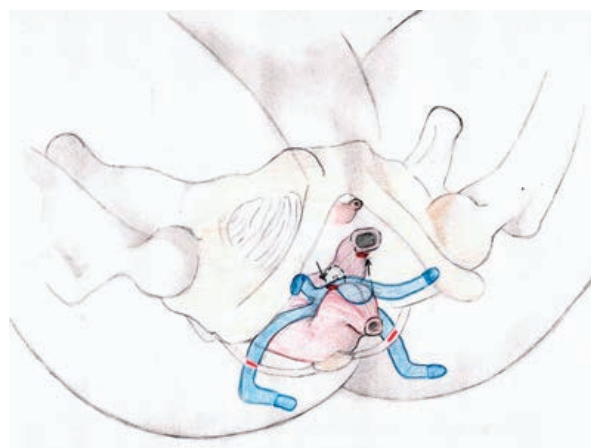


Рисунок 3.

Таблица 3. Показатели урофлоуметрии и УЗИ мочевого пузыря до и после оперативного лечения

Показатель	До операции	После операции
Максимальная скорость мочеиспускания ( $V_{\max}$ ), мл/сек	9,4±3,8	15,3±4,2**
Время мочеиспускания ( $T_{\text{мис}}$ ), сек	27,8±6,5	12,3±4,1*
Объем выделенной мочи ( $V_{\text{общ}}$ ), мл	190,3±41,1	301,6±55,7*
Объем остаточной мочи ( $V_{\text{ост}}$ ), мл	117,7±36,6	24,1±20,5**

Примечание: значения представлены в виде среднего значения величины ± стандартное отклонение, s.d.  $P < 0,05$  – \*;  $P < 0,01$  – \*\* – статистически значимые различия.

теза «до первого сопротивления», ушивание ран на коже, тугая тампонада влагаллица.

Пятидесяти восьми (24,6%) больным выполнена билатеральная крестцово-остистая фиксация с использованием сетчатого импланта «Урослинг-1» (ООО «Линтекс»), при хирургическом лечении 94 (40%) пациенток использовали сетчатый имплант «Пелвикс передний» (ООО «Линтекс»), у 51 (21,7%) для реконструкции тазового дна использовался «Пелвикс задний» (ООО «Линтекс»), «Пелвикс тотальный» (ООО «Линтекс») – у 2 (0,9%), «Proliftanterior» (Gynecare) – у 6 (2,6%), «Proliftposterior» (Gynecare) – у 15 (6,4%), «Prolifttotal» (Gynecare) – у 2 (0,9%) пациенток. В 7 (2,9%) наблюдениях потребовалась установка двух имплантов: «Пелвикс» – переднего и заднего в 3 (1,3%) случаях, «Proliftanterior» и «Proliftposterior» также в 3 (1,3%) случаях, сочетание эндопротезов «Пелвикс передний» и «УроСлинг-1» явилось обоснованным в 1 (0,3%).

В 2017 году операции были дополнены передней или задней кольпоррафией у 20 (8,5%) больных, перинеолевавторопластикой у 8 (3,4%), конусо-видной ампутацией шейки матки по показаниям у 7 (2,97%).

При оказании помощи пациентам с тазовым пролапсом был реализован мультидисциплинарный подход, а именно ведение больных осуществлялось совместно специалистами смежных специальностей: гинекологом, колопроктологом и урологом. Тампон из влагаллица и мочевого катетер (за исключением больных с интраоперационной перфорацией мочевого пузыря) удалялись через сутки после операции. Ежедневные осмотры и перевязки осуществлялись с участием гинеколога. Для оценки отдаленных результатов лечения контрольный осмотр проводился через 2 недели, 3-6-12-24-36 месяцев после выписки из стационара.

Оценка результатов лечения проведена в соответствии с клиническими характеристиками послеоперационного периода.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном обследовании пациентки предъ-

являли сочетанные жалобы на: выпадение органов малого таза – 103 (43,8%), чувство инородного тела во влагаллице – 199 (84,7%). Дискомфорт в промежности испытывали – 175 (74,5%) больных, нарушенную дефекацию – 139 (58,3%) женщин.

Затрудненная дефекация и склонность к запорам была выявлена – у 116 (49,3%) и 127 (54%) обследованных, соответственно. Необходимость ручного пособия для опорожнения отмечена – у 18 (7,6%), чувство неполного опорожнения прямой кишки – у 32 (13,6%) больных, анальная инконтиненция – у 6 (2,6%). Сочетание одновременно двух жалоб отмечено в 113 (81,3%) наблюдениях, трех – в 16 (11,5%) случаях.

Нарушение мочеиспускания выявлено у 86 (36,6%) обследованных. Преобладала гипермобильность мочевого пузыря – у 28 (11,9%) пациенток. Стрессовое недержание мочи отметили 19 (8%) женщин, смешанное – 17 (7,2%). Урофлоуметрия и УЗИ мочевого пузыря проведено 52 (22,1%) пациенткам с нарушением мочеиспускания. Отмечено снижение максимальной скорости потока, объема мочи и увеличение времени потока, объема остаточной мочи. Необходимо отметить, что все пациентки с нарушением мочеиспускания имели цистоцеле.

Периоперационные осложнения отмечены у 4 (1,7%) женщин: у 2 (0,9%) пациенток – ранение мочевого пузыря на этапе диссекции предпузырного пространства, потребовавшее пролонгированной катетеризации мочевого пузыря. У 2 (0,9%) женщин в послеоперационном периоде выявлена паравезикальная гематома. Лечение осложнений не потребовало хирургического вмешательства.

На контрольные осмотры через 2 недели и 1 месяц после операции явились все пациентки. На осмотр через 12 месяцев – 140 (59,6%) пациенток, через 24 месяца – 98 (41,7%) человек. Через 36 месяцев после операции удалось осмотреть лишь 58 (24,6%) пациенток из числа оперированных. Рецидив пролапса после билатеральной крестцово-остистой фиксации выявлен у 11 (4,7%) пациенток без нарушения мочеиспускания и дефекации. У 8 в отдаленном периоде после хирургического лечения выявлено стрессовое недержание мочи.

Сравнение до и послеоперационных показателей

мочеиспускания проведено 52 (22,1%) оперированным женщинам (Табл. 3). Выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение максимальной скорости мочеиспускания ( $V_{max}$ ), времени мочеиспускания ( $T_{mict}$ ), снижение объема остаточной мочи ( $V_{ост}$ ).

Все больные после операции отмечали улучшение соматического состояния и качества жизни в целом.

Анкетирование при помощи опросников PFDI-20 проведено среди 78 (33,2%) женщин в сроке 6-12 месяцев после оперативного лечения. Средний балл качества жизни улучшился с  $159,2 \pm 43,3$  до  $28,7 \pm 29,1$  ( $p < 0,05$ ) после операции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение сетчатых имплантов для хирургического лечения тазового пролапса является относительно безопасным методом лечения. Хирургическое пособие сопровождается небольшим числом осложнений, составляющим 1,7%.

Методика обеспечивает минимальное число наблюдений рецидивов заболевания, которое по нашим данным не превышает 4,7%. При этом, оценка удовлетворенности и качества жизни пациенток в отдаленном периоде показывает в 91,9% случаев хороший результат лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нечипоренко, Н.А. Генитальный пролапс. / Н.А.Нечипоренко, А.Н.Нечипоренко, А.В.Строцкий // Минск : Вышэйшая школа, 2014. – 399 с.
2. Шкарупа, Д.Д. Краткие методические рекомендации по реконструкции тазового дна с применением синтетических материалов. / Д.Д.Шкарупа // С.-П.: Северо-Западный центр пельвиоперинеологии, 2016. – 23 с.
3. Шкарупа, Д.Д. Функциональная анатомия тазового дна: главное – эндопельвикальная фасция. / Д.Д.Шкарупа // Дайджест урологии. – 2016. – № 5 – с. 46-49.
4. Alas, A.N. Apical sling: an approach to posthysterectomy vault prolapse. / A.N.Alas, I.Pereira, N.Chandrasekaran et al. // Int. Urogynecol. J. – 2016. – № 27 (9). – p. 1433-1436.
5. Altman, D. Pelvic organ prolapse repair using Upholdâ Vaginal Support System: a 1-year multicenter study. / D.Altman, T.S.Mikkola, K.M.Bek et al. // Int. Urogynecol. J. – 2016. – 27. – p. 1337-1345.
6. Capobianco, G. Efficacy and 9 years' follow-up of posterior intravaginal slingplasty for genital prolapse. / G.Capobianco, E.Donolo, J.M.Wenger et al. // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – № 40 (1). – p. 219-223.
7. Cara, L. Grimes. Posterior vaginal compartment prolapse and defecatory dysfunction: are they related? / Cara L.Grimes, Emily S.Lukacz // Int. Urogynecol. J. – 2012. – № 23. – p. 537-551.
8. Goldstick, O. Urinary incontinence in physically active women and female athletes / O.Goldstick, N.Constantini // Br. J. Sports Med. – 2014. – № 48 (4). – p. 296-298.
9. Milsom, I. Epidemiology of urinary incontinence and other lower urinary tract symptoms, pelvic organ prolapse and anal incontinence. / I.Milsom, D.Altman, R.Cartwright et al. // Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence [eds., P.Abrams, L.Cardozo, S.Khoury, A.Wein]. – Paris: Health Publication Ltd. – 2013. – p. 15-107.
10. Moore, R. Cystocele repair utilizing anterior wall mesh graft placed via double trans-obturator approach (Perigee system) / R.Moore, J.Miklos // International Continence Society Meeting Abstracts. Montreal. – 2005. – p. 595.
11. Nyssönen, V. Posterior intravaginal slingplasty versus unilateral sacrospinous ligament fixation in treatment of vaginal vault prolapse. / V.Nyssönen, A.Tanvensaari-Matilla, M.Santala // ISRN Obstet. Gynecol. – 2013.
12. Petros, P. E. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations / P.E.Petros, U.Ulmsten // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1990. – v. 153, suppl. – p. 7-31.
13. Wu, J.M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. / J.M.Wu, C.A.Matthews, M.M.Conover et al. // Obstet Gynecol. – 2014. – № 123 (6). – p. 1201-1206.

# КОММЕНТАРИЙ РЕДКОЛЛЕГИИ К СТАТЬЕ «ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ»

Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Алиев Ф.Ш., Матвеева А.С., Лопатская Ж.Н.

В статье представлен опыт лечения пациентов с опущением тазового дна при помощи широких синтетических имплантов. Проанализированы результаты хирургической коррекции у 235 пациентов с нарушениями, относящимися, преимущественно, к урогинекологической сфере. Авторы сообщают об улучшении качества жизни в 91,9% наблюдений с относительно низкими показателями осложнений (1,7%) и рецидивов заболевания (4,7%).

Однако, по данным систематического обзора литературы, посвященной применению сетчатых протезов в хирургии тазового пролапса число послеоперационных осложнений достаточно велико (Shah H.N., 2012). Наиболее частым из них являются эрозии влажной или протрузии сетки в соседние органы, частота которых достигает 33% (Falagas M.E., 2007). Описаны случаи пролежней сеткой мочевого пузыря, потребовавшие цистотомии и резекции стенки мочевого пузыря вместе с фрагментом полипропиленового импланта (Deng D.Y., 2007).

Сообщается также о возникновении энтеро- и коловагинальных свищей после установки тазовых протезов. В отдельных случаях такие осложнения сопровождаются развитием тазовой флегмоны и сепсиса (Hopkins M.P., 2004; Nicolson A., 2009).

Частота локальных воспалительных процессов, вследствие инфицирования импланта в зоне пластики, достигает 8% (Falagas M.E., 2007). В ряде случаев их течение принимает хронический характер и сопровождается интермиттирующими гнойными и/или геморрагическими выделениями из влажной. Есть данные о том, что хронический абсцесс таза или остеомиелит могут проявить себя даже через 5 лет после имплантации (Lee S.Y., 2010). Выраженный фиброз окружающих сетку тканей,

скручивание сетки могут приводить к синдрому хронической тазовой боли, который встречается от 1,9 до 24,4% наблюдений (Jasquetin B., 2010; Lau H.Y., 2011; Vaiyapuri G.R., 2011). По данным мета-анализа 70 исследований, явления диспареунии после трансвагинальной пластики тазового дна достигают 9,1% (Murray S., 2011). Вследствие этих причин в 2011 году Американское управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) рекомендовало ограничить использование сетчатых протезов типа «Prolift» для лечения тазового пролапса.

Авторы статьи у большей части своих пациентов применяли сетчатый имплант «Пельвикс» – отечественный аналог систем нового поколения, в основе которых лежат легкие монофиламентные сетки, имплантация которых, по некоторым данным, сопровождается меньшим числом осложнений (Lukban J., 2008; Mahdy A., 2008; Moore R., 2008). Однако сообщения о применении сеток нового типа в лечении тазового пролапса немногочисленны и разрозненны. Нет сведений о крупных исследованиях с мета-анализом результатов в отдаленные сроки лечения, доказывающих преимущество таких систем.

Учитывая эти обстоятельства, мы считаем, что использование широких сетчатых имплантов в хирургии тазового дна нельзя безоговорочно принять, как безопасный метод лечения. Даже редкие осложнения этого вида пластики могут приводить к угрожающим жизни состояниям и инвалидизации пациенток. Поэтому выполнение подобных оперативных вмешательств следует производить только в специализированных центрах по строгим показаниям у тщательно отобранной категории больных.



Авторизованный сервисный центр

**8-800-100-17-61**

**PENTAX**  
**MEDICAL**



- Гарантийный ремонт, ремонты любой сложности и сервисное обслуживание PENTAX Medical, Olympus, Fujinon, BOWA.
- Бесплатная диагностика от одного дня.
- Полный ремонт оптики Storz.
- Оснащение эндоскопического кабинета под ключ. Прямые контракты с производителями.
- Официальные дилеры **PENTAX MEDICAL** **Boston Scientific** **BOWA** **ERBE** **COMEG** и др.

На правах рекламы

**НАШИМИ КЛИЕНТАМИ ЯВЛЯЮТСЯ:**

Государственный Научный Центр Колопроктологии Москва  
ФГБУ "НМИЦ им. В.А.Алмазова" Санкт-Петербург  
ФГБУ Нмиц онкологии имени Н. Н. Петрова Минздрава России  
ГБУЗ Ленинградский областной онкологический диспансер  
ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1»  
министерства здравоохранения Краснодарского края  
Якутский республиканский онкологический диспансер  
и многие другие...



195221, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,  
ПР. МЕТАЛЛИСТОВ, 96  
ТЕЛ.: 8-800-100-17-61  
ТЕЛ.\ФАКС: +7 (812) 702-77-66  
E-MAIL: OFFICE@ENDOMED.BIZ  
WWW.ENDOMED.BIZ

# ВЕНАРУС®



## ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРОЯ

симптоматическая  
терапия острого  
и хронического  
геморроя

- При остром до 3 таблеток в сутки
- При хроническом 1 таблетка в сутки

**Краткая инструкция по применению к препарату ВЕНАРУС®\***

**Состав:** диосмин 900 мг, гесперидин 100 мг

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой

**Показания к применению:** 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.**

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией либо обратитесь к специалисту



На правах рекламы

Пер. уд. ЛП-003561

**Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза при венозно-лимфатической недостаточности — 1 таблетка в сутки. Рекомендуемая доза при остром геморрое — 3 таблетки в сутки в течение 4 дней, затем по 2 таблетки в сутки в течение последующих 3 дней. Рекомендуемая доза при хроническом геморрое — 1 таблетка в сутки.

**Применение при беременности и кормлении грудью.** До настоящего времени не было сообщений о каких-либо побочных эффектах при применении препарата беременными женщинами. Кормящим женщинам не рекомендуется прием препарата.

[www.venarus.ru](http://www.venarus.ru)

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP



obl pharm



# ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СВИЩЕВОГО ХОДА У БОЛЬНЫХ С ПРЯМОКИШЕЧНЫМИ СВИЩАМИ

Хитарьян А.Г.<sup>1,2</sup>, Алибеков А.З.<sup>1,2</sup>, Ковалев С.А.<sup>1,2</sup>,  
Ромодан Н.А.<sup>2</sup>, Кислов В.А.<sup>1</sup>, Воронова О.В.<sup>1,2</sup>, Усман А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup> НУЗ «ДКБ» на ст. Ростов-Гл. ОАО «РЖД», г. Ростов-на-Дону

В современной хирургии прямокишечных свищей, отмечается тенденция к большему использованию минимально инвазивных, сфинктеросохраняющих методик лечения. Однако немногочисленность имеющихся данных, требует проведения сравнительных исследований, а также более глубокого изучения эволюции патоморфологических изменений свищевого тракта в различные сроки заболевания.

**ЦЕЛЬ.** Изучить эволюцию патоморфологических изменений свищевого тракта у больных с прямокишечными свищами.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Первым этапом проведено исследование гистологического строения свищевого тракта у пациентов с различным сроком формирования прямокишечных свищей. Вторым этапом изучали гистологическую структуру свищевого тракта после лазерной коагуляции *in vitro* у больных с несформированными и длительно существующими сформированными прямокишечными свищами.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Данные гистологических исследований показали статистически значимые различия патоморфологических изменений свищевого тракта в зависимости от сроков заболевания. Применяемые режимы лазерного воздействия при сформированных свищах, по данным гистологических исследований, избирательно воздействовали на стенку свища и были достаточными для деконтаминации всего тракта, при этом, патоморфологические изменения не распространялись за пределы фиброзной капсулы.

**ВЫВОДЫ.** Сроки статистически достоверного формирования фиброзной капсулы, по данным наших исследований, составили более 12 недель. Статистический анализ показал наличие достоверных различий в глубине патоморфологических изменений, вызванных лазерным излучением у больных со сформированными (более 8-12 недель) и несформированными (менее 6 недель) свищами.

**[Ключевые слова: FiLaC, прямокишечные свищи, лазерное воздействие]**

## EVOLUTION OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE FISTULOUS TRACT IN PATIENTS WITH RECTAL FISTULAS

Khitaryan A.G.<sup>1,2</sup>, Alibekov A.Z.<sup>1,2</sup>, Kovalev S.A.<sup>1,2</sup>, Romodan N.A.<sup>1</sup>, Kislov V.A.<sup>1</sup>, Voronova O.V.<sup>1,2</sup>, Ousman A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don;

<sup>2</sup> Road clinical hospital on st. Rostov-Main ОАО «РЖД», Rostov-on-Don, Russia

**AIM.** To assess pathomorphological changes in perianal fistulas to estimate rationale for FiLaC procedure.

**PATIENTS AND METHODS.** Cohort study included 76 patients, 42 (55.3%) females, aged 23-72 (median 42.7) years. Traditional fistulectomy was performed in 37 (48.7%) of them, 39 (51.3%) underwent FiLaC procedure (laser coagulation of fistula track with excision of extrasphincteric part of fistula and preservation of intersphincteric part). Histological study was performed in all cases with hematoxylin-eosin staining.

**RESULTS.** Fistula morphological structure varied depending of duration of the disease. No fibrous capsule was detected in fistulas track up to 6 weeks, young connective tissue was found within 8-12 weeks and prominent fibrous capsule – after 12 weeks. A depth of laser coagulation thermal impact was  $1.5 \pm 0.5$  mm in cases with duration of disease >12 weeks, in cases <6 weeks –  $5.0 \pm 1.0$  mm ( $p < 0.0001$ ).

**CONCLUSION.** Depth of thermal impact of laser coagulation depends of duration of the disease and it is not safe in patients with fistula natural history less than 6 weeks.

**[Key words: FiLaC, rectal fistula, laser treatment]**

**Адрес для переписки:** Хитарьян А.Г., кафедра хирургических болезней № 3 ФГБОУ ВО «РостГМУ»;

**e-mail:** khitaryan@gmail.com

В хирургии прямокишечных свищей, отмечается тенденция к большему использованию минимально инвазивных технологий.

Одним из перспективных, на наш взгляд, методов лечения больных с прямокишечными свищами, является применение лазерного излучения, получившего название Fistula Laser Closure (FiLaC). Методика FiLaC одна из самых новых технологий минимально инвазивного лечения свищей пря-

мой кишки, использование которой насчитывает не более 10 лет. FiLaC технология получила широкое применение благодаря внедрению компанией Biolitec сферических световодов нового поколения, оснащённых в рабочей части лазерного световода микролинзой, обеспечивающей равномерную эмиссию лазерного облучения на 360°. Водопоглощающий лазер с длиной волны 1480 нм обеспечивает избирательные фототермические

эффекты лазерного облучения на выстилку свища и его фиброзную капсулу. Первая является фотон-поглощающей частью свищевого тракта, что обеспечивает максимальные фототермические эффекты, вторая, при хорошо сформированной фиброзной капсуле, практически не поглощает лазерных фотонов, что гипотетически обеспечивает минимальные фототермические эффекты. Идеология лазерного воздействия при использовании водопоглощающих лазеров была заимствована из лазерной флебологии, где подробно была изучена оптическая плотность воды, крови, тканевой жидкости, фиброзной ткани [1,2,6].

Относительно недавнее появление технологии FiLaC обуславливает скудность данных, представленных в отечественной и зарубежной литературе. Впервые широко технология FiLaC была представлена группой исследователей под руководством Giamundo P. et al. [3]. Авторы представили результаты применения технологии FiLaC при лечении прямокишечных свищей у 35 больных в период с ноября 2009 г. по январь 2013 г. С целью визуализации внутреннего отверстия свища, через наружное отверстие вводился метиленовый синий или перекись водорода. Далее через наружное отверстие вводился проводник, при этом, избегая повреждения или дополнительного расширения просвета свищевого тракта, после чего свищевой тракт орошался физиологическим раствором. Через наружное отверстие вводился катетер диаметром 14F, посредством которого проводился сферический лазерный световод до его появления во внутреннем отверстии свища. После активации лазерной установки, производилась тракция лазерного световода, со скоростью 1 мм/сек. На этапе освоения методики, у 8 пациентов авторы использовали диодный лазер с длиной волны 980 нм и мощностью 13 Вт. У остальных 27 пациентов применялся диодный лазер с длиной волны 1480 нм, при этом для абляции свищевого тракта была достаточна мощность в 10 Вт. Послеоперационное наблюдение было проведено в сроки 1 и 2 недели, 1, 3, 6 и 12 месяцев. Успешным результатом считалось закрытие наружного отверстия, отсутствие боли и инфильтрата. Неудовлетворительным считали результаты, при которых не отмечалось закрытия наружного отверстия свища в течение 3-х месяцев. Общая медиана наблюдения составила 20 (3-36) месяцев. Для статистической оценки результатов по шкале CCF-FI использовался критерий Стьюдента. Общий показатель успешного лечения в медиане последующего наблюдения за 20 (3-36) месяцев составил 71,4% (25/35) пациентов, неудовлетворительный результат отмечен у 8 (22,8%) пациентов, рецидив отмечен у 2 (5,8%) больных.

В 2017 году, Wilhelm A. [6] представил 5-ти летние результаты применения технологии FiLaC в лечении свищей. В данном исследовании представлены результаты лечения 117 пациентов в период с 2009 по 2014 гг. У 110 пациентов, первым этапом выполнено дренирование абсцесса с иссечением дополнительных ходов, идентификацией внутреннего отверстия и выборочной установкой латексной лигатуры (Ethiloor, Ethicon, Germany), которая была установлена у 99 пациентов на 16,1 ( $\pm 29,2$ ) недель. Наружное и внутреннее отверстие иссекали с формированием слизистого или анодермального лоскута. Внутреннее отверстие на уровне внутреннего сфинктера ушивалось нитью Vicryl 2/0. Оставшаяся часть свищевого тракта подвергалась лазерной облитерации с энергией 13 Вт и скоростью протягивания световода 1 см за 3 сек. Внутреннее отверстие закрывали при помощи выкроенного лоскута. Больные были выписаны в сроки 2-3 дня и наблюдались на 4-й, 10-й дни, а также через 6 недель, 3, 6 и 12 месяцев. Успешным результатом считали исчезновение всех симптомов через 1 год, при этом первичным успехом считали результат у больных после первичной лазерной облитерации, а вторичным успехом – после повторного применения FiLaC технологии. В случае неудовлетворительного результата лечения применялась либо повторная лазерная облитерация, либо фистулэктомия с частичной (менее 30% вовлечения сфинктера), или полной (более 30% вовлечения сфинктера) реконструкцией анального сфинктера. Средний период наблюдения составил 6-60 месяцев (медиана – 25,4 месяца). Анализ результатов лечения показал первичный успешный результат у 64,1% пациентов, при этом не отмечено статистических различий в этиологии свищей. Вторичный успех достигнут у в 88,0% случаев. При 1 типе свищей (по Parks [5]) первичный успешный результат достигнут в 100% (8 пациентов) случаев. Тогда как, при 2 типе – у 55 (61%) пациентов. При 3 и 4 типе свищей результаты лечения статистически не отличались от таковых при 2 типе. Явления анальной инконтиненции 1-2 степени отмечены у 7 (5,9%) пациентов (3 пациента после первичной лазерной облитерации и 4 пациента после повторной операции с применением традиционной фистулэктомии).

Нами предложена модифицированная технология FiLaC для осложнённых транс- и экстрасфинктерных свищей, суть которой заключается в иссечении рубцово-воспалительных тканей, начиная от наружного отверстия свища, продолжая доступ перианально по всей протяженности рубцово-воспалительных тканей промежности. Далее, находили основной свищевой тракт в операционной

ране и пересекали его на расстоянии 1 см от входа в массив анального сфинктера, где свищевой ход уже, как правило, не носит извитой характер. Катетеризировали свищевой ход сферическим лазерным световодом Elves Radial Biolitec (Рис. 2,3) и затем выполняли лазерную абляцию свищевого хода лазером с длиной волны 1480 нм, мощностью 8 Вт, в импульсном режиме «0,9 сек импульс, 0,1 сек интервал», суммарной энергией 80 Дж/см, достигая абляции и деконтаминации последнего, не повреждая анальный сфинктер и фиброзную оболочку свища. Нами также использовался световод FiLaC Fiber, при этом мощность воздействия составляла 13 Вт. Затем ушивали послеоперационную рану, подшивая края к подлежащим тканям промежности на всём её протяжении абсорбирующейся нитью 2.0. Рана в послеоперационном периоде заживала вторичным натяжением. Анализ ближайших и отдаленных результатов применения модифицированной технологии FiLaC, показал, что метод позволяет избежать послеоперационных ректальных кровотечений, не ухудшает функцию анального жома. При этом средняя продолжительность заживления составила 7,3±0,5 недель. Больные наблюдались в срок 6-22 месяцев (медиа-на – 13 месяцев). Об адекватности методики свидетельствует частота рецидивов заболевания, составившая 17,5%.

Немногочисленность имеющихся данных, а так же их противоречивость требуют проведения сравнительных исследований на большом количестве больных, а также более глубокого изучения биофизических аспектов лазерного излучения.

Важным моментом при использовании технологии FiLaC является изучение особенностей патоморфологии свищевого тракта в зависимости от сроков его формирования, так как использование водопоглощающих лазеров с длиной волны порядка 1500 нм и сферических световодов наиболее эффективно при сформированной фиброзной капсуле свищевого тракта [6]. Это определило цель настоящего исследования.

## ЦЕЛЬ

Изучить эволюцию патоморфологических изменений свищевого тракта у больных с прямокишечными свищами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Структура данного исследования включала 2 этапа: – исследование гистологического строения сви-

щцевого тракта у пациентов с различным сроком формирования простых интрасфинктерных прямокишечных свищей криптогландулярного происхождения, после классической фистулоэктомии – 37 пациентов и 39 пациентов с транс- и экстрасфинктерными свищами, длительно существующими более 12 недель, которым выполнялась описанная выше модифицированная технология FiLaC, предусматривающая иссечение экстрасфинктерной части свища, и лазерную коагуляцию интрасфинктерной части (Табл. 1).

– на втором этапе изучали гистологическую структуру свищевого тракта после лазерной коагуляции у больных с несформированными и длительно существующими прямокишечными свищами (данный гистологический материал был получен у пациентов, перенёсших модифицированную технологию FiLaC). Также нами было проведено гистологическое исследование свищевого тракта у больных с интрасфинктерными несформированными свищами длительностью менее 6 недель, после лазерного воздействия, и выполнения фистулоэктомии. Для FiLaC технологии был использован водопоглощающий диодный лазер Biolitec, мощностью 8 Вт, энергией 80 Дж/см длины свища при использовании сферических лазерных световодов Elves Radial Biolitec, а также мощностью 13 Вт при использовании световода FiLaC Fiber в непрерывном режиме.

При этом, лазерной коагуляции подвергали примерно половину удаленной экстрасфинктерной части свища, и для дальнейшего гистологического исследования у одного больного была представлена как не тронутая часть свищевого тракта, для определения патоморфологических изменений в зависимости от сроков заболевания, так и часть свищевого тракта, для определения изменений после воздействия лазерного излучения.

Всего на гистологическое исследование было отправлено 76 препаратов иссеченных свищевых трактов в различные сроки формирования, примерно половина протяженности которых была подвергнута лазерному излучению с применением указанных режимов воздействия.

Проведена статистическая обработка достоверности различий морфологической структуры свищей в зависимости от сроков анамнеза заболевания с использованием критерия Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологическое исследование простых интрасфинктерных свищей после фистулоэктомии в сроки заболевания до 6 недель у всех больных выяви-

**Таблица 1.** Распределение больных в зависимости от вида свища и сроков заболевания

Вид свища	Кол-во	Сроки заболевания
Экстрасфинктерный	17	Более 12 нед.
Транссфинктерный	22	
Интрасфинктерный	12	До 6 нед.
	14	6-12 нед.
	11	Более 12 нед.

ло наличие несформированной стенки свищевого тракта, состоящей из скопления макро- и микрофагов, лейкоцитарной инфильтрации, наличия гнойных скоплений, участков грануляционной ткани, и практически полным отсутствием соединительной ткани (Рис. 1).

По мере созревания свищевого тракта у всех больных со сроками заболевания от 6 до 12 недель гистологическая структура характеризуется замещением лейкоцитарного вала молодыми фибробластами и развитием молодой соединительной ткани. При этом сохраняется выраженная лейкоцитарная инфильтрация (Рис. 2).

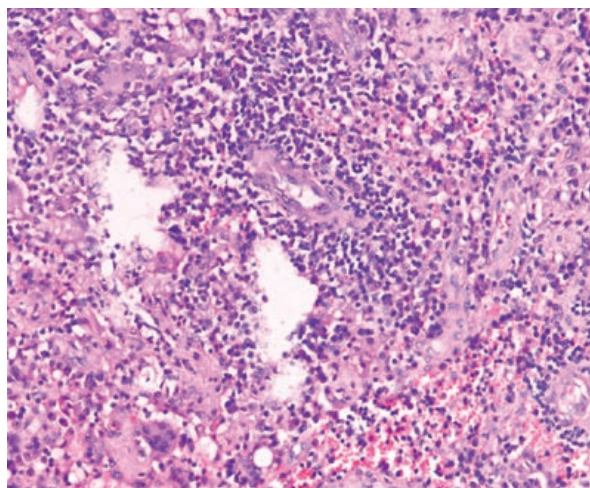
Гистологическая структура свищевого тракта у всех больных в сроки более 12 недель представлена развитой фиброзной капсулой с типичной грубоволокнистой тканью и выраженной лимфоцитарной инфильтрацией (Рис. 3).

Проведенный статистический анализ с использованием критерия Пирсона и асимптотически оптимального группирования для малой выборки, показал достоверность различий морфологической структуры свищей в зависимости от сроков заболевания ( $p=0,01$ ).

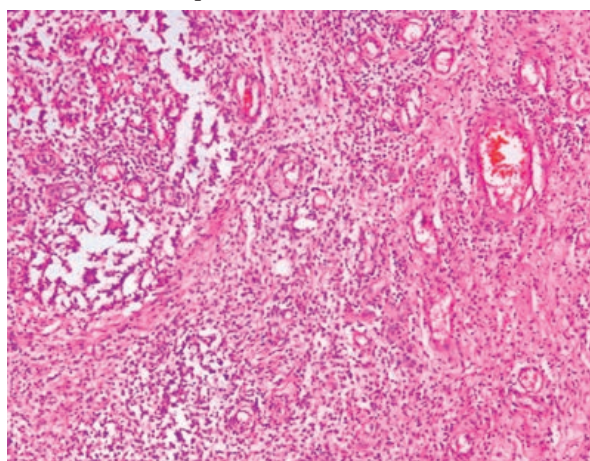
На втором этапе исследования гистологическая структура сформированного свищевого тракта после лазерного воздействия характеризовалась наличием коагуляционного патоморфоза, выраженного альтерирующего отека во внутреннем слое фиброзной капсулы свища (Рис. 4).

В тоже время, во внешнем слое фиброзной капсулы после лазерного воздействия отмечалась интактность тканей. На рисунке 5 четко прослеживаются отличия гистологического строения внутреннего и поверхностного слоёв фиброзной капсулы. Следует отметить, что распространение коагуляционного патоморфоза, по данным гистологического исследования, составила  $1,5 \pm 0,5$  мм, что соответствовало границе фиброзной капсулы, при этом, не выходя за ее пределы.

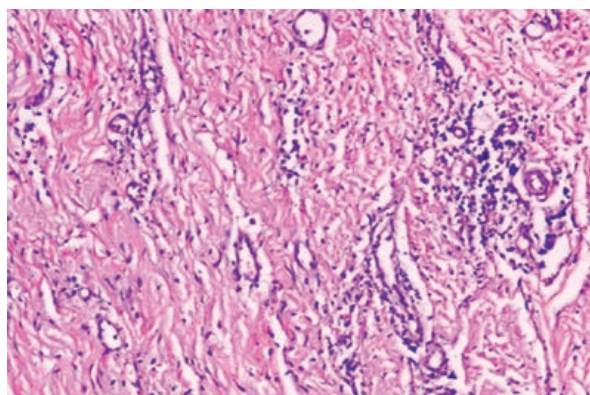
Гистологическое исследование изменений после лазерного воздействия *in vitro* на свищевой тракт с несформированной фиброзной капсулой у больных с интрасфинктерными свищами длительностью менее 6 недель выявило наличие явлений выраженного коагуляционного патоморфоза без



**Рисунок 1.** Просвет свища. Скопления макро и микрофагов, лейкоцитарная инфильтрация, наличие гнойных скоплений, участки грануляционной ткани, отсутствие зрелой соединительной ткани.  $\times 200$ . Окраска: гематоксилин-эозин



**Рисунок 2.** Замещение лейкоцитарного вала молодыми фибробластами и формирование неорганизованных коллагеновых волокон. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация.  $\times 100$ . Окраска: гематоксилин-эозин



**Рисунок 3.** Препарат фиброзной капсулы свища, типичная грубоволокнистая ткань, ангиоматоз, воспалительная инфильтрация.  $\times 200$  Окраска: гематоксилин-эозин

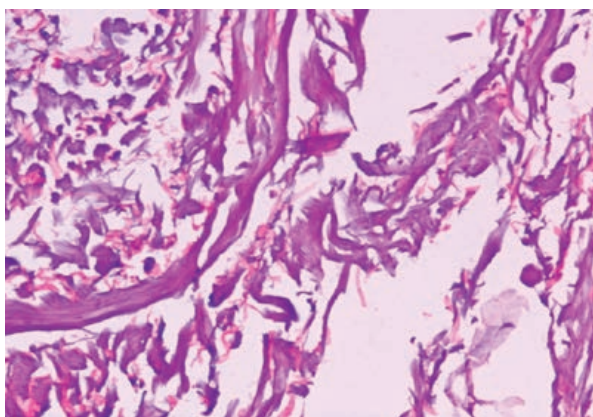
четких границ, на фоне развития молодой грануляционной ткани, скудной нейтрофильной инфильтрацией и практически полным отсутствием соединительнотканых элементов фиброзной капсулы (Рис. 6,7). При этом, гистологическое исследование выявило отсутствие избирательного действия лазерного излучения и распространение коагуляционного патоморфоза на  $5 \pm 1$  мм вглубь тканей. Статистический анализ показал наличие достоверных различий в глубине патоморфологических изменений, вызванных лазерным излучением у больных со сформированными (более 8-12 недель) и несформированными (менее 6 недель) свищами ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно говорить о том, что при воздействии водопоглощающий лазером мощностью 8 Вт или 13 Вт (в зависимости от вида световода) энергией 80 Дж/см на фиброзную капсулу

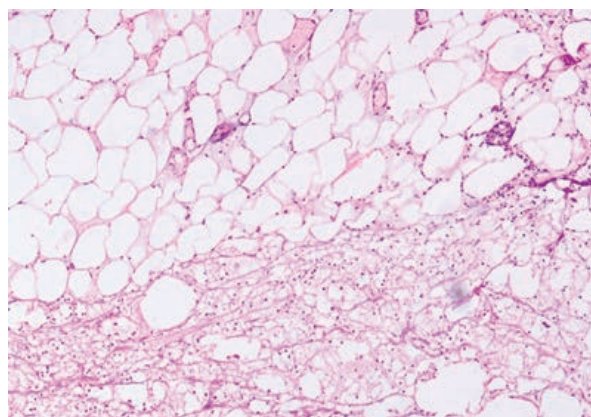
сформированного свища отличается распространением коагуляционного патоморфоза на глубину  $1,5 \pm 0,5$  мм и не оказывает альтерирующего воздействия на более поверхностные слои сформированного свищевого тракта. При этом, распространение коагуляционного метаморфоза при лазерном воздействии у больных с несформированными интрасфинктерными свищами не имело четких границ, что обуславливало более выраженное преобладание термических эффектов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

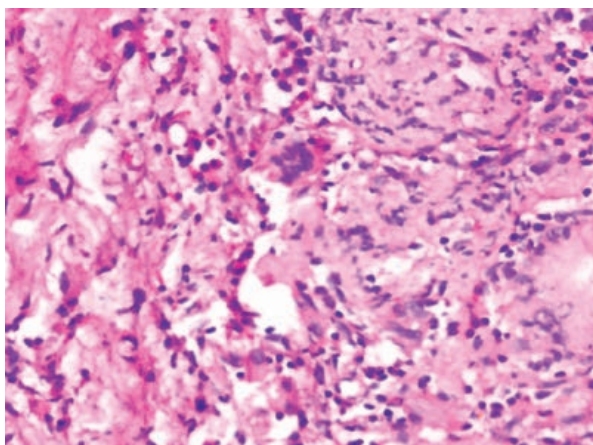
Технология FiLaC в лечении околопрямокишечных свищей – одно из самых молодых направлений в проктологии и ее эффективность развития напрямую зависит от нашего понимания биофизики про-



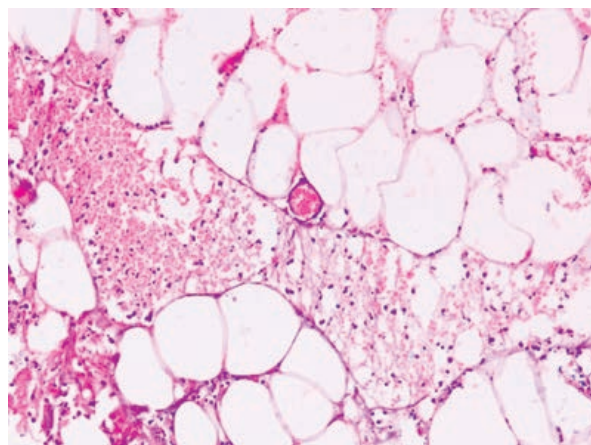
**Рисунок 4.** Коагуляционный метаморфоз, отек, разволокнение структур.  $\times 200$ . Окраска: гематоксилин-эозин



**Рисунок 6.** Просвет свищевого тракта. Молодая грануляционная ткань, по краю выраженный коагуляционный патоморфоз. Дегенеративно-измененные липоциты с разрушенными цитоплазматическими мембранами.  $\times 100$ . Окраска: гематоксилин-эозин



**Рисунок 5.** Фиброзная капсула свища, граница внутреннего и наружного слоев. Стенки с наличием многоядерных гигантских клеток (справа), отек и разволокнение структур (слева).  $\times 400$ . Окраска: гематоксилин-эозин



**Рисунок 7.** Просвет свищевого тракта. Резко полнокровные сосуды, со скудной лейкоцитарной инфильтрацией, с очаговым коагуляционным метаморфозом.  $\times 200$ . Окраска: гематоксилин-эозин

цесса лазерной облитерации свищевого тракта. Говоря о высокоэнергетическом лазерном воздействии на сформированный свищевой тракт, с длительностью анамнеза заболевания более 12 недель, мы предполагаем определенные эффекты воздействия, основанные на различной светопоглощающей способности слоёв свища. Последние представлены внутренней выстилкой и фиброзной капсулой свищевого тракта. Первая состоит из тканевого детрита, гнойного или серозного экссудата, фибрина, пула клеточных элементов. Оптическая плотность этого слоя сопоставима с оптической плотностью воды, что определяет высокий уровень фототермических эффектов при использовании водопоглощающего лазера с длиной волны 1480 нм, и vaporизации внутренней выстилки свища и его термической деконтаминации. Наоборот, оптическая плотность фиброзной капсулы для водопоглощающего лазера сопоставима со стенкой сосуда, то есть оптически остается практически прозрачной, что обеспечивает минимальное поглощение фотонов лазерного излучения и минимальные фототермические эффекты, обеспечивающие её сохранность. Таким образом, при таком лазерном воздействии на фиброзную оболочку свищевого тракта фототермические эффекты будут минимальны, что создаёт благоприятные условия для его облитерации.

Проведенные нами гистологические исследования показали, что биофизика лазерного воздействия при свищах с несформированной фиброзной капсулой длительностью до 6-8 недель, а особенно в сроки до 6 недель, будет иной. Оптическая плотность такого свищевого тракта будет сопоставима с оптической плотностью воды и, следовательно, фототермические эффекты будут менее деликатны, чем при свищах со сформированной фиброзной капсулой.

Исследование гистологической структуры несформированных свищей указывает на их гомогенную оптическую плотность, что определяется отсутствием оптически прозрачной фиброзной ткани для водопоглощающего лазера и не позволяет добиться максимальных фототермических эффектов исключительно в зоне выстилки свищевого тракта, и напротив, выраженность отека и грануляционной ткани при несформированных тканях свищевого тракта определяют выраженные фототермические эффекты и термическое повреждение на всю глубину свищевого тракта. Эти особенности биофизики лазерного воздействия не позволяют добиться хорошей облитерации свищевого тракта при отсутствии в нем хорошо сформированной фиброзной капсулы свищевого тракта.

## ВЫВОДЫ

Данные гистологического исследования показали статистическую достоверность формирования фиброзной капсулы в сроки более 8-12 недель ( $p=0,01$ ). Также были выявлены достоверные различия в глубине патоморфологических изменений, вызванных лазерным излучением у больных со сформированными (более 8-12 недель) и несформированными (менее 6 недель) свищами. При этом, распространение коагуляционного патоморфоза у больных со сформированной фиброзной капсулой отмечалось на глубину  $1,5\pm 0,5$  мм и не оказывало альтерирующего воздействия на более поверхностные слои сформированного свищевого тракта, тогда как у больных с несформированными свищами, лазерное воздействие отличалось отсутствием избирательного действия и распространением коагуляционного патоморфоза на глубину до  $5\pm 1$  мм вглубь тканей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богормистров, И.С. Хирургические методы лечения экстрасфинктерных и транссфинктерных свищей прямой кишки. / И.С.Богормистров, С.А.Фролов, А.М.Кузьминов и соавт. // РЖГГК. – 2015. – № 4. – с. 92-100.
2. Хитарьян, А.Г. Сравнение эффективности склерозирования и ИНЛК геморроидальных узлов в клинической практике. / А.Г.Хитарьян, С.В.Савченко, С.А.Ковалев и соавт. // Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. – 2016. – № 1-2. – с. 66-71.
3. Giamundo, P. Fistula-tract Laser Closure (FiLaC™): long-term results and new operative strategies. / P.Giamundo, L.Esercizio, M.Geraci et al. // Techniques in Coloproctology. – 2015 (August). – № 19 (8). – p. 449-53.
4. Meinero, P. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. / P.Meinero, L.Mori // Tech. Coloproctol. – 2011. – № 15 (4). – p. 417-422.
5. Parks, A.G., Stitz R.W. The treatment of high fistula-in-ano. / A.G.Parks, R.W.Stitz // Diseases of the colon and rectum. – 1976. – № 19 (6). – p. 487-499.
6. Wilhelm, A. Five years of experience with the FiLaC™ laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. / A.Wilhelm, A.Fiebig, M.Krawczak // Tech. Coloproctol. – 2017. – № 21 (4). – p. 269-276.

# БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА-БИРМЕРА В СТРУКТУРЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ КРОНА (клиническое наблюдение)

Ачкасов С.И., Сушков О.И., Худякова К.А., Ликотов А.А., Варданян А.В.

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

*Представлено описание клинического случая, при котором диагноз болезни Крона толстой кишки был изменен на диагноз – Болезнь Аддисона-Бирмера. Приводится подробная дифференциальная диагностика этих заболеваний.*

**[Ключевые слова: болезнь Крона, болезнь Аддисона-Бирмера, злокачественная анемия]**

## ADDISON-BIERMER DISEASE IN THE STRUCTURE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CROHN DISEASE (clinical observation)

Achkasov S.I., Sushkov O.I., Khudyakova K.A., Likutov A.A., Vardanyan A.V.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

*The paper describes a clinical case in which the diagnosis of colon Crohn's disease has been changed to Addison – Biermer's Disease. Detailed differential diagnosis of these diseases is presented.*

**[Key words: Crohn disease, Addison-Biermer disease, Pernicious Anemia]**

**Адрес для переписки: Худякова Кристина Александровна ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих»  
Минздрава России, ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423; e-mail: 5267076@mail.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

В 1855 году английский врач Томас Аддисон, а затем в 1872 году, более подробно, немецкий врач Антон Бирмер, описали болезнь, которую назвали злокачественной (пернициозной) анемией. Вскоре французский врач Арман Труссо предложил называть эту болезнь аддисоновой анемией или болезнью Аддисона [5,7,8].

Болезнь Аддисона-Бирмера (пернициозная анемия) – заболевание, обусловленное дефицитом витамина В12 и фолиевой кислоты, характеризующееся возникновением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритроцитов, тромбоцитопенией и нейтропенией, атрофическими изменениями слизистой желудочно-кишечного тракта, поражением нервной системы в виде фуникулярного миелоза. Характерным для болезни Аддисона-Бирмера является то, что заболевают чаще лица старше 40 лет [5,8].

Основной причиной развития пернициозной анемии является дефицит витамина В12. Выделяют три группы причин, способствующих развитию дефицита кобаламина: нарушение всасывания витамина В12, конкурентное потребление кобаламина в просвете кишечника до момента всасыва-

ния (инфекционное или паразитарное поражение), строгое вегетарианство (алиментарный дефицит) [8].

По современным представлениям дефицит кобаламина при болезни Аддисона-Бирмера связан с наличием аутоантител. Выделяют два типа антител: 1 тип – антитела к париетальным клеткам желудка, которые нарушают процесс связывания витамина В12. Второй тип – антитела к клеткам тощей кишки, нарушающие процесс связывания витамина с рецепторами энтероцитов, вследствие чего всасывания кобаламина не происходит [7,8]. Выявление данных антител является специфическим методом диагностики болезни Аддисона-Бирмера [8]. Ложноположительные результаты наблюдаются после внутривенного введения кобаламина, что следует учитывать при отборе проб для проведения анализа.

Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1,2].

Общим для болезни Крона и пернициозной анемии является поражение желудочно-кишечного тракта

и системный характер заболевания, чем и объясняется сложность их дифференциальной диагностики. Известно, что при болезни Крона поражаются все слои кишечной стенки, в связи с чем, пациенты предъявляют жалобы на боли в животе, диарею, кровотечение [1,2]. В то время как при пернициозной анемии поражение желудочно-кишечного проявляется в виде атрофии слизистой оболочки, что объясняется метаболическими нарушениями на фоне патологических процессов, связанных с дефицитом витамина В12, при этом отмечаются жалобы на боли в животе, эпизоды диареи, сменяющиеся стойкими запорами, но отсутствуют жалобы на кишечные кровотечения.

Неспецифические симптомы при болезни Крона, такие как слабость, потеря массы тела, лихорадка, объясняются возникновением воспалительных реакций, из-за чего нарушается всасывание в кишечнике. Гипертермия нередко свидетельствует о наличии очагов инфекции (абсцессы, кишеч-

ные свищи, парапроктиты и т.д.) [1].

Аналогичные симптомы наблюдаются у пациентов с болезнью Аддисона-Бирмера, но механизм их возникновения объясняется нехваткой витамина В12, а, следовательно, нарушениями метаболизма и всасывания микроэлементов, на фоне чего возникают грубые системные нарушения.

Представленный нами клинический случай наглядно демонстрирует сложность дифференциальной диагностики болезни Крона. Подробный сбор анамнеза, выполнение специальных методов обследования, верная интерпретация полученных данных, изучение особенностей патофизиологических процессов, характерных для каждого из этих заболеваний, помогает в постановке правильного диагноза.

### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка П., 40 лет, обратилась в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава



Рисунок 1а. Фотография пациентки П., 40 лет. Пигментные пятна боковой поверхности живота



Рисунок 2. Фотография пациентки П., 40 лет. Язва под струпом на правой медиальной лодыжке



Рисунок 1б. Фотография пациентки П., 40 лет. Пигментные пятна тыльной поверхности правой кисти



Рисунок 3. Фотография пациентки П., 40 лет. Афтозное поражение слизистой языка



России» в декабре 2016 года с жалобами на боли внизу живота, тошноту, рвоту, общую слабость, неустойчивый стул с примесью слизи и прожилок крови, потерю аппетита, резкое снижение веса, боли во рту, онемение в руках и ногах, неустойчивость при ходьбе. Была заподозрена болезнь Крона. Из анамнеза известно, что пациентка стала отмечать появление болей внизу живота, носящих периодический характер, купирующиеся самостоятельно. Ухудшение состояния связывала с перенесенной ранее ротавирусной инфекцией. Впоследствии отмечала снижение массы тела на 20 кг за 2 месяца, общую слабость, появление неустойчивого стула, прожилки крови в кале. С ноября 2016 года у пациентки возникли жалобы на онемение в конечностях, неустойчивость при ходьбе, головокружение, периодическое появление носовых и маточных кровотечений, так же появилось чувство жжения и болезненные изъязвления слизистой полости рта. Пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства с подозрением на онкологическое заболевание толстой кишки. По результатам проведенных обследований предполагаемый диагноз не подтвердился. У пациентки отягощенный онкологический анамнез: отец страдал раком желудка, мать – раком молочной железы, что не позволило нам исключить опухолевое поражение кишечника.

При осмотре общее состояние больной было расценено как тяжелое. Пациентка в сознании, на вопросы отвечала адекватно, была ориентирована во времени и пространстве правильно. Отмечалась выраженная приглушенность голоса. Лицо одутловатое. Кожа сухая, бледная, с желтоватым оттенком. Ногти утолщены, ломкие. На тыльной и

боковой поверхностях кистей выявлены бежевые пигментные пятна (Рис. 1а). Аналогичные темные пятна на боковых поверхностях живота (Рис. 1б). Несколько ниже лодыжки имелась язва под струпом с воспалительным ободком (Рис. 2). Склеры субэктричны. При осмотре ротовой полости визуализируются глубокие язвы на боковой поверхности языка, афтозные высыпания, сглаженность сосочков языка (Рис. 3).

При аускультации отмечалось везикулярное дыхание, проводящееся во все отделы легких. Хрипы не выслушивались. Частота дыхания была 18 дыхательных движений в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, пульс 80 в 1 минуту. Живот вздут, при пальпации мягкий, умеренно болезненный по ходу ободочной кишки. При перкуссии печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см.

Наличие болей в животе, примесь крови в кале, потеря веса, а также афтозное поражение слизистой ротовой полости дали основание заподозрить болезнь Крона. В тоже время, наличие неврологической симптоматики, пигментных пятен на коже боковых поверхностей живота и лодыжек не укладывались в этот диагноз.

Принимая во внимание выраженную неврологическую симптоматику, пациентка была консультирована неврологом. Выявлены признаки фуникулярного миелоза.

В клиническом анализе крови: эритропения до  $1,98 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитопения до  $2,31 \times 10^9/л$ , гематокрит 18,7%, тромбоцитопения до  $123 \times 10^9/л$ . Так же имелись признаки анемии тяжелой степени: уровень гемоглобина 54,0 г/л, ферритина 612 нг/мл, трансферрина 1,10 г/л.

В биохимическом анализе крови: гипокалиемия



Рисунок 4а. Эндофотография слизистой оболочки толстой кишки пациентки П., 40 лет. Наложения фибрина на слизистой оболочке толстой кишки.



Рисунок 4б. Эндофотография слизистой оболочки толстой кишки пациентки П., 40 лет. Штампованные и продольные эрозии и язвы слизистой оболочки толстой кишки после отмывания фибрина.

2,7 ммоль/л, гипопроteinемия, со снижением уровня общего белка до 58,0 г/л, альбумина – до 34 г/л, повышение С-реактивного белка до 32,5 г/л.

При компьютерной томографии и УЗИ брюшной полости выявлены признаки хронического воспалительного процесса в стенке левых отделов ободочной кишки в виде её утолщения до 0,5 см, что могло соответствовать болезни Крона.

При колоноскопии в поперечной ободочной кишке и в сигмовидной кишке, на фоне неизменной слизистой оболочки имелись наложения фибрина, при отмывании которых становились видны штампованные и продольные эрозии и язвы слизистой оболочки толстой кишки (Рис. 4а, 4б).

При гастроскопии отмечено, что слизистая абдоминального отдела пищевода гиперемирована, на ней имелись участки, подозрительные на желудочную метаплазию размерами до 1,5 см в диаметре (Рис. 5).

На фоне неизменной розовой слизистой двенадцатиперстной кишки определялись 3 афты до 0,3 см в диаметре. Была выполнена биопсия из пораженных участков. По данным патоморфологического заключения выявлены признаки хронического воспаления двенадцатиперстной кишки. Слизистая желудка с десквамированным покровно-ямочным эпителием, большим количеством желез фундального отдела желудка. Также была подтверждена желудочная метаплазия эпителия пищевода.

Данные гастроскопии и колоноскопии не соответствовали типичной эндоскопической картине болезни Крона, хотя и не позволяли с уверенностью исключить ее. Для верификации диагноза при колоноскопии была выполнена биопсия из пораженных участков слизистой оболочки.



Рисунок 5. Эндофотография слизистой оболочки пищевода пациентки П., 40 лет. Участки слизистой пищевода, подозрительные на желудочную метаплазию размерами до 1,5 см в диаметре

Патоморфологическая картина соответствовала ишемическим изменениям, по всей видимости, вторичного характера. По данным патоморфологического исследования, был выявлен отек основы и малокровие сосудов стенки толстой кишки, с инфильтрацией собственной пластинки слизистой, очаговыми скоплениями макрофагов, лейкоцитарной инфильтрацией поверхностного эпителия и эпителия части крипт. Эпителий крипт с выраженными дистрофическими изменениями, наличием клеток с крупными ядрами и внутриядерными включениями; в единичных клетках эндотелия также определялись клетки с укрупненными ядрами и внутриядерными включениями. Учитывая полученные данные, а также тот факт, что сама пациентка связывала развитие заболевания с перенесенной ранее ротавирусной инфекцией, было принято решение о выполнении ПЦР крови на антитела к Herpes simplex virus, Epstein Barr, HCV, Cytomegalovirus. По результатам проведенных анализов не было выявлено антител ни к одному из указанных вирусов.

Таким образом, проведенные обследования позволили с большой степенью вероятности исключить наличие у пациентки болезни Крона, вирусного заболевания и опухоли желудочно-кишечного тракта.

Анализируя результаты проведенных обследований, клиническую картину, тяжелую анемию было заподозрено наличие пернициозной анемии. Для верификации диагноза проведена пункция костного мозга. В пунктате костного мозга были обнаружены: бластные клетки, промиелоциты, гигантские метамиелоциты и палочкоядерные нейтрофилы. Тип эритропоэза был расценен как мегалобластический.

Таким образом, на основании проведенного комплексного клинико-инструментального обследования, путем поэтапного исключения предполагаемых заболеваний был установлен диагноз болезни Аддисона-Бирмера. Пигментные пятна на тыльной поверхности ладоней и животе являются проявлением сидероахрестического синдрома, что характерно только для злокачественной анемии. При болезни Крона типичным поражением кожи считают узловатую эритему, гангренозную пиодермию, пустулезный дерматоз и гиперкератоз. При пернициозной анемии она возникает в результате демиелинизации нервных волокон, развивающейся на фоне дефицита витамина В12. Снижение уровня последнего влечет за собой активацию нейротоксического действия цитокинов и уменьшение регулирования нейротрофических факторов. При несвоевременном выявлении и лечении дегенеративные процессы прогрессируют, что приво-

дит к гибели аксонов, чем объясняется развитие паралича в крайних ситуациях.

Сразу же, по согласованию с гематологом, начата патогенетическая терапия: внутримышечные инъекции витамина В12 в дозе 1000 мг. Пациентка была переведена в гематологическое отделение МОНИКИ, где ей продолжили проводить специфическую терапию, на фоне которой отмечалась выраженная положительная динамика. В клиническом анализе крови гемоглобин увеличился до 124 г/л (при поступлении Hb 78 г/л), тромбоциты увеличились с 23 (при поступлении) до 246. В биохимическом анализе крови отмечался рост показателей количества общего белка до 64 г/л, альбумина до 40 г/л. Неврологическая симптоматика регрессировала, исчезли боли в животе, восстановилась слизистая оболочка языка, эпителизировались язвы на коже лодыжек. Кроме того, на фоне проводимой терапии отмечено рубцевание дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при эндоскопических исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Столкнувшись в своей клинической практике с необходимостью проведения дифференциальной диагностики болезни Крона и злокачественной анемией, мы провели литературный поиск и не обнаружили ни одного сообщения, посвященного этой проблеме. В этой связи считаем обоснованным и необходимым включить болезнь Аддисона-Бирмера в структуру дифференциальной диагностики болезни Крона, особенно в случае выявления у больного неврологической симптоматики и нетипичной для болезни Крона эндоскопической картины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шельгин, Ю.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / Ю.А. Шельгин, И.Л.Халиф и соавт. // Колопроктология. – 2017. – № 2 (60). – с. 7-29.
2. Шельгин, Ю.А. Илеостомия и ее эффективность при осложненных формах болезни Крона. / Ю.А.Шельгин, В.Н.Кашников, К.В.Болихов и соавт. // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова. – 2012. – № 3. – с. 19-23.
3. Boursi, B. Pernicious anemia and colorectal cancer risk – A nested case-control study. / B.Boursi, R.Mamtani, K.Haynes et al. // Dig. Liver Dis. – 2016 Nov. – № 48 (11). – p. 1386-1390.
4. Carmel, R. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiencies: why controversies persist in the age of sensitive metabolic testing. / R.Carmel // Biochimie. – 2013. – 95 (5). – p. 1047-1055.
5. Edith Lahner and Bruno Annibale. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. / Edith Lahner and Bruno Annibale. // World J. Gastroenterol. – 2009 Nov 7. – № 15 (41). – p. 5121-5128.
6. Lee, J.Y. Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses for the assessment of atrophic gastritis. / J.Y.Lee, N.Kim, H.Lee et al. // J. Cancer Prev. – 2014 Mar. – № 19 (1). – p. 47-55.
7. Thein, H.O. Rojas Hernandez, «Challenging Clinical Presentations of Pernicious Anemia» / H.O.Thein, M.Cristhian // Discovery Medicine. – 2017 Sept. – № 24 (131). – p. 107-115.
8. Tun, A.M. Pernicious Anemia: Fundamental and Practical Aspects in Diagnosis. / A.M.Tun, K.Z.Thein, Z.W.Myint et al. // Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. – 2017 Nov 8. – № 15 (1). – p. 17-22.

# ТРИАДА СЕЙНТА В НЕОТЛОЖНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (клинические наблюдения)

Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Гайнуллина Э.Н.

Кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО БГМУ  
(зав. – чл.-корр. РАН, профессор В.М. Тимербулатов)

*[Ключевые слова: триада Сейнта, дивертикулярная болезнь ободочной кишки, желчнокаменная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы]*

## SAINT'S TRIAD IN AN EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY (case report)

Timerbulatov Sh., Fayazov R.R., Gainullina E.N.  
The Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

*[Key words: Saint's Triad, diverticular disease of the colon, cholelithiasis, hiatus hernia]*

*Адрес для переписки: Гайнуллина Эльза Нажиповна, кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, ул. Ленина, д. 3, Уфа, тел./факс: +7 (347) 255-54-57, моб.: +7 (917) 432-69-76, e-mail: kaf-hirurg@yandex.ru*

В 1940 г. Чарльз М. Сейнт впервые описал состояние у пожилых пациентов, преимущественно женщин, включающие в себя грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), дивертикулярную болезнь ободочной кишки (ДБОК) и желчнокаменную болезнь (ЖКБ). Эти три диагноза были объединены и впоследствии названа «триадой Сейнта».

Ученик Сейнта Ч.М., врач-рентгенолог Мюллер [2] в 1948 г. описал трех пациентов с триадой Сейнта, у которых отметил периодические боли в эпигастрии и гипогастрии, изжогу, тошноту и метеоризм. Он провел обследования верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта рентгеноконтрастными методами и предположил, что данный синдром вызван повышением давления в желчных протоках, т.е. желчные колики явились пусковым механизмом, раздражая пищеварительный тракт. Автор отметил предрасполагающие факторы – запор, врожденную анатомическую слабость соединительнотканых структур, беременность в анамнезе и старческое истощение мышц и фасций.

Foster J. и Knutson D. [3] сравнили заболеваемость каждого компонента триады, провели рентгенологические исследования пищеварительного тракта у нескольких сотен пациентов, в основном, с жалобами на боли и дискомфорт в желудочно-кишечном тракте. Они пришли к выводу, что триада Сейнта присутствует у больных в семь-девять раз чаще, чем выявленные единичные случаи. Они,

как и их предшественники, причиной синдрома считали различные патологии старения организма. Palmer E. [4] признал, что «может быть какой-то общий этиологический фактор для всех, но кажется более вероятным, что желчные камни инициируют процесс».

В 2004 году предоставлено мнение Hilliard A.A. et al. [5] об этиологии триады Сейнта. Ссылаясь на изречение Уильяма Оккама в 14-ом столетии («Множественность не может быть поставлена без необходимости»), они заявили, что это не всегда может быть достигнуто. В качестве примера они использовали триаду Сейнта: «нет патофизиологической основы для сосуществования этих трех заболеваний» [6].

В 2009 г. Hauer-Jensen M. et al. [1] сообщили о результатах собственного исследования. Клиническое исследование показало, что среди 637518 пациентов были диагностированы вентральные грыжи у 22181 (3,5%) пациентов, ГПОД у 1661 (0,3%), ДБОК у 14375 (2,3%) и ЖКБ у 5284 (0,8%). Пациенты с ДБОК и ЖКБ чаще имели ГПОД или любую другую грыжу. Грыжеобразование, системные заболевания соединительной ткани, в сочетании с факторами риска, такими как сахарный диабет, старение, ХОБЛ, гипертония и аневризма аорты, играют роль в образовании ДБОК и грыж, могут быть связаны с триадой Сейнта.

В отечественной литературе сообщений, посвя-

ценных триаде Стейна, нет.

В литературе подчеркивается значимость внутрипросветной, внутрибрюшной гипертензий и слабость соединительнотканых структур в развитии дивертикулярной болезни, вентральных грыж различных локализаций [7].

Нами представлены клинические наблюдения двух случаев с триадой Стейна, которые поступили практически одновременно, диагностика и лечение синдрома у данных больных имели свои особенности.

#### **Клиническое наблюдение № 1.**

Больной Х., 62 лет, 24.10.2017 г. поступил в экстренном порядке в БСМП г. Уфы в отделение общей хирургии и колопроктологии с диагнозом: Желчнокаменная болезнь. Дистальный блок общего желчного протока. Острый панкреатит по Бальтазару В. Жалобы при поступлении на боли в животе, тошноту, сухость во рту, слабость, темную мочу. Болеет около трех суток, когда появились боли в животе. Пробовал лечиться самостоятельно, таблетками «Анальгин», «Но-шпа», без эффекта.

При объективном осмотре: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное, кожные покровы желтушной окраски. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, не вздут, при пальпации мягкий, напряжен, болезненный в правом подреберье. Симптомы Кера, Ортнера положительные. Перитонеальных знаков нет.

Проведено обследование: ОАК – эр. –  $3,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. –  $15,8 \times 10^9$ /л, НВ – 92 г/л, тромб. –  $273 \times 10^9$ /л. Б/х: ТВБЛ – 44,3 ммоль/л, UREA – 8,0 ммоль/л, ALT – 90 ед/л, AST – 32 ед/л, CRP3 – 162,0 мг/л.

УЗИ ОБП: Жировая инфильтрация паренхимы печени с увеличением ее размеров. Дистальный блок ОЖП. Камень желчного пузыря. Острый панкреатит Baltazar В. Спленомегалия.

ФГДС: наличие скользящей грыжи пищеводного отверстия.

КТ ОБП: Диффузные изменения паренхимы печени по типу липодистрофии. КТ-картина дистального блока ОЖП (холедох расширен до 11 мм, прослеживается до 12-перстной кишки). КТ-картина дивертикулеза нисходящей и сигмовидной кишок в виде неравномерного циркулярного утолщения стенок и с формированием околокишечного абсцесса, размером 60×85 мм. КТ-картина небольшого скопления жидкости в брюшной полости и инфильтрация внутрибрюшной клетчатки.

Консультирован терапевтом: ИБС, Стенокардия напряжения ФК 2. Гипертоническая болезнь 2 ст., 1 ст., риск 3.

На основании жалоб, анамнеза, данных лабора-

торных и инструментальных методов выставлен диагноз: Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Осложнения: Острый дивертикулит с абсцедированием. Сопутствующие заболевания: Острый деструктивный панкреатит. Осложнения: Механическая желтуха. Хронический калькулезный холецистит. Сопутствующие заболевания: Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, не требующая экстренной хирургической коррекции. Сопутствующие заболевания: ИБС, Стенокардия напряжения ФК 2. Гипертоническая болезнь 2 ст., 1 ст., риск 3.

25.10.17. в экстренном порядке выполнена операция: срединная лапаротомия. Операция Гартмана. Холецистостомия, санация и дренирование брюшной полости и сальниковой сумки.

Под интубационным наркозом произведена срединная лапаротомия. В брюшной полости выпота нет. В левой боковой области брюшной полости инфильтрат размерами 10×15 см, в котором вовлечены сигмовидная кишка, большой сальник, париетальная брюшина. При разделении инфильтрата вскрылся абсцесс – получено 150 мл сливкообразного гноя. При дальнейшей ревизии выявлен дивертикул сигмовидной кишки с перфоративным отверстием размерами 7×6 мм, откуда поступает кишечное отделяемое.

Выполнена резекция 17 см сигмовидной кишки. Культия сигмовидной кишки ушита при помощи аппарата УО-40. Проксимальный конец выведен в левой подвздошной области в виде одностольной сигмостомы. В верхнем этаже брюшной полости определяется воспалительный инфильтрат, в котором вовлечены большой сальник, желудок, поджелудочная железа, желудочно-ободочная связка, желчный пузырь, печень, двенадцатиперстная кишка, элементы гепатодуоденальной связки. Через окно желудочно-ободочной связки выполнена ревизия сальниковой сумки, получено скудное количество серозного выпота. Поджелудочная железа увеличена в размерах (головка 55 мм) отечна, дольчатость утрачена. Определяется множество стеариновых бляшек. Путем разделения инфильтрата в подпеченочном пространстве с техническими трудностями выделен желчный пузырь. Последний напряжен, увеличен в размерах 130×60 мм, стенки утолщены до 4 мм содержит конкремент. Выполнена пункция желчного пузыря, получен сливкообразный гной 120 мл. Из-за опасности повреждения полых органов ввиду выраженного инфильтрата визуализировать элементы гепатодуоденальной связки не представилось возможным. Ввиду тяжести состояния больного, наличия сочетанной острой хирургической патологии, наложена холицистостома через контрапертуру в правом подреберье. Полость

желчного пузыря сальниковой сумки и полость абсцесса, санированы раствором водного хлоргексидина в количестве 1 литра. В сальниковую сумку установлены 2 активных дренажа, в подпеченочное пространство установлен активный дренаж, выведены через контрапертуры в правом подреберье. Выполнено дренирование малого таза через контрапертуру в левой подвздошной области.

Диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железе. Спленомегалия.

На основании исследования и периоперационных данных выставлен диагноз:

1. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки. Осложнения: Острый дивертикулит с абсцедированием.

2. Острый деструктивный инфицированный панкреатит. Осложнения: Разлитой серозно-ферментативный перитонит.

Сопутствующие заболевания. Механическая желтуха. Острый калькулезный холецистит. Эмпиема желчного пузыря. Перипузырный инфильтрат.

В послеоперационном периоде проводилась интенсивная инфузионная терапия, антибактериальная терапия, борьба с парезом кишечника, дезинтоксикационная терапия, промывание дренажей. Швы сняты на 15 суток. Рана зажила первичным натяжением. Выписан в удовлетворительном состоянии.

### **Клиническое наблюдение № 2.**

Больная И., 91 года, 01.11.2017 г. поступила в экстренном порядке в БСМП г. Уфы в отделение абдоминальной хирургии с диагнозом: Перитонит. Острый мезентериальный тромбоз. Жалобы при поступлении на боли в животе, вздутие живота, тошноту, сухость во рту. Считает себя больной с 31.10.2017, когда появились боли в животе. Пробовала лечиться самостоятельно, таблетками «Но-шпа», без эффекта.

При поступлении: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение вынужденное, кожные покровы бледные, сухие, тургор снижен. В правой подвздошной области имеется рубец размером 2,0×0,3 см, без признаков воспаления. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, не вздут, при пальпации мягкий, напряжен, болезненный во всех отделах. Симптомы Щеткина-Блюмберга положительны.

Проведено обследование: ОАК – эр. –  $4,8 \times 10^{12}/л$ , лейкоц. –  $10,4 \times 10^9/л$ , НВ – 107 г/л, тромб. –  $250 \times 10^9/л$ . СОЭ – 27 мм/ч

Б/х: TP – 60 г/л, TBIL – 10,5 ммоль/л, UREA – 5,4 ммоль/л, АМУ7 – 187 ед/л, AST – 32 ед/л, CRP3 – 128,3 мг/л.

УЗИ ОБП: Диффузные изменения паренхимы

печени. Хронический калькулезный холецистит. Симптом сплошной акустической тени. СКН 1.

КТ ОБП: КТ-данных за мезентериальный тромбоз нет. КТ-признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с пролабированием желудка в грудную клетку. Дивертикулез кишечника. КТ-признаки жировой дегенерации паренхимы печени, диффузных изменений поджелудочной железы, кисты левой почки, левосторонней пиелоктазии. Атеросклероз аорты, правой и левой общих подвздошных артерий. Дегенеративно-дистрофические изменения грудного-поясничного отделов позвоночника, ретропандилолистез L1 позвонка на 5 мм.

Прицельная рентгенография ОБП в прямой проекции: рентгенологические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с пролабированием желудка в грудную клетку.

Консультирован терапевтом: ИБС, Стенокардия напряжения ФК 2.

01.11.2017 в экстренном порядке была выполнена диагностическая лапароскопия. В брюшной полости выпота нет. Брюшина розовая чистая. Печень коричневого цвета, поверхность гладкая. Желчный пузырь не напряжен, светло-голубого цвета. Селезенка не увеличена. Кишечник не вздут, розового цвета, перистальтика активная. Купол слепой кишки в правой подвздошной ямке, фиксирован к париетальной брюшине спайками. Червеобразный отросток удален ранее. Желудок в брюшной полости не визуализируется. В диафрагме в области пищеводного отверстия определяются грыжевые ворота размерами 5,0×4,0 см. В грыжевом мешке определяется желудок. На сигмовидной кишке определяются множество дивертикулов, диаметром до 1,0 см, серозная оболочка над ними не изменена. Пневмоперитонеум устранен. Швы на раны. Асептические наклейки.

На фоне консервативного лечения состояние больной улучшилось, болевой синдром купировался.

Послеоперационный период протекал гладко.

На основании жалоб, анамнеза, данных лабораторных и инструментальных методов выставлен диагноз: Острый панкреатит, отечная форма. Сопутствующие заболевания: Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический калькулезный холецистит. ИБС, Стенокардия напряжения ФК 2.

## **Вывод**

Цель нашей публикации – обратить внимание хирургов на необходимость обследования больных, в т.ч. интраоперационно, для выявления осложне-

ний одного из компонентов триады. Кроме того, последние могут симулировать и другие экстренные хирургические заболевания органов брюшной полости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hauer-Jensen, M. Is herniosis the single etiology of Saint's triad? / M.Hauer-Jensen, Z.Bursac, R.C.Read // *Hernia*. – 2009. – № 13. – p. 29-34.
2. Muller, C.J.B. Hiatus hernia, diverticula and gall stones: Saint's triad. / C.J.B.Muller // *S. Afr. Med. J.* – 1948. – № 22. – p. 376-382.
3. Foster, J.J. Association of cholelithiasis, hiatus hernia, and diverticulosis coli. / J.J.Foster, D.L.Knutson // *J. Am. Med. Assoc.* – 1958. – № 168. – p. 257-261.
4. Palmer, E.D. Further experiences with Saint's triad (hiatus hernia, gallstones and diverticulosis coli). / E.D.Palmer // *Am J Med Sci.* – 1962. – № 244. – p. 70-74.
5. Hilliard, A.A. Clinical problem-solving. Occam's razor versus Saint's triad. / A.A.Hilliard, S.E.Weinberger, L.M. Jr.Tierney et al. // *N. Engl. J Med.* – 2004. – № 350. – p. 599-603.
6. Yamanaka, T. Umbilical hernia with cholelithiasis and hiatal hernia: a clinical entity similar to Saint's triad. / T.Yamanaka, T.Miyazaki, Y.Kumakura et al. // *Surg. Case Rep.* – 2015. – № 1. – p. 65.
7. Тимербулатов, Ш.В. Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром. / Ш.В.Тимербулатов, Р.Р.Фаязов, Р.А.Смыр и соавт. // Учебное пособие для врачей. – 2017. – с. 79.
8. Тимербулатов, В.М. Интраабдоминальная гипертензия в хирургической практике / В.М.Тимербулатов, Р.Р.Фаязов, Ш.В.Тимербулатов и соавт. // «Инфекции в хирургии». – 2010. – т. 8, № 2. – с. 15-17.

# ХРОНИЧЕСКИЙ ЛУЧЕВОЙ ПРОКТИТ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

Гречин А.И., Пикунов Д.Ю., Майновская О.А., Черных М.В., Рыбаков Е.Г.

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

*[Ключевые слова: хронический лучевой проктит, радиационный проктит, лучевая терапия]*

## CHRONIC RADIATION PROCTITIS. MODERN OPPORTUNITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (review)

Grechin A.N., Pikunov D.Yu., Mainovskaya O.A., Chernikh M.V., Rybakov E.G.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

*[Key words: chronic radiation proctitis, radiation proctitis, radiation therapy]*

*Адрес для переписки: Гречин А.И., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,  
ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423; e-mail: gretchin1@mail.ru*

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Лучевая терапия (ЛТ) в последнее десятилетие претерпела значительные изменения. Появилась возможность применения конформной и интенсивно модулированной лучевой терапии, что позволило значительно снизить нагрузку на нормальные органы и ткани и сфокусироваться на органе-мишени, повысив эффективность проводимого лечения и процент полных ответов. Однако, если органами-мишенями для ЛТ являются прямая кишка и анальный канал, то снизить лучевую нагрузку на них невозможно, а процент поздних постлучевых осложнений, по-прежнему, остается достаточно высоким – 20-80% [6].

Под поздним лучевым проктитом понимают стойкие структурные и функциональные изменения тканей прямой кишки и анального канала воспалительного характера, обусловленные действием на них ионизирующего излучения [4]. Это одно из частых осложнений в клинической практике, существенно снижающее качество жизни пациента [3-5]. Впервые описание хронического лучевого проктита и попытки его лечения встречается в работе Irving F., Chanin и Jack W. McElwain в 1959 г. [20].

Патогенез лучевого проктита обусловлен активацией цитокиновой системы в слизисто-подслизистом слое прямой кишки вследствие массивного разрушения клеток облученных тканей. В результате

запускается каскад реакций, приводящий к воспалительным изменениям стенок сосудов – облитерирующему эндартерииту. Возникает критическая ишемия слизисто-подслизистой выстилки прямой кишки с прогрессирующей атрофией (часто с некротическими изменениями) и фиброзом подслизистого слоя. Конечным результатом длительной ишемии становится формирование стриктур прямой кишки, ректо-вагинальных, ректо-везикальных свищей, а также кровотечение из вновь образующихся сосудистых сплетений – телеангиоэктазий [45].

По данным большинства источников, частота возникновения хронического лучевого проктита (ХЛП) составляет 2-20% [16,21,41,44]. По другим данным, частота возникновения ХЛП может достигать 30% за счёт того, что часть проктитов с неярко выраженной клинической картиной просто не связывают с лучевым поражением прямой кишки. При этом у 85% пациентов симптомы развиваются в течение первых 2 лет после проведения облучения [41]. Необходимо отметить, что характерным для развития ХЛП является наличие латентного периода – так называемого «светлого промежутка» – между окончанием лучевой терапии и возникновением клинической симптоматики. Латентный период может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет [12,16,44], однако имеются данные, что в 5% случаев проявления острого лучевого проктита перетекают в ХЛП и без наличия



# Избавление от препятствий на пути в туалет<sup>1</sup>

# ГЕМОРРОИД



Суппозитории «Релиф Ультра» с гидрокортизоном и сульфатом цинка для лечения трещин и эрозии заднего прохода

«Релиф» (суппозитории и мазь) с фенилэфрином для лечения хронического геморроя, проявляющегося кровоточивостью<sup>2</sup>, отёком, зудом

«Релиф Про» (суппозитории и мазь) с лидокаином и флуокортолоном для лечения острого геморроя, проявляющегося выраженной болью, отёком, воспалительными явлениями

«Релиф Адванс» (суппозитории и мазь) с бензокаином для лечения болевого синдрома, применения в послеоперационном периоде

## Релиф. Мягкое<sup>3</sup> лечение геморроя<sup>4</sup>.

**Торговое название: Релиф® МНН** или группировочное название: Фенилэфрин. Лекарственные формы: мазь для ректального и наружного применения. Суппозитории ректальные. Показания к применению: в качестве симптоматического средства при геморрое, трещинах заднего прохода, анальном зуде. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, тромбозомбозельная болезнь, гранулоцитопения, суппозитории (дополнительно) – детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: взрослым и детям старше 12 лет. Мазь: осторожно наносится через аппликатор на пораженные участки снаружи или внутри заднего прохода до 4 раз в день утром, вечером и после каждого опорожнения кишечника. Мазь наносится также на кожу в области заднего прохода. Суппозитории ректальные. Ректально по 1 суппозиторию утром, на ночь и после каждого опорожнения кишечника до 4 раз в сутки. Побочное действие: редко аллергические реакции. Релиф мазь. РУ: П N013560/01. Дата последней инструкции: 19.05.2016. Условия отпуска: без рецепта. Релиф суппозитории. РУ: П N013560/02. Дата последней инструкции: 01.06.2016. Условия отпуска: без рецепта.

**Торговое название: Релиф® Адванс**. Мазь для ректального и наружного применения/суппозитории ректальные. МНН или группировочное название: бензокаин. Показания к применению: местное обезболивающее средство при геморрое, трещинах заднего прохода, проктит, анальный зуд, эзома, дерматит перianальной области. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, тромбозомбозельная болезнь, гранулоцитопения, суппозитории (дополнительно) – детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: применять после проведения гигиенических процедур утром, вечером и после каждого опорожнения кишечника до 4 раз в сутки по 1 суппозиторию в течение 7 дней или в форме мази до 10 дней. Мазь: осторожно наносится через аппликатор на пораженные участки снаружи или внутри заднего прохода. Суппозитории ректальные. Ректально по 1 суппозиторию утром, на ночь и после каждого опорожнения кишечника до 4 раз в сутки. Побочное действие: аллергия, мигрень, головная боль, тошнота, местное раздражение, отек, боль и сыпь в месте применения. Применение при беременности и в период лактации: препарат необходимо назначать с осторожностью, в случаях, когда ожидается польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Особые указания: при обильных кровотечениях из заднего прохода или при сохранении болезненных симптомов свыше 7 дней необходима консультация врача. Следует избегать контакта препарата с изделиями из латекса во избежание снижения их эффективности. Не рекомендуется применять препарат на поврежденной коже. Не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами. Рег. номер мази: ЛС-001101, инструкция по применению от 05.07.2017. Рег. номер суппозитория: П N014500/01, инструкция по применению от 05.07.2017. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

**Торговое название: Релиф® Ультра**. Лекарственная форма: суппозитории ректальные. Действующие вещества: гидрокортизона ацетат, цинка сульфата моногидрат. Показания к применению: наружный и внутренний геморрой; трещины, эрозии заднего прохода; проктит; анальный зуд, эзома, дерматит перianальной области. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, тромбозомбозельная болезнь, гранулоцитопения, суппозитории (дополнительно) – детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: применять после проведения гигиенических процедур утром, вечером и после каждого опорожнения кишечника до 4 раз в сутки по 1 суппозиторию в течение 7 дней или в форме мази до 10 дней. Мазь: осторожно наносится через аппликатор на пораженные участки снаружи или внутри заднего прохода. Суппозитории ректальные. Ректально по 1 суппозиторию утром, на ночь и после каждого опорожнения кишечника до 4 раз в сутки. Побочное действие: возможные местные аллергические реакции (геморрагия, зуд). РУ: ЛС-001500. Дата последней инструкции: 17.08.2016. Условия отпуска: без рецепта.

**Торговое название: Релиф® Про**. Крем ректальный/суппозитории ректальные. МНН или группировочное название: флуокортолон + лидокаин. Показания к применению: геморрой, проктит, эзома в области ануса (для крема ректального). Способ применения и дозы: применять после проведения гигиенических процедур. Продолжительность лечения не должна превышать 2 недели. Крем ректальный следует наносить дважды в день, утром и вечером. В первые дни лечения крем можно наносить три раза в день. По мере облегчения симптомов часто бывает достаточно одной аппликации в день. Суппозитории ректальные – по одному суппозиторию вводит глубоко в задний проход два раза в день, утром и вечером, при тяжелой форме заболевания первые три дня вводит по одному суппозиторию три раза в день. При стабильном улучшении достаточно вводить по одному суппозиторию в сутки или через день. При сильно воспаленных и болезненных геморроидальных узлах, рекомендуется начинать лечение с крема. Противопоказания: туберкулезный и сифилитические процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания (например, ветряная оспа, реакция на вакцинацию, опоясывающий лишай) в области нанесения препарата; лечение детей и подростков; I триместр беременности; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Беременность и лактация: следует назначать с осторожностью, необходимо сопоставлять ожидаемую пользу лечения для матери с возможным риском для плода и младенца. В период беременности и лактации препарат должен использоваться непродолжительное время. Побочное действие: жжение; зуд; раздражение и аллергические реакции. При продолжительном лечении (более четырех недель) существует риск развития местных изменений кожи, таких как атрофия, стрии или телеангиэктазии. Особые указания: Пациенты, получающие противозидиметические препараты, должны применять лидокаин с осторожностью. При наличии грибовых инфекций в дополнение требуется проведение соответствующей противогрибовой терапии. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер крем ректальный: ЛСР-005202/09. Рег. номер суппозитории ректальные: ЛСР-005203/09, инструкция по применению от 21.02.2017. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.

L.RU.MKT.CC.02.2017.1642

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Облегчение симптомов геморроя. 2. Клинические рекомендации. Колоректология / Под ред. Ю. А. Шельгина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 – 528 с. : ил. 3. Благодаря особенностям лекарственной формы (мазь для ректального и наружного применения и суппозитории ректальные с маслом какао, обладающим смягчающим действием) при применении в составе комплексной терапии Мудров А.А. Использование препаратов фармакологического ряда «Релиф» в лечении больных проктологического профиля // Хирургия. – 2010. – №2. – с.50-54. 4. В составе комплексной терапии.



# фортранс®

## Двухэтапная схема ПЭГ 4000 (2л + 2л) — мировой стандарт подготовки<sup>1</sup>, обеспечивающий качественную очистку кишечника и хорошую переносимость<sup>2,3</sup>



**КАЧЕСТВЕННАЯ  
ОЧИСТКА КИШЕЧНИКА<sup>2</sup>**



**ХОРОШАЯ  
ПЕРЕНОСИМОСТЬ<sup>3</sup>**

### Советы для улучшения процесса подготовки препаратом Фортранс®:<sup>4</sup>



Прием Фортранса рекомендуется закончить не позднее, чем за 3–4 часа до начала исследования<sup>5</sup>



Для улучшения вкуса можно добавить в раствор сок цитрусовых без мякоти



Желательно пить охлажденным



Во время приема Фортранса рекомендуется ходить, выполнять круговые движения корпусом и легкий массаж передней брюшной стенки



Рег. ул. П №014306/01 от 17.08.07

Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией. Информация по препарату предоставляется специалисту в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на качество или у Вас возник вопрос по применению препаратов компании «Ипсен Фарма», передайте информацию своему лечащему врачу или в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская 17–23, тел: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7(8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999 30 28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях); 8(800) 700 40 25 (служба медицинской информации для специалистов здравоохранения).

Материал для специалистов здравоохранения.

1. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing Adequacy of Bowel Cleansing for Colonoscopy: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2014 Oct;147(4):903-24.; Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2013;45(2):142-50.; Mathus-Vliegen E, et al. Consensus guidelines for the use of bowel preparation prior to colonic diagnostic procedures: colonoscopy and small bowel video capsule endoscopy. *Curr Med Res Opin*. 2013 Aug;29(8):931-45.
2. Enestvedt BK, Tofani C, Laine LA, Tierney A, Fennerty MB. 4-Liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;10(11):1225-31.
3. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jun;73(6):1240-5.
4. Веселов В.В., Никифоров П.А., Федоров Е.Д. «Клинические рекомендации по подготовке к эндоскопическому исследованию толстой кишки». М. 2011.
5. Seo EH, Kim TO, Park MJ, et al. Optimal preparation-to-colonoscopy interval in split-dose PEG bowel preparation determines satisfactory bowel preparation quality: an observational. *Gastrointest Endosc*. 2012 Mar;75(3):583-90.

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

RUS-FTR.3.01/2018  
На правах рекламы

Таблица 1. Модифицированная шкала выраженности лучевого проктита RTOG/EORTC [14]

Степень выраженности	Влияние на качество жизни	Клинические проявления
Степень 0	Не влияет	Без каких-либо симптомов и вмешательств
Степень 1	Легкое и самоограничивающееся течение	Невыраженная диарея Редкие тенезмы Частота стула ≤5 раз в день Выделение небольшого количества слизи или крови
Степень 2	Управляемое консервативно, не влияющее на образ жизни, течение	Умеренная диарея и колики Частота стула >5 раз в день Выделение большого количества слизи или периодические кровотечения
Степень 3	Тяжелое, влияющее на качество жизни, течение	Стриктура кишки или кровотечение, требующие хирургического вмешательства
Степень 4	Жизнеопасное течение, требующее срочного лечения	Обструкция кишечника, образование свищей, интенсивное кровотечение, требующее госпитализации и срочного хирургического лечения
Степень 5	Смерть	Смертельный исход, непосредственно связанный с проявлениями заболевания

«светлого промежутка» [16,44]. Для клинической картины ХЛП помимо болевого синдрома характерны кровотечения, тенезмы, диарея, анальная инконтиненция. При этом у половины пациентов кровотечения бывают настолько обильными, что приводят к выраженной анемии, требующей гемотрансфузии или даже удаления органа [44].

Для оценки тяжести клинических проявлений ХЛП наиболее часто используют модифицированную шкалу оценки выраженности лучевого проктита RTOG/EORTC, предложенную в 1995 г. [6,14]. Первоначально она была разработана для оценки тяжести симптомов острого постлучевого проктита, однако, в последующем, стала использоваться и для проявлений ХЛП (Табл. 1) [6,8,21,23,41,44].

Помимо шкалы RTOG, во многих работах можно встретить упоминания об использовании шкалы LENT-SOMA [32], применяемой в качестве более конкретного описания тяжести клинических проявлений ХЛП с возможностью цифрового выражения субъективных показателей. Шкала представляет собой анкету, включающую 4 категории (S – subjective, O – objective, M – management, A – analytic), для каждой из которых приведены классические проявления постлучевого проктита. Тяжесть этих проявлений пациент оценивает самостоятельно по балльной системе от 0 до 4, где 0 баллов – отсутствие данного симптома, а 4 балла – максимальная степень его проявления. В последующем баллы суммируют и делят на общее количество критериев SOM (для прямой кишки их 14) [33].

Даже современная и качественно проведенная ЛТ не позволяет избежать поздних лучевых повреждений, а погрешность в подборе дозы и распределении лучевой нагрузки может вызвать выраженные повреждения прямой кишки и анального канала.

Следует отметить, что выраженность проявлений постлучевого проктита в значительной степени влияет на выбор тактики лечения, а лечение, назначаемое неспециализированными врачами, лишь усугубляет проявления постлучевого поражения [41]. Однако специализированных стационаров, занимающихся данной проблемой, практически нет, что обуславливает актуальность данной темы для проктологических больных. В отличие от острого лучевого проктита, лечением которого в подавляющем большинстве случаев занимаются врачи-радиотерапевты, ведение больных с ХЛП чаще всего требует привлечения хирургов и врачей других смежных специальностей.

#### Диагностика

Обычно диагностика ХЛП не вызывает затруднений: наличие лучевой терапии органов малого таза в анамнезе в совокупности с учащением стула и присутствием патологических примесей свидетельствует об активности процесса.

#### Эндоскопическое исследование

При затяжном хроническом течении проктита эндоскопически определяются множественные эрозии, язвы, фиброз и атрофия слизистой, рубцовые изменения (как правило, стриктуры), а также телеангиоэктазии. При этом чаще всего эндоскопическая картина принципиально не отличается от хронического воспалительного процесса [2,3].

#### Гистологическая картина

Морфологически ХЛП характеризуется наличием как специфических, так и неспецифических проявлений воспаления. Под неспецифическими изменениями понимают отек и воспалительную инфильтрацию собственной пластинки слизистой

оболочки с наличием в ней большого количества эозинофилов. Количество митозов и бокаловидных клеток уменьшается, происходит деформация крипт, слущивание поверхностного эпителия. Из специфических проявлений характерно наличие участков гиалиноза в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе, расширение капилляров с гиалинозом их стенки, наличие облитерирующего эндартериита мелких артерий и артериол в подслизистой основе со скоплением в ней фибробластов, участки склероза слизистой и подслизистой оболочек [1,5,7]. Магнитно-резонансная томография в большинстве случаев применяется для выявления межкишечных абсцессов, кишечных свищей, локальной перфорации кишки и прочих осложнений лучевого поражения кишечника [4].

### **Лечение**

Важно отметить, что, учитывая этиологию и патогенез ХЛП, его органосохраняющее лечение носит симптоматический характер, а единая эффективная стратегия терапии в настоящее время отсутствует.

На сегодняшний день используемые методики лечения ХЛП подразделяют на группу консервативных методов (клизмы с сульфатом, инстилляцией формалина, гипербарическая оксигенация [13,15,17,18,21,22,24,27,37,44]); эндоскопических методов (радиочастотная абляция, коагуляция аргоновой плазмой [9,20,28,30,35,36,38-40,43,44,46,47]); хирургических методов (формирование стомы, резекция/экстирпация прямой кишки [10,11,19,20,23,25,26,29,31,34,42,44]). Следует отметить, что с развитием современных технологий медикаментозное лечение ХЛП отходит на второй план и используется теперь больше как мера профилактики при умеренно выраженных проявлениях проктита.

### **Клизмы с сульфатом**

Сульфат – это высокосульфатированный полианионный дисахарид, влияющий на течение радиационного проктита через 2 механизма: защита слизистой желудочно-кишечного тракта и стимуляция ангиогенеза, за счёт чего увеличивается скорость заживления [44]. Несмотря на то, что большинство работ посвящено оценке эффективности применения сульфата в качестве профилактики и лечения острых лучевых повреждений прямой кишки, отдельные исследования отражают опыт его использования и при ХЛП [21,41].

Так, в рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование Kochhar R. et al. [21] было включено 37 пациентов с клинически неярко

выраженной картиной ХЛП. Пациенты получали четырёхнедельный курс перорального сульфасалазина (3,0 г 1 р/д) и преднизолоновых клизм (20 мг 2 р/д) (группа I, n=18) или клизм с сульфатом (2,0 г 2 р/д) (группа II, n=19) в течение того же периода времени. Через четыре недели было отмечено значительное клиническое улучшение в обеих группах: 8/15 (53,3%) пациентов в первой группе и 16/17 (94,1%) пациентов из второй группы ( $p<0,01$  для группы I и  $p<0,001$  для группы II). Эндоскопически наблюдалось заживление изъязвлений ( $p<0,001$  для группы I и  $p<0,001$  для группы II). Осложнений лечения при этом в обеих группах отмечено не было.

### **Инстилляцией формалина**

Формалин представляет собой альдегид, который при контакте с тканями вызывает изменение нативной структуры последних за счёт связывания аминокислотных групп в белках с атомами азота. При ХЛП в тканях с активной неоваскуляризацией формалин вызывает химически опосредованный некроз, приводящий к склерозированию вновь образующихся сосудов, тем самым снижая риск возникновения кровотечения [22]. Формалиновую инстилляцию слизистой прямой кишки успешно использовали в нескольких исследованиях, однако оказываемый лечебный эффект зачастую сопровождался разного рода побочными явлениями [24,27,37].

В небольшом исследовании Seow-Choen et al. [37] восемь пациентов с геморрагическим ХЛП были пролечены путём введения в прямую кишку раствора формалина с экспозицией 20 минут. Кровотечение было купировано после первой процедуры у 7 из 8 пациентов, и при последующем наблюдении (4-6 мес.) повторных эпизодов не отмечалось. У одного пациента наблюдался повторный эпизод кровотечения, по поводу чего была проведена ещё одна процедура. В результате эпизодов кровотечений больше не наблюдалось, однако, в последующем, пациент отметил увеличение ранее существовавшей (до проводимого лечения) стриктуры, в связи с чем потребовалось бужирование.

В проспективном исследовании Parades et al. [27], включившем 33 пациента с ХЛП, обнаружено, что после 1-2 инстилляций 4% формалина у 70% пациентов (n=23) имело место полное купирование кровотечения. При этом у 18% (n=6) пациентов в последующем сформировались стриктуры прямой кишки и анального канала, а у 5 пациентов усугубилась анальная инконтиненция. Таким образом, уровень осложнений после лечения формалином составил 33% (n=11).

О токсическом воздействии формалина по резуль-

татам своего исследования сообщает Luna-Pérez P. et al. [24]. Лечение инстилляцией 4% формалина было проведено двадцати пациенткам с клинической картиной ХЛП. Полное прекращение кровотечения отмечено у 17 пациентов уже после первого введения. Ещё троим потребовалась дополнительная процедура, после которой эффект был достигнут лишь в одном случае. Общее количество пациентов с достигнутым эффектом составило 90%. При этом у 5 пациентов имела место умеренно выраженная боль после проведенной процедуры, у одного из пациентов развился некроз участка воздействия, в связи с чем была выполнена операция Гартмана. Кроме того, у 2 пациенток образовался ректовагинальный свищ, потребовавший формирования отключающей стомы у одной и экстирпации прямой кишки у другой пациентки. Таким образом, высокая вероятность возникновения побочных эффектов (до 40-70%) является причиной ограниченного использования данного метода, несмотря на его высокую эффективность [27,37,44].

#### **Гипербарическая оксигенация (ГБО)**

Гипербарическая оксигенация (ГБО) – вид лечения, который стимулирует врожденные способности организма к регенерации посредством поступления в него 100% кислорода в условиях повышенного давления. ГБО индуцирует рост и деление поврежденных сосудистых эндотелиальных клеток и улучшает активность антиоксидантных ферментов, тем самым снижая концентрацию свободных радикалов в организме.

Убедительные данные, подтверждающие лечебный эффект ГБО в лечении ХЛП, приведены в работе Clarke R. et al. [13], в которой авторы опубликовали результаты рандомизированного исследования, включившего 120 пациентов с рефрактерным лучевым проктитом. Пациенты были разделены на 2 равные группы. Первой группе пациентов проводили лечение ГБО при абсолютном давлении 2,0 атм., второй группе пациентов – при давлении 1,0 атм., с последующим переходом к схеме лечения, соответствующей противоположной группе. Оценку эффекта производили при помощи шкалы SOMA-LENT. Предварительные итоги были подведены после завершения первоначального распределения, при котором у 56 (88,9%) из 63 пациентов в первой группе была отмечена положительная динамика, в то время, как только 35 (62,5%) из 56 пациентов в группе 2 имели аналогичный эффект. Точный критерий Фишера ( $p=0,0009$ ) и логистический регрессионный анализ ( $p=0,0011$ ) показали, что в первой группе была значительно более высокая доля улучшения/излечения. После проведен-

ного лечения 19 пациентов (15,8%) предъявляли жалобы на боли и дискомфорт в ушах вследствие баротравмы. Пятнадцати пациентам потребовалось специализированное лечение у оториноларинголога, четверо в лечении не нуждались. У 4 (3,3%) пациентов наблюдалась преходящая близорукость. Два (1,7%) пациента жаловались на чувство тревоги, одному из которых потребовалось введение седативных препаратов.

В рандомизированном контролируемом исследовании Glover et al. [18], включившем 84 пациента с геморрагическим ХЛП второй степени по опроснику LENT-SOMA, пациентов рандомизировали в 2 группы лечения (первая группа ( $n=55$ ) – поступление 100% кислорода при давлении 2-4 АТА; вторая группа ( $n=29$ ) – поступление 21% кислорода при давлении 1-3 АТА). Длительность одного сеанса для обеих групп – 90 минут. Лечение проводилось 1 раз в 5 дней в течение 8 недель. Оценка эффективности проводилась при помощи опросника IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). В последующем из исследования были исключены 9 участников из 1-й группы и 6 участников из 2-й группы в связи с невыполнением предписания исследования. При последующем анализе 46 пациентов 1-й группы и 23 пациентов 2-й группы через 12 месяцев не было обнаружено существенных различий ни в изменении показателя функции кишечника IBDQ (U-критерий Манна-Уитни 0,67,  $p=0,50$ ), ни в изменении показателя частоты кровотечений (U-критерий Манна-Уитни 1,69,  $p=0,092$ ). При этом у 16 (30%) и 3 (11%) пациентов из 1-й и 2-й групп, соответственно, отмечались повышенная утомляемость, боли в ушах, а также преходящая близорукость.

По данным большинства авторов, гипербарическая оксигенация чаще всего применяется в качестве дополнения к медикаментозной терапии, однако имеются работы по использованию этого метода как самостоятельного. По разным данным, эффективность применения гипербарической оксигенации достигает 83-90%, однако и частота осложнений составляет 20-30%, причём осложнения сопряжены с баротравмой и нередко требуют дополнительного лечения [13,15,18,24].

#### **Радиочастотная абляция (РЧА)**

Метод РЧА стали использовать для лечения ХЛП не так давно, до этого эту методику применяли для лечения метастатического поражения печени или пищевода Барретта [38]. Одними из первых об использовании РЧА для лечения постлучевого проктита сообщили Zhou C. et al. [47]. Авторы привели данные о 3 пациентах с ректальными кровотечениями, у которых гемостатический эффект во

всех трёх случаях был достигнут после 1-2 сеансов РЧА при помощи установки «Halo 90» с энергией 300 Вт и мощностью 10 Дж/см<sup>2</sup>. Контроль проводили эндоскопически и подтвердили эпителизацию слизистой оболочки в области предшествующего кровотечения, а также отсутствие стриктур или язв. Аналогичные результаты были получены при обследовании через 7 месяцев после лечения.

Исследование, проведенное Rustagi T. et al. [35], включило 39 пациентов с клинической картиной хронического геморрагического постлучевого проктита. Количество сеансов РЧА варьировало от 1 до 4 (в большинстве случаев – 2), интервал между сеансами составил 18 недель. Качество проведенного лечения оценивали по эндоскопической шкале плотности ректальных телеангиоэктазий (RTD) и изменению среднего уровня гемоглобина. Изначально средний показатель гемоглобина составлял 118±20 г/л. Применение шкалы RTD подразумевает под собой оценку количества телеангиоэктазий с градацией от 0 до 3. Степень «0» обозначает нормальную слизистую оболочку, степень «1» обозначает менее 10 дискретных телеангиоэктазий, степень «2» обозначает один участок скопления и/или более 10 дискретных телеангиоэктазий, степень «3» обозначает более 2 участков скопления телеангиоэктазий. Средний показатель гемоглобина после лечения составил 135±16 г/л (p<0,0001). По шкале RTD также отмечено улучшение в среднем показателе концентрации телеангиоэктазий от «3» до «0» (p<0,0001). В результате лечения методом РЧА необходимость гемотрансфузии и получения препаратов железа снизились у 92% и 82% пациентов, соответственно. Наиболее частыми были такие побочные эффекты, как аноректальная боль легкой и умеренной интенсивности, временная анальная инконтиненция, и реже всего – изъязвление перианальной кожи.

Методика РЧА обладает высокой эффективностью (от 82 до 100% (p<0,0001)) и, вместе с тем, достаточно вариабельной частотой осложнений (7-52%). Общедоступна лишь небольшая часть работ по данной тематике, а среди исследований нет рандомизированных, в связи с чем сформировать более полную картину о данной методике пока не представляется возможным [28,35].

#### **Аргоно-плазменная коагуляция (АПК)**

Одним из наиболее перспективных и эффективных методов лечения постлучевых ректальных кровотечений в настоящее время является аргоно-плазменная коагуляция. В исследовании Alfadhli A. et al. [9] приведено ретроспективное сравнение 22 пациентов, которых лечили либо АПК (n=11), либо инстилляцией формалина (n=8), а также обоими

вышеуказанными методами (n=3). Критериями эффективности считали увеличение гемоглобина на 10% по сравнению с исходным уровнем или полную нормализацию уровня гемоглобина (мужчины – выше 130 г/л, женщины – выше 115 г/л), без необходимости в гемотрансфузии. Оценка эффективности производили через 3 месяца после лечения. Средний уровень гемоглобина до терапии составлял 107 г/л. Пациентам было проведено, в среднем, 1,78 сеансов АПК и 1,81 сеансов инстилляцией формалина. В группе АПК у 11 (79%) пациентов из 14 отмечен положительный результат (в среднем за 1 сеанс), а в группе применения формалина подобного эффекта удалось добиться лишь в 3 (27%) случаях из 11 пролеченных (за 2 и более сеансов) (p=0,017). Осложнения в виде абдоминальной и ректальной боли, а также лихорадки наблюдали у 2 пациентов после АПК и у 9 пациентов после инстилляцией формалина (p=0,001). Среднее повышение уровня гемоглобина в группе АПК составляло 20 г/л по сравнению с 14 г/л в группе применения формалина (p=0,017).

Интересные результаты приводят Yeoh E. et al. [46]. Авторы сообщают о 30 пациентах с хроническими рефрактерными ректальными кровотечениями (≥1 в неделю и/или требующие переливания крови), рандомизированными в 2 группы: с использованием АПК (n=17) и применением инстилляций формалина (n=13). Контроль эффективности включал анкетирование, функциональное исследование запирающего аппарата и ТРУЗИ до и после лечения. Конечный результат – сокращение частоты ректальных кровотечений до «не более 1 раза в месяц» достигнут у 94% пациентов из группы АПК и 100% из группы формалиновой инстилляцией после 2 сеансов в каждой группе. Различий между побочными эффектами двух методов лечения, включая болевой синдром и анальную инконтиненцию, отмечено не было. При последующем наблюдении (6 месяцев) различий в частоте рецидивов кровотечений не отмечено. Однако у пациентов, пролеченных АПК, не наблюдали снижения функции и показателя сенсорного восприятия запирающего аппарата прямой кишки, в отличие от группы лечения формалином.

Swan M. et al. [40] в своем проспективном (n=50), нерандомизированном исследовании оценивали эффективность АПК для пациентов с ХЛП. Частичное или полное купирование ректального кровотечения отмечено у 68% пациентов после 1 сеанса и у 96% – после 2 сеансов, при этом лишь у одного пациента было отмечено длительное осложнение в виде боли в области прямой кишки. Похожие результаты получены Silva R. et al. [39]: 28 пациентов с анемией (n=18) и постоянными

кровотечениями, требующими гемотрансфузий (n=10), получали лечение АПК при потоке аргона 1,5 л/мин. и мощности 50 Вт. Тяжесть ректального кровотечения оценивали от 0 баллов (самая низкая) до 4 баллов (самая высокая), также определяли уровень гемоглобина до и после проведенного лечения. Всего было проведено 82 сеанса терапии (в среднем, около 3 сеансов на пациента). Показатель тяжести ректального кровотечения снизился, как минимум, на 1 пункт для всех (кроме 2 пациентов) со средних значений 2,96 до 0,68. Средний уровень гемоглобина увеличился на 12 г/л (19 г/л среди анемичных пациентов). Клинически значимых осложнений не наблюдалось.

АПК представляет собой достаточно безопасный и эффективный метод лечения. Частота осложнений при использовании данного метода варьирует от 2% до 28% и ассоциируются, преимущественно, с перфорацией стенки кишки, что может быть связано с различием в методиках и использовании разных режимов коагуляции [36,43]. Важно отметить, что методика АПК направлена на лечение лишь геморрагического компонента проктита и практически никак не влияет на другие симптомы ХЛП. Однако, учитывая то, что ректальное кровотечение является наиболее опасным и жизнеугрожающим осложнением ХЛП, требующим частых госпитализаций пациентов для коррекции анемии вплоть до проведения гемотрансфузий, а симптоматическое лечение является экономически затратным, данный метод представляется весьма перспективным для дальнейшего изучения.

### **Хирургические методы лечения**

#### *Формирование стомы*

Для некоторых пациентов с ХЛП клинические проявления в виде боли, тенезмов и кровотечения могут усугубляться в связи с контактом кишечного содержимого с пораженной слизистой прямой кишки, что требует формирования стомы у 20% больных с хроническими постлучевыми поражениями дистальных отделов толстой кишки 3 и 4 стадии [10]. По данным рандомизированных и популяционных исследований, частота формирования колостом по поводу постлучевого проктита варьирует от 15% до 36%. При этом в 10% случаев колостомы формируют как временные (для купирования симптомов), однако значительная их часть становится постоянными [31,34]. Исследование, посвященное хирургическому лечению ХЛП, было проведено Pricolo V. et al. [29]. В своём ретроспективном обзоре, включившем результаты лечения за тридцатилетний период, авторы сообщили о 60 пациентах, оперированных по поводу постлучевого поражения толстой кишки, из которых: 11 случаев

поражения слепой кишки, 1 случай – поперечной ободочной кишки, 10 случаев – сигмовидной кишки и 38 случаев поражения прямой кишки. 36 (60%) больным была сформирована отключающая стома, 18 (30%) пациентам – выполнена резекция кишки, а в 6 (10%) случаях – сформирован обходной анастомоз. Из 36 пациентов у девяти возникли перистомальные осложнения (5 – грыжи, 2 – пролапс, 2 – стриктура), семи из которых потребовалась повторная операция. У девяти из 18 пациентов, перенесших резекцию кишки, была сформирована превентивная стома, которая предполагалась как временная. Успешное купирование симптомов было достигнуто у 43/60 (71,7%) пациентов, однако формирование постоянной стомы потребовалось в 42/60 (70%) случаях. Общая летальность составила 4/60 (6,7%), что, скорее всего, связано с достаточно тяжелым соматическим состоянием пациентов, обусловленным клинической выраженностью и затяжным течением постлучевого проктита.

#### *Резекция кишечника, экстирпация прямой кишки*

При лечении пациентов с тяжелым рефрактерным постлучевым поражением кишечника используют наиболее радикальные хирургические вмешательства, такие как резекция пораженного участка кишки (при локальном поражении ободочной кишки, либо петель тонкой кишки), либо экстирпация (в случае тотального поражения дистальных отделов толстой кишки). Такое вмешательство предлагают только пациентам, которые не отвечают на консервативную терапию, и, как следствие, применяют относительно редко. Кандидатами могут считаться пациенты с 4 степенью проктита по шкале RTOG/EORTC, то есть у этих больных резекцию кишки рассматривают как последний, наиболее радикальный, вариант лечения постлучевого проктита. В литературе встречаются различные данные о рисках возникновения осложнений (от 15% до 80%) и летальности (3-9%), связанных с этими операциями [11,23,25,34]. В ретроспективном исследовании Lucarotti M. et al. [23], включившем 14 пациентов с 3 и 4 степенями проктита по RTOG/EORTC после лучевой терапии на органы малого таза, восьми пациентам выполнялось хирургическое лечение, остальных (n=6) лечили малоинвазивными методами (коагуляция лазером, инстиляция формалином). Показаниями к операции были: ректовагинальный свищ (n=4), стриктура прямой кишки (n=1), радиационный проктит (n=8) и тонкокишечная непроходимость (n=1). Семи пациентам была выполнена резекция толстой кишки, из них: 4 – резекции с коло-анальным анастомозом и J-резервуаром, 2 – низкие передние резекции и 1 – резекция с колональным ана-

стомозом без резервуара. Летальных исходов не было. Лишь в 1 случае из 8, леченных хирургически, отмечалось сохранение проявлений проктита. В то же время, Russell J. et al. сообщили о высоких показателях несостоятельности анастомозов и осложнений промежностных ран (30% и 24%, соответственно) после выполнения резекций и экстирпаций толстой кишки по поводу ХЛП [34]. Экстирпация прямой кишки (резекция кишечника – в случае локального поражения) на сегодняшний день является наиболее радикальным способом лечения радиационного проктита [34,42]. Частота осложнений при этом достаточно велика, кроме того, данные операции связаны с формированием постоянной стомы и чаще всего используются при тяжело текущих рефрактерных проктитах, а также в угрожающих жизни ситуациях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достаточно широкий спектр современных методов лечения, единой тактики ведения больных с ХЛП на сегодняшний день не существует. Современные методы лечения, безусловно, имеют определенную эффективность, которая, однако, не подтверждена хорошо спланированными проспективными контролируруемыми рандомизированными исследованиями. Следует также учитывать тот факт, что лучевой проктит – это проблема, находящаяся вне компетенции какой-либо одной, конкретной медицинской специальности, и помощь данной категории пациентов зачастую вынуждены оказывать в неспециализированном учреждении.

С другой стороны, в последнее время на фоне развития медицинских технологий отмечается значительный прирост пациентов, у которых эффективное лечение новообразований органов малого таза ограничивается применением лучевой терапии, следствием чего, несомненно, может стать пропорциональное увеличение количества поздних лучевых осложнений, в частности ХЛП. Все это обуславливает актуальность развития и дальнейшего совершенствования органосохраняющих методик лечения пациентов данной категории.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. / Л.И.Аруин, Л.Л.Капуллер, В.А.Исаков и соавт. // Триада. – X, 1998. – 496 с.
2. Бардычев, М.С. Лучевые повреждения прямой кишки после терапии рака шейки матки с применением шлангового аппарата «Агат-В» и их лечение / М.С.Бардычев и соавт. // Мед. радиол. – 1981. – № 4. – с. 28-31.
3. Бардычев, М.С. Местные лучевые повреждения. / М.С.Бардычев, А.Ф.Цыб // М.: Медицина, 1985. – 240 с.
4. Бурковская, В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. / В.А.Бурковская // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 3-4. – с. 18-24.
5. Гастроэнтерология и гепатология / Под ред. А.В.Калинина, А.И.Хазанова // М.: Миклош, 2007. – 602 с.
6. Дунаева, Е.А. Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов. / Е.А.Дунаева, А.В.Бойко, Л.В.Демидова и соавт. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2015. – № 60. – с. 62-63.
7. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебное пособие / Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский // М.: Мед-пресс-информ, 2011. – 560 с.
8. Шельгин, Ю.А. Опухоли анального канала и перианальной кожи: Практическое руководство для врачей. / Ю.А.Шельгин, М.И.Нечушкин, Е.Г.Рыбаков // Практическая медицина. – 2011. – 128 с.
9. Alfadhli, A.A. Efficacy of argon plasma coagulation compared to topical formalin application for chronic radiation proctopathy. / A.A.Alfadhli, W.M.Alazmi, T.Ponich et al. // Can. J. Gastroenterol. – 2008. – № 22 (2). – p. 129-32.
10. Allal, A.S. Impact of clinical and therapeutic factors on major late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma. / A.S.Allal, B.Mermillod, A.D. Roth et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – № 39 (5). – p. 1099-105.
11. Anseline, P.F. Radiation injury of the rectum: evaluation of surgical treatment. / P.F.Anseline, I.C.Lavery, V.W. Fazio et al. // Ann. Surg. – 1981. – № 194. – p. 716-724.
12. Cho, K.H. Proctitis after conventional external radiation therapy for prostate cancer: Importance of minimizing posterior rectal dose. / K.H. Cho, C.K. Lee, S.H. Levitt // Radiology. – 1995. – № 195 (3). – p. 699-703.
13. Clarke, R.E. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. / R.E. Clarke, L.M.Tenorio, J.R.Hussey et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2008. –



- № 72 (1). – p. 134-143.
14. Cox, J.D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). / J.D. Cox, J. Stetz, T.F. Pajak // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – № 31. – p. 1341-1346.
15. Feldmeier, J.J. Hyperbaric oxygen as a prophylaxis for radiation-induced delayed enteropathy. / J.J. Feldmeier, I. Jelen, D.A. Davolt et al. // *Radiotherapy and Oncology.* – 1995. – № 35 (2). – p. 138-44.
16. Garg, A.K. Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. / A.K. Garg, W.Y. Mai, J.E. McGary et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – № 66. – p. 1294-1305.
17. Gelblum, D.Y. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. / D.Y. Gelblum, L. Potters // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – № 48. – p. 119-124.
18. Glover, M. Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): a randomised, double blind, sham controlled phase 3 trial. / M. Glover, G.R. Smerdon, H.J. Andreyev et al. // *Lancet Oncol.* – 2016. – № 17. – p. 224-33.
19. Glynne-Jones, R. Background and current treatment of squamous cell carcinoma of the anus. / R. Glynne-Jones, W. Saleem, M. Harrison et al. // *Oncol. Ther.* – 2016. – № 4. – p. 135-172.
20. Irving, F. Management of advanced radiation proctitis. / F. Irving, W. Chanin, J. McElwain. // *Ann Surg.* – 1959. – № 150. – p. 890-4.
21. Kochhar, R. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. / R. Kochhar, F. Patel, A. Dhar et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 1991 Jan. – № 36 (1). – p. 103-7.
22. Laterza, L. Management of radiation-induced rectal bleeding. / L. Laterza, P. Cecinato, A. Guido et al. // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2013. – № 15 (11). – p. 355.
23. Lucarotti, M.E. Surgical management of intestinal radiation injury. / M.E. Lucarotti, R.A. Mountford, DC. Bartolo // *Dis. Colon Rectum.* – 1991. – № 34. – p. 865-869.
24. Luna-Pérez, P. Formalin instillation for refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis. / P. Luna-Pérez, S.E. Rodríguez-Ramírez // *J. Surg. Oncol.* – 2002. – № 80 (1). – p. 41-4.
25. Marks, G. The surgical management of the radiation-injured intestine. / G. Marks, M. Mohiuddin // *Surg. Clin. North Am.* – 1983. – № 63. – p. 81-96.
26. Nilsson, P.J. Epidermoid anal cancer: a review of a population-based series of 308 consecutive patients treated according to prospective protocols. / P.J. Nilsson, C. Svensson, S. Goldman et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – № 61 (1). – p. 92-102.
27. Parades, V. Formalin application in the treatment of chronic radiation-induced hemorrhagic proctitis – an effective but not risk-free procedure: a prospective study of 33 patients. / V. Parades, I. Etienney, P. Bauer et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2005. – № 48 (8). – p. 1535-41.
28. Pigò, F. Radiofrequency ablation for chronic radiation proctitis: our initial experience with four cases. / F. Pigò, H. Bertani, M. Manno et al. // *Tech. Coloproctol.* – 2014. – № 18 (11). – p. 1089-92.
29. Pricolo, V.E. Surgery for radiation injury to the large intestine. Variables influencing outcome. / V.E. Pricolo, P.C. Shellito // *Dis. Colon Rectum.* – 1994. – № 37 (7). – p. 675-84.
30. Ravizza, D. Frequency and outcomes of rectal ulcers during argon plasma coagulation for chronic radiation-induced proctopathy. / D. Ravizza, G. Fiori, C. Trovato et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – № 57 (4). – p. 519-25.
31. Robertson, I. Prospective analysis of stoma-related complications. / I. Robertson, E. Leung, D. Hughes et al. // *Colorectal Dis.* – 2005. – № 7. – p. 279-285.
32. Rubin, P. LENT SOMA scales for all anatomic sites. / P. Rubin, L. Constine, L. Fajardo et al. // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 1995. – № 31 (5). – p. 1049-1091.
33. Rubin, P. Overview: late effects of normal tissues (LENT) scoring system. / P. Rubin, L. Constine, L. Fajardo et al. // *Radiother. Oncol.* – 1995. – № 35 (1). – p. 9-10.
34. Russell, J.C. Operative management of radiation injuries of the intestinal tract. / J.C. Russell, J.P. Welch // *Am. J. Surg.* – 1979. – № 137. – p. 433-442.
35. Rustagi, T. Treatment of chronic radiation proctopathy with radiofrequency ablation (with video). / T. Rustagi, F.S. Corbett, H. Mashimo // *Gastrointest. Endosc.* – 2015. – № 81 (2). – p. 428-36.
36. Sato, Y. Argon plasma coagulation treatment of hemorrhagic radiation proctopathy: the optimal settings for application and long-term outcome. / Y. Sato, T. Takayama, T. Sagawa et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – № 73 (3). – p. 543-9.
37. Seow-Choen, F. A simple and effective treatment for hemorrhagic radiation proctitis using formalin. / F. Seow-Choen, H.S. Goh, K.W. Euet. al. // *Dis. Colon Rectum.* – 1993 Feb. – 3№ 6 (2). – p. 135-8.
38. Shaheen, N.J. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. / N.J. Shaheen, P. Sharma, B.F. Overholt et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 360 (22). – p. 2277-88.
39. Silva, R.A. Argon plasma coagulation therapy for

- hemorrhagic radiation proctosigmoiditis. / R.A.Silva, A.J.Correia, L.M.Dias et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – № 50 (2). – p. 221-4.
40. Swan, M.P. Efficacy and safety of single-session argon plasma coagulation in the management of chronic radiation proctitis. / M.P.Swan, G.T.Moore, W.Sievert et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – № 72 (1). – p. 150-4.
41. Tagkalidis, P.P. Chronic radiation proctitis. / P.P.Tagkalidis, J.J.Tjandra // *ANZ J. Surg.* – 2001. – № 71. – p. 230-237.
42. Turina, M. Frequency and surgical management of chronic complications related to pelvic radiation. / M.Turina, A.M.Mulhall, S.S.Mahid et al. // *Arch. Surg.* – 2008. – № 143. – p. 46-52.
43. Villavicencio, R.T. Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hematochezia related to radiation proctopathy. / R.T.Villavicencio, D.K.Rex, E.Rahmani // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – № 55 (1). – p. 70-4.
44. Weiner, J.P. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. / J.P.Weiner, T.W.Andrew, D.Schwartz // *World Journal of Gastroenterology.* – 2016. – № 22 (31). – p. 6972-6986.
45. Xian-rui, W. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Ulcerative Proctitis, Chronic Radiation Proctopathy, and Diversion Proctitis. / W.Xian-rui, L.Xiu-li, K.Seymour et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2015. – № 21 (3). – p. 703-15.
46. Yeoh, E. Argon plasma coagulation therapy versus topical formalin for intractable rectal bleeding and anorectal dysfunction after radiation therapy for prostate carcinoma. / E.Yeoh, W.Tam, M.Schoeman et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – № 87 (5). – p. 954-9.
47. Zhou, C. Effective treatment of chronic radiation proctitis using radiofrequency ablation. / C.Zhou, D.C.Adler, L.Becker et al. // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2009. – № 2 (3). – p. 149-156.

Первый и единственный пероральный JAK-ингибитор, одобренный для ЯК

**НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ:  
ОДОБРЕН ДЛЯ УМЕРЕННОГО И ТЯЖЕЛОГО ЯК**

В случае когда терапия препаратами группы 5-АСК\* и кортикостероидами недостаточна для пациентов с ЯК, Вы можете назначить Яквинус®

**БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ  
ЭФФЕКТ**  
ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ КАЧЕСТВА  
ПРЕПАРАТА ЯКВИНУС®

- Быстрая индукция и стабильное поддержание ремиссии при пероральной терапии
- Уменьшает ректальное кровотечение и частоту стула через 3 дня
- Устойчивая бесстероидная ремиссия
- Высокий профиль безопасности в ЯК, сопоставимый с другими показаниями
- Назначен более 115 000 пациентам с РА по всему миру

\*5-АСК = 5-аминосалициловая кислота.  
ЯК = язвенный колит

## Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

Регистрационный номер: ЛП-002026

Торговое наименование: Яквинус.

Международное непатентованное или группировочное наименование: тофацитиниб.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.  
**Фармакотерапевтическая группа:** селективные иммунодепрессанты.

**Фармакологические свойства:** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназа, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитонинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН-γ.

### Показания к применению

#### Ревматоидный артрит

Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

#### Псориатический артрит

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

#### Бляшечный псориаз

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.

#### Язвенный колит

Яквинус (тофацитиниб) показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО).

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлей-

кинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтергины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции; тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность (безопасность и эффективность не исследовались); период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

#### С осторожностью

Препарат Яквинус следует применять с осторожностью: при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

#### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус у беременных женщин не проводились. Яквинус не следует принимать во время беременности. Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом Яквинус и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата. Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Яквинус.

#### Способ применения и дозы

Внутри вне зависимости от приема пищи.

#### Ревматоидный артрит

Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небологическими БПВП. Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию.

#### Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со БПВП.

#### Бляшечный псориаз

Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (такие см. подраздел «Особые категории пациентов»).

#### Язвенный колит

Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых

пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель и 5 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии. Индукционную терапию прерывают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16. Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением дозы 10 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился нежелательный эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки.

#### Побочное действие

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции.

#### Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею.

#### Псориатический артрит

При активном псориатическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.

#### Бляшечный псориаз

У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрация холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль.

#### Язвенный колит

Нежелательные реакции представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пирексию и головную боль.

**Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

**Срок годности:** 3 года.

**Условия отпуска:** Отпускают по рецепту.



ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

PP-XEL-RUS-0074  
03.07.2018

**ЯКВИНУС**  
тофацитиниб  
5 мг, таблетки



## EVIS EXERA III

### Совершенствуйте искусство эндоскопии

Эндоскопическая система Evis Exera III создана для настоящих ценителей максимально качественной визуализации, для тех, кто знает толк в удобстве управления во время проведения исследования, и для тех, кто хочет получать удовольствие от ежедневного комфортного рабочего процесса

Подробнее на сайте компании [www.olympus.com.ru](http://www.olympus.com.ru)

# МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРОИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

Коваленко Д.Е.<sup>1</sup>, Атрощенко А.О.<sup>1</sup>, Варданян А.В.<sup>2</sup>, Хатьков И.Е.<sup>1</sup>, Чудных С.М.<sup>1</sup>, Поздняков С.В.<sup>1</sup>, Данилов М.А.<sup>1</sup>, Саакаян Г.Г.<sup>1</sup>, Долгопятов И.А.<sup>1</sup>, Абдулатипова З.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МКНЦ им. А.С.Логина ДЗМ, г. Москва  
(директор – чл.-корр. РАН, профессор И.Е.Хатьков)

<sup>2</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва  
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

*[Ключевые слова: геморрой, воспалительные заболевания кишечника, HAL-RAR, болезнь Крона]*

## MINIMAL-INVASIVE APPROACH FOR HEMORRHOIDS TREATING IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (review)

Kovalenko D.E.<sup>1</sup>, Atroschenko A.O.<sup>1</sup>, Vardanyan A.V.<sup>2</sup>, Khatkov I.E.<sup>1</sup>, Chudnykh S.M.<sup>1</sup>, Pozdnyakov S.V.<sup>1</sup>, Danilov M.A.<sup>1</sup>, Saakyan G.G.<sup>1</sup>, Dolgopyatov I.A.<sup>1</sup>, Abdulatipova Z.M.<sup>1</sup>  
Moscow Clinical and Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia  
State scientific centre of coloproctology, Moscow, Russia

*[Key words: hemorrhoids, inflammatory bowel disease, HAL-RAR, Chron's disease]*

**Адрес для переписки: Коваленко Д.Е., «Московский клинический научный центр им. А.С.Логина  
Департамента здравоохранения г. Москвы», шоссе Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123;  
тел.: +7 (916) 331-79-96, e-mail: dima\_77791@mail.ru,**

В настоящее время геморрой признан одним из наиболее распространенных заболеваний человечества. При этом, частота его возникновения в разных странах сильно отличается [16]. В Российской Федерации она составляет 130-145 человек на 1000 взрослого населения, а в структуре колопроктологических заболеваний частота геморроя составляет не менее 40% [1]. Выбор метода лечения пациентов с геморроидальной болезнью до сих пор является серьезной дилеммой для врача. Новые технологии последних лет позволили в значительной степени улучшить качество хирургических методов лечения геморроя. Тем не менее, вопрос о наиболее оптимальном варианте хирургического вмешательства до настоящего времени остается нерешенным, а данные об эффективности различных методик зачастую противоречивы [9]. Актуальной проблемой на сегодняшний день является тактика лечения геморроя у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

У больных данной группы отмечается атипичное течение геморроя, проявляющееся в виде частых кровотечений и тромбозов геморроидальных узлов. Воспалительные изменения слизистой и кожи анального канала приводят к снижению ее репаративных возможностей, ригидности, ломкости, склонности к разрывам [23,2,3,6]. Частота симптоматического геморроя у пациентов с ВЗК составляет от 3,3% до 20,7% [22,14,21,7]. Данные цифры могут быть недостоверны в связи с тем, что клинические проявления ВЗК могут маскировать симптоматику геморроидальной болезни [12]. Некоторые авторы считают, что длительные и частые приступы диареи, характерные для этих больных, провоцируют развитие геморроидальной болезни [14,19,13]. Болезнь Крона (БК) в форме перианальных проявлений может имитировать клинику геморроя, что приводит к постановке ложного диагноза [17,10,8]. Данная проблема на сегодняшний день мало изучена, и не решена тактика

ведения пациентов с сочетанием данных патологий, что объясняет актуальность данной темы и необходимость дальнейших исследований.

Консервативные методы лечения геморроя у пациентов с ВЗК имеют ограниченную результативность и не способны полностью избавить пациентов от жалоб. Выполнение инвазивных вмешательств вызывает небезосновательные опасения у колопроктологов. В одной из первых статей на тему хирургического лечения геморроидальной болезни у больных с ВЗК Jeffery с соавторами провели ретроспективный анализ, включающий 42 пациента с язвенным колитом (ЯК) и 20 пациентов с БК, подвергшихся хирургическому лечению геморроя. Более половины случаев оперативного лечения пациентов с БК (n=11) сопровождались тяжелыми осложнениями [18]. Несмотря на столь угрожающие результаты, необходимо отметить, что данная статья была опубликована более 40 лет назад и характер осложнений авторами не указан. В других, более поздних исследованиях, также посвященных проблемам лечения геморроидальной болезни у больных с ВЗК, авторами также было показано аналогичное число осложнений после оперативного лечения, однако вновь характер и степень осложнений продемонстрированы не были [20,23].

В то же время, Wolkomir с соавторами опубликовали исследование, в котором показали, что у пациентов с БК, перенесших операцию по поводу симптоматического геморроя, вообще не было отмечено каких-либо осложнений. Авторы пришли к выводу, что больным с воспалительными заболеваниями кишечника в стадии ремиссии в отдельных случаях возможно проведение хирургического лечения геморроидальной болезни [24]. Однако, нельзя не подчеркнуть, что в данной работе отсутствует подробное описание самих пациентов, не указана локализация основного заболевания и методы диагностики, что заставляет относиться к полученным результатам скептически.

D'Ugo S. с соавторами опубликовали собственные результаты лечения 45 пациентов с БК и геморроем [12]. Первоначально всем пациентам проводилась консервативная терапия геморроидальной болезни. В отсутствие диареи она включала диету с высоким содержанием клетчатки, употребление большого количества жидкости. Также были предложены теплые сидячие ванночки. В случае тромбоза геморроидальных узлов при первом амбулаторном осмотре пациента или, если симптомы геморроя сохранялись через 12 недель от момента начала терапии, к первой линии терапии добавлялись оральные ангиопротекторы.

В результате для 17 (37,8%) пациентов консер-

вативный метод лечения был неэффективен, что потребовало хирургического лечения. В 11 (24,4%) случаях выполнена открытая геморроидэктомия, в 3 (6,7%) – закрытая, в 1 (2,2%) – степлерная геморроидопексия, в 2 (2,4%) наблюдениях выполнено латексное лигирование геморроидальных узлов. Осложнения отмечены в 7 (41,2%) случаях. Наиболее частым из них было послеоперационное кровотечение, которое наблюдалось у 3 (17,6%) пациентов в течение четырех суток после операции. Одно кровотечение было купировано консервативно, в то время как два других потребовали хирургического гемостаза. У 2 (11,8%) пациентов отмечены длительно незаживающие раневые дефекты, потребовавшие местной консервативной терапии в течении 8 недель. В 2 (11,8%) наблюдениях развились местные гнойно-септические осложнения: в 1 (5,9%) случае, через 30 дней после операции, было отмечено гнойное осложнение в виде параректального абсцесса, который был вскрыт и дренирован. В другом случае, через 40 дней после операции, сформировался свищ, успешно выключенный иссечением в просвет прямой кишки.

Анализ данной работы показал, что консервативная терапия геморроя у данной группы пациентов была неэффективна более чем в трети случаев. В то же время хирургическое лечение сопровождалось большим процентом осложнений.

Kagin E. с соавторами в 2010 году в своем исследовании продемонстрировали более благоприятные результаты лечения геморроя у больных с болезнью Крона [15]. В исследование было включено 13 пациентов с хроническим геморроем III стадии, 7 (53,8%) мужчин и 6 (46,2%) женщин. Средний возраст составил 34 года. Все пациенты получали терапию по поводу болезни Крона. Всем пациентам было выполнено шовное лигирование геморроидальных артерий под контролем ультразвуковой доплерометрии. Важно подчеркнуть, что у 4 (31,1%) пациентов ранее выполнялись другие методы малоинвазивного лечения геморроя: в 2 (15,5%) случаях – лигирование латексными кольцами, в 1 (7,7%) – склеротерапия; в 1 (7,7%) случае – инфракрасная коагуляция. Среднее время оперативного вмешательства составило 27 (22-49) минут. Выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде оценивалась по 10 балльной визуальной аналоговой шкале (VAS). Данный показатель в течение первых суток составлял  $2,4 \pm 1,8$  балла, а через одну неделю –  $1,6 \pm 0,2$ . Необходимо отметить, что в данной работе осложнений в раннем периоде не отмечено. Через 18 месяцев у 4 (31%) пациентов был выявлен возврат симптоматики геморроидальной болезни: в 3 (23,1%) наблюдениях – рецидив кровотечений, в 1 (7,9%) – рецидив пролапса.

Несмотря на то, что в данной статье авторы показали отсутствие каких-либо осложнений после шовного лигирования геморроидальных артерий под контролем ультразвуковой доплерометрии у больных с ВЗК, малое количество наблюдений не позволяет относиться к полученным результатам с точки зрения доказательной медицины.

В отечественной литературе найдена лишь одна работа, посвященная данной проблеме.

В 2015 году Соловьев О.Л. с соавт. опубликовали исследование, в котором показали возможность применения малоинвазивных методов лечения геморроя у больных с ВЗК [5]. С 2001 по 2014 гг. ими выполнена остановка геморроидального кровотечения у 53 пациентов с ВЗК методом склеротерапии с ультразвуком. Болевой синдром наблюдался у 2 (3,8%) пациентов, тромбоз наружных геморроидальных узлов – у 4 (7,6%), развитие воспалительного инфильтрата в перианальной области – у 1 (1,9%) больного. Во всех случаях остановка кровотечения из геморроидальных узлов была успешной. Авторы пришли к выводу, что данная методика является эффективной и безопасной у пациентов с ВЗК и хроническим геморроем при наличии кровотечения из анального канала. Однако, в данной статье не указано распределение пациентов по группам ВЗК и не указана степень активности основного заболевания на момент кровотечения. В связи с чем, достоверно говорить о наличии именно геморроидального кровотечения не представляется возможным.

Несомненный интерес представляет единственный метаанализ, посвященный данному вопросу, основанный на поиске работ в базах Medline, PubMed и Cochrane Library, посвященных хирургическому лечению геморроидальной болезни у больных с ВЗК, опубликованный в 2014 году [11]. Авторы включили в свою работу 11 ретроспективных исследований, в которых оценивались результаты хирургического лечения 135 пациентов. В большинстве работ проведена оценка небольшого количества пациентов, в связи с чем процент осложнений колебался в широком диапазоне (от 0 до 100%). В восьми из одиннадцати исследований осложнения составили от 0% до 11%, в трех – от 50% до 100%. В общей сложности 99 пациентам с болезнью Крона была выполнена геморроидэктомия. Осложнения зафиксированы у 17 (17,1%) пациентов, из которых у 10 (10,1%) были отмечены гнойно-септическое осложнения в области промежности, потребовавшие в более чем половине случаев проктэктомии. В 2 (2%) наблюдениях развилась анальная инконтиненция, которая в одном случае привела к колостомии, в другом – к проктэктомии. У 4 (4%) пациентов развилась стрик-

тура анального канала, потребовавшая проктэктомии в двух случаях. У 1 (1%) пациента возник длительно незаживающий раневой дефект. Таким образом, хирургическое лечение геморроидальной болезни у подобной когорты пациентов сопровождалось тяжелыми осложнениями более чем в 17% наблюдений. При этом в 9 (9%) случаях возникла необходимость в выполнении проктэктомии с формированием пожизненной колостомы. В группе пациентов с язвенным колитом картина осложнений была более благоприятная. Из 36 оперированных пациентов только в 2 (5,5%) случаях отмечены осложнения в виде стриктуры анального канала, с последующей проктэктомией. Несмотря на столь инвалидизированный характер осложнений у пациентов с ВЗК после хирургического лечения геморроидальной болезни, необходимо отметить, что все исследования носили ретроспективный характер, а количество пациентов в отдельных работах не превышало 26.

Полученные данные лишь раз показывают актуальность проблемы лечения геморроидальной болезни у больных с ВЗК. Авторы указывают на большое количество осложнений после инвазивных методик лечения геморроя у пациентов этой группы, которые впоследствии привели к проктэктомии. В работах, посвященных применению миниинвазивных методов лечения геморроя, процент осложнений меньше. Однако, ни одна из работ не посвящена такому выбору метода лечения геморроя у пациентов с ВЗК. Более того, не рассмотрен вопрос применения каких-либо вмешательств по поводу симптоматического геморроя с наличием активности основного заболевания. Все исследования носят ретроспективный характер с отсутствием групп сравнения. Все вышесказанное диктует необходимость проведения дальнейших исследований для решения этой проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев, Г.И. Геморрой. 2-е издание. / Г.И.Воробьев, Ю.А.Шельгин, Л.А.Благодарный // М.: «Литера». – 2010. – с. 188.
2. Данилов, М.А. Непроходимость кишечника – последствие капсульной эндоскопии у пациента с болезнью Крона (клиническое наблюдение). / М.А.Данилов, А.О.Атрощенко, С.М.Чудных и соавт. // Журнал «Доктор. Ру». – 2016. – № 1 (118). – с. 54-58
3. Данилов, М.А. Результаты лечения прямокишечных свищей при болезни Крона – VAAFT. / М.А.Данилов, А.О.Атрощенко, С.В.Поздняков

- и соавт. // Журнал «Колопроктология». – 2017. – № S3 (61). – с. 20-21.
4. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. / В.Т.Ивашкин, Ю.А.Шельгин, И.Л.Халиф и соавт. // Колопроктология. – 2017. – № 1 (59). – с. 6-30.
  5. Соловьев, О.Л. Способ малоинвазивного лечения сложных параректальных свищей / О.Л.Соловьев, А.О.Соловьев, О.Ю.Долгих и соавт. // Журнал «Колопроктология». – 2015. – № 1 (51) (приложение). – с. 44.
  6. Халиф, И.Л. Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде (обзор литературы). / И.Л.Халиф, А.В.Варданян, М.В.Шапина и соавт. // Колопроктология. – 2017. – № 3 (61). – с. 63-70.
  7. Хатъков, И.Е. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. / И.Е.Хатъков, А.И.Парфёнов, О.В.Князев // Москва. Сер. Библиотека врача. – 2017.
  8. Шельгин, Ю.А. Илеостомия и ее эффективность при осложненных формах болезни Крона толстой кишки. / Ю.А.Шельгин, В.Н.Кашников, К.В.Болихов и соавт. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – т. 4. – № 3. – с. 19-23.
  9. Шельгин, Ю.А. Модифицированная классификация геморроя / Ю.А.Шельгин, А.Ю.Титов, М.В.Абрицова // Колопроктология. – 2015. – № 2 (52). – с. 4-10.
  10. Alexander-Williams, J. Perianal Crohn's disease. / J.Alexander-Williams, J.P.Buchmann // World J. Surg. – 1980. – № 4. – p. 203-8.
  11. Cracco, N. Is haemorrhoidectomy in inflammatory bowel disease harmful? An old dogma re-examined. / N.Cracco, R.Zinicola // Colorectal Dis. – 2014 Jul. – № 16 (7). – p. 516-9.
  12. D'Ugo, S. Medical and surgical treatment of haemorrhoids and anal fissure in Crohn's disease: a critical appraisal. / S.D'Ugo, L.Franceschilli, F.Cadeddu et al. // BMC Gastroenterol. – 2013. – № 13. – p. 47.
  13. Delco, F. Associations between hemorrhoids and other diagnoses. / F.Delco, A.Sonnenberg // Dis. Colon Rectum. – 1998. – № 41. – p. 1534-42.
  14. Edwards, F. The course and prognosis of ulcerative colitis. Part III. / F.Edwards, C.Truelove // Complications. Gut. – 1964. – № 5. – p. 1-15.
  15. Eliad, Karin. Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation in patients with Crohn's disease. / Eliad Karin, Shmuel Avital, Iris Dotan et al. // Colorectal Dis. – 2012 Jan. – № 14 (1). – p. 111-4.
  16. Gazet, J.C. The prevalence of haemorrhoids. A preliminary survey. / J.C.Gazet, W.Redding, J.W.Rickett // Proc. R. Soc. Med. – 1970. – № 63. – P. 78-80.
  17. Hughes, L.E. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. / L.E.Hughes, // J. R. Soc. Med. – 1978. – № 71. – p. 644-51.
  18. Jeffery, P.J. Treatment of haemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease. / P.J.Jeffery, A.G.Parks, J.K.Ritchie // Lancet. – 1977. – № 1. – p. 1084-1085.
  19. Johanson, J.F. Association of hemorrhoidal disease with diarrheal disorders. Potential pathogenic relationship? / J.F.Johanson // Dis. Colon Rectum. – 1997. – № 40. – p. 215-21.
  20. Keighley, M.R. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. / M.R.Keighley, R.N.Allan // Int. J. Colorectal Dis. – 1986. – № 1. – p. 104-7.
  21. Lewis, R.T. Anorectal Crohn's disease. / R.T.Lewis, D.J.Maroon // Surg. Clin. North. Am. – 2010. – № 90. – p. 83-97.
  22. Richard, C.S. Outcome of the pelvic pouch procedure in patients with prior perianal disease. / C.S.Richard, Z.Cohen, H.S.Stern et al. // Dis. Colon Rectum. – 1997. – № 40. – p. 647-52.
  23. Vignal, J. Les lésions ano-perineales de la maladie de Crohn. / J.Vignal, M.Rivoire, G.A.Binda et al. // Lyon Chir. – № 1985. – № 36. – p. 82-4.
  24. Wolkomir, A.F. Surgery for symptomatic hemorrhoids and anal fissures in Crohn's disease. / A.F.Wolkomir, M.A.Luchtefeld // Dis. Colon Rectum. – 1993. – № 36. – p. 545-547.



# МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА НИЗКОЙ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ (обзор литературы)

Рыбаков Е.Г., Нафедзов И.О., Хомяков Е.А., Алексеев М.В.

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

*[Ключевые слова: синдром низкой передней резекции, недержание, СНПР, хирургия рака прямой кишки]*

## METHODS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF LOWANTERIOR RESECTION SYNDROME (review)

Rybakov E.G., Nafedzov I.O., Khomyakov E.A., Alekseev M.V.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

*[Keywords: low anterior resection syndrome, Incontinence, LARS, rectal cancer surgery]*

*Адрес для переписки: Нафедзов И.О., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423; тел.: +7 (499) 199-04-09, e-mail: info@gnck.ru*

## ВВЕДЕНИЕ

Появление в арсенале хирурга современных сшивающих аппаратов и техники тотальной мезоректумэктомии позволило выполнять низкие сфинктеросохраняющие резекции прямой кишки с формированием колоректального анастомоза, что позволяет в дальнейшем жить пациенту без стомы. Однако, несмотря на высокую онкологическую эффективность этих операции, качество жизни пациентов зачастую далеко от удовлетворительного [13]. У 25-90% больных после выполнения операции развивается «синдром низкой передней резекций» (СНПР), характеризующийся частым стулом (до 6 раз в сутки и более), длительным и неполным опорожнением кишечника, императивными позывами на дефекацию и анальной инконтиненцией различной степени выраженности [6].

СНПР – многофакторный симптомокомплекс, степень проявления которого зависит как от факторов, связанных с пациентом: изначально сниженная резервуарная функция прямой кишки, пониженная чувствительность рецепторов, нарушенная функция мышц тазового дна и сфинктера, так и факторов, обусловленных выполненной операцией: формирования тазовых резервуаров, сохранение вегетативных нервов таза и т.д. [16]. В настоящий момент для оценки степени выраженности симптомов данного синдрома чаще всего применяется шкала оценки СНПР – LARS Score [16]. Данный опросник был валидирован в России

и позволяет давать комплексную оценку выраженности СНПР [3].

Лечение СНПР – сложная проблема и в настоящее время не существует оптимального алгоритма консервативной терапии данной категории больных.

## ЦЕЛЬ

Целью данного обзора литературы является критический анализ и систематизация существующих консервативных методов лечения СНПР.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ литературы проведен при помощи поиска в базе данных медицинской литературы Medline (Pubmed). Ключевые слова: low anterior resection syndrome, anterior resection syndrome, Incontinence, LARS, rectal cancer surgery. Всего найдено 179 публикаций. На первом этапе из поиска были исключены неанглоязычные источники и исследования на животных. На втором этапе отбора были исключены все работы, посвященные хирургическим методам лечения СНПР. Таким образом, всего в анализ вошли 11 исследований, посвященных консервативным методам лечения СНПР. В научной электронной библиотеке elibrary.ru так же был проведен поиск русскоязычных источников литературы. По запросу «синдром низкой передней

резекции» исследований, посвященных консервативному лечению, не найдено.

По результатам поиска методы лечения СНПР разделены на фармакологические и физиотерапевтические. Фармакологические методы: применение пробиотиков VSL#3 и антагонистов рецепторов серотонина (5-HT<sub>3</sub>). К физиотерапевтическим методам отнесены: сакральная и тиббиальная стимуляция, терапия с использованием биологической обратной связи (БОС).

Функциональные результаты после проведенной консервативной терапии в анализируемых работах оценивались при помощи специальных опросников и шкал: Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D), Кливлендская шкала недержания кала (Wexner Score), LARS Score, Шкала оценки тяжести анальной инконтиненции (Fecal Incontinence Severity Index), гастроинтестинальный индекс качества жизни (GIQLI, Gastrointestinal Quality of Life Index).

EQ-5D включает такие показатели, как передвижение в пространстве, самообслуживание, повседневная активность, боль и дискомфорт, тревога и депрессия. Оценка эффективности производится по индексу: менее 0,10 означало отсутствие эффекта; 0,10-0,24 – минимальный эффект; 0,24-0,31 – удовлетворительный эффект; 0,31 и более – выраженный эффект [18].

Кливлендская шкала недержания кала (Wexner Score) включает оценку таких параметров как: недержание твердого стула, жидкого стула, газов, ношение прокладок, изменение образа жизни по 4-балльной шкале. Оценка параметров проводится от 0 до 20 баллов, где 0 – полный контроль держания, а 20 – полное недержание [18].

Опросник СНПР (LARS Score) состоит из 5 вопросов, таких как: случаи неконтролируемого отхождения газов, эпизоды недержания жидкого кишечного содержимого, частота опорожнения кишечника, возникает ли необходимость повторного опорожнения кишечника в течение часа после последнего стула, бывают ли позывы опорожнить кишечник настолько сильными, что посетить туалет необходимо немедленно. Ответ на каждый вопрос оценивается от 0 до 4 баллов. Итоговое количество баллов суммируется и результат позволяет отнести пациента к одной из 3 категорий: 0-20 баллов – отсутствие СНПР, 21-29 – слабовыраженный СНПР, 30-42 балла – выраженный СНПР [3].

Шкала оценки тяжести анальной инконтиненции (Fecal Incontinence Severity Index) – один из методов оценки анальной инконтиненции, разработанный Американской ассоциацией колопроктологов, с помощью которой производится оценка симпто-

мов от 0 до 61 балла, где 0 – наилучшее значение, 61 – наихудшее [18].

Гастроинтестинальный индекс качества жизни (GIQLI, Gastrointestinal Quality of Life Index) для оценки качества жизни пациентов был разработан в 1993 году Eyrasch E. и соавт. Данный опросник состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы в 5 разделов. Ответ на вопрос оценивается от 0 до 4 баллов, где 0 – наихудший, а 4 – наилучший показатель. Максимально возможное количество баллов – 144 [18].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Описанные в анализируемых 11 публикациях консервативные методы лечения СНПР разделены на 2 группы: фармакологические и физиотерапевтические. К фармакологическим отнесены 2 исследования: применение пробиотиков VSL#3 [20] и антагонистов рецепторов серотонина (5-HT<sub>3</sub>) [12], к физиотерапевтическим – 9: применение сакральной стимуляции – 4 [7,19,17,9], тиббиальной стимуляции – 2 [22,4], БОС – терапии – 3 [11,15,5].

### Фармакологические методы

Серотонин – нейромедиатор, который является одним из регуляторов желудочно-кишечной моторики. Существует более 25 различных типов рецепторов серотонина, однако, важную роль в иницировании перистальтических процессов и секреторных рефлексов имеют 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>4</sub> рецепторы серотонина [10]. По результатам поиска литературы найдена одна работа, изучающая эффективность антагонистов 5-HT<sub>3</sub> рецепторов у пациентов, страдающих СНПР. Исследование Itagaki R. и соавт. включало 25 пациентов мужского пола после низкой передней резекции. Больные перорально ежедневно на протяжении 1 месяца получали 5 мкг Рамосетрона гидрохлорида (Astellas PharmaInc., Токио, Япония) один раз в день. Результаты оценивались с помощью шкалы Wexner Score. Средний показатель уменьшился с 12,3 до 9,3 баллов по шкале Wexner после 1 месяца приема препарата. Интересно отметить, что авторы выявили зависимость эффективности препарата от высоты расположения анастомоза, чем ниже анастомоз, тем эффективнее препарат [12].

Также было найдено одно исследование с применением пробиотика «VSL#3» в лечении СНПР. Данный препарат представляет собой смесь восьми штаммов с 450 миллиардами живых бактерий (VSL Pharmaceuticals Inc, Gaithersburg, MD, США). По мнению авторов, применение данного препарата нормализует микробиоценоз, позволяя

уменьшить выраженность СНПР за счет увеличения времени транзита кишечного содержимого [14]. В данное проспективное, двойное слепое, плацебоконтролируемое рандомизированное исследование, включен 61 пациент, из которых 30 получали препарат, а 31 – плацебо. Результаты были оценены через 4 недели с помощью гастроинтестинального индекса качества жизни (GIQLI). Авторы не получили статистически значимых различий в результатах между группами (GIQLI: 107,6 vs 109,5,  $p=0,75$ ) [20].

### **Физиотерапевтические методы**

Один из методов лечения СНПР – сакральная стимуляция (sacral nerve stimulation, SNS). Принцип данного метода лечения заключается в прямой электростимуляции третьего сакрального сегмента спинного мозга (S3), участвующего в иннервации сфинктеров прямой кишки и мочевого пузыря, монофазными электрическими импульсами продолжительностью 210 мс, частотой 5-25 Гц и амплитудой электрического тока до 5,0 Вт. Имплантацию генератора проводят под внутривенным наркозом под рентгенологическим контролем в ягодичной области, при этом электроды подводятся к S3 спинного мозга [1].

Moуа Р. и соавт. сообщили о результатах лечения 4 пациентов с выраженными симптомами СНПР, после безуспешных попыток консервативного лечения: приема антидиарейных препаратов, диеты, БОС-терапии. Всем пациентам после успешной тестовой стимуляции был имплантирован сакральный стимулятор. Сакральную стимуляцию проводили на протяжении 4 недель. Функция континенции оцененная с помощью Wexner Score, показала улучшение с 15,5 до 5,5 баллов ( $p<0,005$ ) [17].

В 2013 году Schwandner O. опубликовал результаты проспективного исследования, в которое были включены 9 пациентов, которым проведена двухэтапная сакральная стимуляция. После 4 недель тестовой стимуляции, всем был имплантирован стимулятор, в среднем, на 12 месяцев. По данным автора, эпизоды недержания кала значительно снизились с 7 раз до 0,5 в день. Качество жизни пациентов оценивалось по общей шкале EQ-5D и улучшилось с 0,42 до 0,74 баллов ( $p<0,01$ ) [19].

В исследование D’Hondt M. и соавт. включены 13 пациентов после низкой передней резекции прямой кишки. После тестовой стимуляции на протяжении 2 недель, имплантация устройства произведена 11 пациентам, в среднем, на 9 месяцев. Во всех наблюдениях достигнуто снижение выраженности симптомов по шкале Wexner с 17,7 до 4,6 баллов. Средний балл LARS Score снизился с 36,9 до 11,4 баллов ( $p=0,0033$ ) [7].

В 2017 году Eftaiha S.M. и соавт. представили результаты ретроспективного исследования пациентов, перенесших сакральную стимуляцию по поводу СНПР. Двенадцать пациентов прошли тестовую стимуляцию в течение 2 недель, имплантацию постоянного устройства осуществили 9 пациентам. При среднем времени имплантации 19,5 месяцев, авторы отметили улучшение функции держания кала. Средний показатель по шкале LARS снизился с 32 до 27 баллов [9].

Более простой в исполнении и менее дорогостоящей альтернативой методу сакральной стимуляции является тиббиальная стимуляция. Тиббиальная стимуляция (ТНС) – метод, действующий посредством ретроградной стимуляции тазовых нервов (S2 и S3) через заднюю ветвь тиббиального нерва [4,22]. Этот метод стимуляции, в отличие от предыдущего, малоинвазивный и более доступный. В настоящее время применяются два метода тиббиальной стимуляции: с использованием игольчатого или поверхностного самоклеящегося электрода. Игольчатый электрод вводят на глубину 3-4 см через кожу в точку, находящуюся на 5 см краниально от медиальной лодыжки, самоклеящийся электрод клеят в области голеностопного сустава. Процедура тиббиальной электростимуляции длится 30 мин. 1-2 раза в день, в течение 1-2 месяца. Интенсивность стимуляции подбирается таким образом, чтобы вызвать сокращения большого пальца ноги, избегая болевых ощущений или выраженного дискомфорта. Эффективность тиббиальной стимуляции доказана в лечении различных функциональных заболеваний мочевого пузыря, а также при синдроме хронической тазовой боли [2,22,23].

Vigorita V. и соавт. в 2017 году опубликовали результаты оценки эффективности стимуляции заднего большеберцового нерва у 10 пациентов с СНПР. Стимуляцию проводили в два этапа по 3 недели. 3 пациента из 10 пациентов были исключены на первом этапе в связи с неудовлетворительными функциональными результатами лечения. Функциональные результаты, оцененные по шкале Wexner, улучшились, в среднем, с 14 до 10 баллов ( $p=0,034$ ) [22].

Altomare D.F. и соавт. в 2016 г. опубликовали результаты исследования эффективности тиббиальной стимуляции в лечении СНПР. В исследование был включен 21 пациент, оперированный по поводу рака прямой кишки. Все пациенты прошли 12 сеансов тиббиальной стимуляции (2 раза в неделю в течение первых 4 недель и 1 раз в неделю в течение последующих 4 недель). Результаты были оценены через 6 месяцев: среднее значение LARS Score улучшилось с 32 до 27 баллов ( $p=0,009$ ) [4].

Метод биологической обратной связи (БОС-терапия,

Biofeedback) – включает в себя комплекс лечебных процедур, в ходе которых пациент получает обратную зрительную информацию об эффективности применяемых упражнений, что облегчает процесс координации. Например, сокращения или расслабления мышечных структур тазового дна, участвующих в функции держания [10]. Впервые метод был апробирован Engel В.Т. в 1974 году на пациентах с тяжелой формой анальной инконтиненции [8].

В проспективное исследование, проведенное Yik-Hong Но и соавт., включено 13 пациентов с симптомами анальной инконтиненции. Семь пациентов перенесли низкую переднюю резекцию прямой кишки, а шесть – колэктомии с илеоректальным анастомозом. Всем проведены 4 сеанса БОС-терапии, что привело к снижению частоты стула с 8,7 до 4,6 раз в день, эпизодов недержания с 2,7 до 0,8 раз в день и необходимости в приеме антидиарейных препаратов с 6 до 1 раз в день ( $p < 0,05$ ) [11].

В ретроспективном исследовании Kim К.Н. и соавт., включавшем 70 пациентов с СНПР, БОС-терапия в течении 10 недель привела к существенному улучшению показателей, согласно шкале Wexner, с 13,0 до 8,4 баллов. У пациентов отмечено значительное улучшение функции держания, сокращение количества актов дефекации в день и прекращение приема антидиарейных препаратов [15]. Bartlett L. и соавт. исследовали эффективность БОС-терапии после сфинктеросохраняющих операций у 19 пациентов с СНПР. Все больные прошли 7 курсов БОС-терапии на протяжении 4-5 недель, что улучшило качество жизни по шкале FIQL с 2,8 до 3,5 баллов ( $p = 0,001$ ) и снизило частоту эпизодов недержания с 1,0 до 0,5 раз в день ( $p = 0,183$ ) [5].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром низкой передней резекции представляет собой социально-значимую проблему, ухудшающую качество жизни пациентов после сфинктеросохраняющих операции. Данная проблема активно изучается, но эффективного метода лечения СНПР в настоящий момент не существует. Также не существует общепринятого алгоритма консервативного лечения СНПР в зависимости от степени его выраженности. Как правило, для коррекции СНПР используются хирургические методы – формирование различных видов толстокишечных резервуаров. Использование консервативных методов лечения практически не применяется.

В настоящем обзоре литературы приведен анализ существующих методов консервативного лечения СНПР, подробно описаны шкалы и опросники, используемые в работах для оценки симпто-

мов данного синдрома. Однако, следует отметить ограничения представленного обзора литературы. Из 11 проанализированных исследований только 1 исследование сравнительное и было посвящено изучению результатов применения пробиотика «VSL#3» при СНПР, однако существенных различий в эффективности по сравнению с плацебо получено не было. Остальные 10 исследований без группы сравнения, из них три ретроспективные. Все работы основаны на небольшом количестве наблюдений, что не позволяет объективно судить об эффективности применяемых методов лечения. Тем не менее, поиск консервативных методов лечения СНПР актуален, о чем косвенно могут свидетельствовать проводимые в настоящее время 3 рандомизированных исследования, зарегистрированные на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Рандомизированное контролируемое исследование «Effect of Treatment of Low Anterior Resection Syndrome After Rectal Cancer Surgery» зарегистрировано 12 июля 2017, окончание в декабре 2019. Планируется набор 100 больных с СНПР. Первой группе пациентов будет проведено трансанальное орошение, второй группе – лекарственная терапия (лоперамид или комбинация сорбита, смолы стеркулия). Результаты будут оценены с помощью опросников: Wexner Score, Quality of Life (QoL), LARS Score.

Второе исследование «Treatment of «Low Anterior Resection Syndrome» by Percutaneous Nerve Evaluation and Transanal Irrigation» зарегистрировано в марте 2011 года, окончание в декабре 2019 года, планируется включение 20 пациентов. Первой группе пациентов будет проведена трансанальная ирригация, второй группе – сакральная стимуляция. Результаты будут оценены с помощью LARS Score с интервалами 12, 16, 20, 24, и 28 недель, а также Wexner Score.

В исследовании «Efficiency of Neurostimulation of Tibial Nerve in the Treatment of Low Anterior Resection Syndrome», зарегистрированном в августе 2015 года, планируется набор 42 больных. Пациенты будут разделены на две группы, первой группе будет проведена тиббиальная стимуляция, второй – имитация стимуляции. Расчетная дата завершения исследования – июль 2018 года. Результаты будут оцениваться с интервалами 1, 3, 6 и 12 месяцев посредством LARS Score.

В заключение следует отметить, что по результатам анализа литературы – эффективными методами консервативного лечения СНПР оказались физиотерапевтические методы: сакральная и тиббиальная стимуляция, а также БОС-терапия. Актуальным выглядит проведение собственного проспективного сравнительного исследования, направленного на изучение влияния данных

физиотерапевтических методов лечения на выраженность СНПР в послеоперационном периоде. В исследование планируется включение 120 больных с СНПР, которые будут разделены на 3 группы по 40 пациентов в каждой: группа сакральной стимуляции, тиббиальной стимуляции и БОС – терапии. При этом оценка эффективности того или иного метода лечения будет дана на основании шкалы СНПР, валидированной в России [3].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мазо, Е.Б. Гиперактивный мочевой пузырь / Е.Б.Мазо, Г.Г.Кривобородов // Consilium Medicum. – 2003. – № 7. – с. 405-411.
2. Фролов, С.А. Тиббиальная нейромодуляция в лечении больных идиопатической и нейрогенной формами функциональной недостаточности анального сфинктера (обзор литературы, первый опыт применения) / С.А.Фролов, Н.Н.Полетов, И.В.Костарев и соавт. // Колопроктология. – 2010. – № 2. – с. 19-29.
3. Шельгин, Ю.А. Валидация русскоязычной версии опросника по оценке выраженности синдрома низкой передней резекции прямой кишки / Ю.А.Шельгин, Д.Ю.Пикунов, Е.А.Хомяков и соавт. // Колопроктология. – 2016. – № 4 (58). – с. 7-14.
4. Altomare, D.F. Shortterm outcome of percutaneous tibial nerve stimulation for lowanteriorresection syndrome: results of a pilot study / D.F.Altomare, A.Picciariello, C.Ferrara et al. // Colorectal Dis. – 2017. – № 19 (9). – с. 851-856.
5. Bartlett, L. Biofeedback therapy for symptoms of bowel dysfunction following surgery for colorectal cancer / L.Bartlett, K.Sloots, M.Nowak et al. // Tech. Coloproctol. – 2011. – № 15 (3). – с. 319-26.
6. Bryant, C.L. Anterior resection syndrome / C.L.Bryant, P.J.Lunniss, C.H.Knowles et al. // Lancet Oncol. – 2012. – № 13 (9). – с. 403-408.
7. D'Hondt, M. Sacral neurostimulation for low anterior resection syndrome after radical resection for rectalcancer: evaluation of treatment with the LARS score / M.D'Hondt, F.Nuytens, L.Kinget // Tech Coloproctol. – 2017. – № 21 (4). – с. 301-307.
8. Engel, B.T. Operant conditioning of rectosphincteric responses in the treatment of fecal incontinence / B.T.Engel, P.Nikoomanesh, M.M.Schuster // N. Engl. J. Med. – 1974. – № 290 (12). – с. 646-9.
9. Eftaiha, S.M. Sacral Nerve Stimulation Can Be an Effective Treatment for Low Anterior Resection Syndrome / S.M.Eftaiha, B.Balachandran, S.J.Marecik et al. // Colorectal Dis. – 2017. – № 19 (10). – с. 927-933.
10. Gershon, M.D. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders / M.D.Gershon, J.Tack // Gastroenterology. – 2007. – № 132 (1). – с. 397-414.
11. Ho, Y.H. Biofeedback therapy for excessive stool frequency and incontinence following anterior resection or total colectomy / Y.H.Ho, J.M.Chiang, M.Tan et al. // Dis. Colon Rectum. – 1996. – № 39 (11). – с. 1289-92.
12. Itagaki, R. Serotonin (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonists for the reduction of symptoms of low anterior resection syndrome / R.Itagaki, K.Koda, M.Yamazaki et al. // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2014. – № 7. – с. 47-52.
13. Juul, T. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study / T.Juul, M.Ahlberg, S.Biondo, // Dis. Colon Rectum. – 2014. – № 57 (5). – с. 585-591.
14. Kim, H.J. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating / H.J.Kim, M.I.Vazquez Roque, M.Camilleri et al. // Neurogastroenterol. Motil. – 2005. – № 17. – с. 687-96.
15. Kim, K.H. Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery / K.H.Kim, C.S.Yu, Y.S.Yoon et al. // Dis. Colon Rectum. – 2011. – № 54 (9). – с. 1107-13.
16. Laforest, A. Functional disorders after rectal cancer resection: does a rehabilitation programme improve anal continence and quality of life? / A.Laforest, F.Bretagnol, A.S.Mouazan et al. // Colorectal Dis. – 2012. – № 4 (10). – с. 1231-7.
17. Moya, P. Sacral nerve stimulation in patients with severe fecal incontinence after rectal resection / P.Moya, A.Arroyo, L.Soriano-Irigaray et al. // Tech. Coloproctol. – 2012. – № 16 (3). – с. 263-4.
18. Rockwood, T.H. Incontinence severity and QOL scales for fecal incontinence / T.H.Rockwood // Gastroenterology. – 2004. – № 126 (1). – с. 106-13.
19. Schwandner, O. Sacral neuromodulation for fecal incontinence and «low anterior resection syndrome» following neoadjuvant therapy for rectal cancer / O.Schwandner // Int. J. Colorectal Dis. – 2013. – № 28 (5). – с. 665-9.
20. Stephens J.H. Clinical trial assessing VSL#3 for treatment of anterior resection syndrome / J.H.Stephens, P.J.Hewett // ANZJ Surg. – 2012. – № 82 (6). – с. 420-7.
21. Terra, M.P. Elettrostimulation und Biofeedback – Beckenbodenmuskeltraining bei Patienten mit Stuhlinkontinenz / M.P.Terra, A.C.Dobben, B.Berghmans et al. // Coloproctology. – 2007. – № 29. – с. 75-86.
22. Vigorita, V. A pilot study assessing the efficacy of posterior tibial nerve stimulation in the treatment of low anterior resection syndrome / V.Vigorita, S.Rausei, P.Troncoso Pereira // Tech. Coloproctol. – 2017. – № 21 (4). – с. 287-293.
23. Wexner, S.D. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a 120-patient prospective multicenter study / S.D.Wexner, J.A.Coller, G.Devroede // Ann. Surg. – 2010. – № 251 (3). – с. 441-9.

# ВЫБОР ОБЪЕМА ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПРИ РАКЕ ПРАВОЙ ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (обзор литературы)

Туктагулов Н.В., Сушков О.И., Муратов И.И., Шахматов Д.Г., Назаров И.В.

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

*[Ключевые слова: рак ободочной кишки, рак правой половины ободочной кишки, лимфодиссекция, D2 и D3 лимфодиссекция]*

## D2 VS D3 LYMPH NODE DISSECTION FOR RIGHT COLON CANCER (review)

Tuktagulov N.V., Sushkov O.I., Muratov I.I., Shahmatov D.G., Nazarov I.V.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

*[Key words: colon cancer, right colon cancer, lymph node dissection, D2 vs D3 lymph node dissection]*

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

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак толстой кишки (РТК) занимает второе место среди пациентов обоих полов [3]. В трети случаев при раке толстой кишки поражаются правые отделы ободочной кишки [33].

Смертность от злокачественных новообразований за последние 10 лет выросла на 8,97%, что, в первую очередь, связано с увеличением числа вновь заболевших. Так, в 2016 году впервые выявлено 40225 новых случаев рака ободочной кишки, а прирост данного показателя по сравнению с 2006 годом составил 28,51%. Отсутствие государственной программы раннего выявления и скрининга РТК привело к тому, что примерно в четверти случаев заболевание выявляется на IV стадии [3].

По результатам систематического обзора, проведенного на основании 21 исследования и включающего 5256 пациентов, общая 5-летняя выживаемость больных, пролеченных по поводу рака толстой кишки, составила 77,4%, а безрецидивная 5-летняя – 58,1% [37].

Причинами неудовлетворительных результатов лечения рака ободочной кишки также являются отдаленное и местное рецидивирование заболевания, которые возникают у 40% больных. Причем, частота местных рецидивов колеблется от 2,1% до 10,9% [50,52]. Прогрессирование рака может быть обусловлено, как агрессивной биологией опухоли, объясняющей её невосприимчивость к лекарственной терапии, так и склонностью к метастазированию. Немалую роль здесь играет неадекватно

выполненное оперативное вмешательство, неправильно проведенная или не проведенная вовсе адъювантная химиотерапия. Если на биологические свойства опухоли воздействовать затруднительно, то качество хирургического лечения может и должно быть улучшено.

Опухолевые образования толстой кишки были предметом эмпирического изучения на протяжении нескольких столетий, однако только в 1833 году Reybard E. впервые выполнил успешную резекцию толстой кишки по поводу злокачественной опухоли. Была резецирована пораженная опухолью часть сигмовидной кишки с наложением межкишечного анастомоза. К несчастью, больной погиб через 10 месяцев от местного рецидива заболевания. Спустя 54 года впервые в России профессор Павлов Е.В. выполнил удаление правых отделов ободочной кишки с резекцией части подвздошной кишки по поводу злокачественной опухоли слепой кишки [4]. В те времена успешной считалась операция, при которой пациент выживал, при этом онкологической составляющей должного внимания не уделялось.

Kocher E.T. одним из первых высказал предположение о том, что онкологически радикальная резекция – это удаление не только органа с опухолью, но и его лимфатической системы. Его концепция позже была подтверждена Miles W.E., Jamieson J.K. и Dobson J.F. для рака прямой и ободочной кишки [34,45].

В 1961 году Turnbull R. сформулировал принцип

«no-touch» и предложил выполнять первым этапом оперативного вмешательства перевязку лимфоваскулярной ножки [63].

В середине XX века в хирургии начали активно применять принципы абластики. По мнению многих авторов, для соблюдения ее правил операцию нужно начинать с выделения и пересечения кровеносных и лимфатических сосудов до начала манипуляций с опухолью [24]. В последующем при помощи цитологических методов было доказано, что манипуляции с опухолью приводят к выбросу опухолевых клеток в сосудистое русло [23].

Одним из ключевых этапов в эволюции подходов к лечению рака толстой кишки была предложенная Heald R.J. в 1982 году концепция полного удаления мезоректальной клетчатки (тотальная мезоректумэктомия, ТМЭ) [29]. Этот метод основан на принципе фасциально-футлярного удаления препарата, при котором диссекция тканей осуществляется вдоль мезоректальной фасции. Преимуществом ТМЭ является удаление всех лимфатических узлов (ЛУ), расположенных в мезоректальной клетчатке, а также уменьшение риска положительного края резекции, что приводит к увеличению 5-летней выживаемости и снижению частоты развития рецидивов [29]. Данная методика быстро стала стандартом при хирургическом лечении рака прямой кишки.

В 2009 году немецкий онкохирург Hohenberger W. применил концепцию ТМЭ для рака ободочной кишки и ввел понятие полной мезоколонэктомии (ПМЭ). При ПМЭ хирургическая диссекция осуществляется между париетальной и висцеральной фасциями. ПМЭ обязательно сочетается с высокой перевязкой сосуда (ВПС). При этом образуется «футляр», содержащий потенциально пораженные ЛУ, который при сохранении его неповрежденным минимизирует риск опухолевой диссеминации и оставления метастатически измененных ЛУ. При помощи методики ПМЭ удалось практически в 2 раза снизить частоту рецидивов с 6,5% до 3,6%, а канцерспецифичная 5-летняя выживаемость увеличилась с 82,1% до 89,1% [30]. Несмотря на многообещающие результаты проведенного исследования, не было продемонстрировано значимого повышения 5-летней выживаемости, при этом у ряда больных проявились «отрицательные» стороны ВПС. Так ВПС повышает риск повреждения магистрального сосуда. Нельзя забывать и о неудовлетворительных функциональных результатах в ряде случаев: развитие тяжелой диареи и нарушение мочеполовой функции, при выполнении правосторонней гемиколэктомии (ПГКЭ) и повреждении нервных сплетений вдоль верхней брыжеечной вены и при выполнении левосторонней гемиколэк-

томии (ЛГКЭ) в случае повреждения гипогастрального нервного сплетения, соответственно. Тем не менее данная методика получила широкое распространение и стала «золотым» стандартом оперативных вмешательств во многих центрах Европы.

На сегодняшний день ясны и стандартизованы границы резекции и объем мезоколонэктомии, однако до сих пор непонятно, насколько широко должна выполняться лимфодиссекция.

Существуют значительные отличия в подходах и результатах лечения рака прямой и ободочной кишки [9,10]. В свою очередь, такие же различия имеются и в отношении левой и правой половины ободочной кишки. И объяснить это можно, в первую очередь, анатомо-физиологическими и эмбриологическими особенностями. Клинически заболевания при различной локализации опухоли в ободочной кишке протекают также по-разному. При правосторонней локализации рака преобладает токсико-анемический синдром, тогда как при левосторонней локализации доминируют явления кишечной непроходимости. Разделение ободочной кишки на ее правую и левую половину при разработке подходов к операции, оценки результатов лечения и других аспектах считается целесообразным.

Выделяют 3 группы региональных ЛУ ободочной кишки. Эпиколические прилежат непосредственно к стенке кишки, параколические располагаются вдоль маргинальных сосудов и являются ЛУ 1 уровня. Мезоколические находятся вдоль основных лимфоваскулярных ножек, считаются ЛУ 2 уровня. Апикальные ЛУ, расположенные у основания магистральных висцеральных артерий, называют ЛУ 3 уровня [35]. Перечисленные группы ЛУ соответствуют уровню лимфодиссекции: D1, D2, D3, соответственно. В известной Японской классификации по локализации ЛУ, каждый ЛУ узел пронумерован трехзначным кодом: первая цифра обозначает отдел, расположение ЛУ – ЛУ, находящиеся в брюшной полости и малом тазу кодируются цифрой 2, вторая цифра – соответствует области лимфоваскулярной ножки (а. Пеocolica – 0, а. Colicadextra – 1, а. Colicamedia – 2). Третья цифра обозначает группу ЛУ: 1 – эпи- и параколические ЛУ, 2 – мезоколические; 3 – апикальные (Рис. 1).

При локализации опухоли в слепой и восходящей ободочной кишке выполняется ПГКЭ. В случае D2 лимфодиссекции необходимо удалять 201, 202, 211, 212, 221 группы ЛУ, при D3 лимфодиссекции дополнительно к указанным также удаляются 203 и 213 группы ЛУ. При наличии опухоли в правом изгибе или проксимальной трети поперечной ободочной кишки пациентам выполняется расширенная правосторонняя гемиколэктомия (РПГКЭ). При D2 лимфодиссекции в этой ситуации удаляются

201, 202, 211, 212, 221 и 222 группы ЛУ, а при ДЗ лимфодиссекции в зону резекции включаются еще и 203, 213, 223 группы ЛУ.

Важно отметить, что при вышеуказанной локализации опухолей в 5% случаев поражаются субпилорические ЛУ и в 4% наблюдений ЛУ по ходу правой желудочно-сальниковой артерии. Именно поэтому в случае локализации опухоли в проксимальной трети поперечной ободочной кишки необходимо перевязывать сосуд ближе к его основанию, удалять правую половину большого сальника и группу пилорических ЛУ [65].

Впервые ДЗ лимфодиссекция, как стандартный объем вмешательства появилась в 1977 году в японских рекомендациях по лечению рака ободочной кишки. Немного позже она стала стандартом лечения в остальных странах Азии. В японских рекомендациях основной акцент делается на уровне обработки питающего сосуда и группах удаляемых ЛУ, при этом не указывается на необходимость мобилизации кишки между эмбриональными слоями, а в Европе, напротив, основное внимание уделяется принципам эмбрионально-ориентированной хирургии и соблюдению слоя при мобилизации ободочной кишки, неоднозначно определяя уровень перевязки сосуда [61]. Однако следует отметить, что ВПС не эквивалентна выполнению ДЗ лимфодиссекции. При ВПС артериальный сосуд может быть пересечен как у основания, так и на расстоянии до 1 см от места отхождения [54]. А при выполнении ДЗ лимфодис-

секции при ПГКЭ необходимо удалить клетчатку брыжейки ободочной кишки вдоль ствола верхней брыжеечной вены. Также отличие подходов японской и европейской школ заключается и в длине удаляемого препарата. Японские исследования показали, что распространение опухолевых клеток более, чем на 10 см дистальнее и проксимальнее опухоли встречается крайне редко, от 1% до 4% случаев при правосторонней локализации опухоли и в 0% случаев – при левосторонней [61]. По этой причине границы резекции в редких случаях превышают 10 см проксимальнее и дистальнее опухоли, тогда как европейцы и большинство наших соотечественников выполняют стандартную ПГКЭ [6].

На сегодняшний день принято считать, что современная хирургия рака ободочной кишки – это не хирургия органа, а хирургия его лимфатической системы.

Наряду с отдаленными метастазами, одним из самых важных прогностических факторов при раке толстой кишки является количество исследованных и метастатически пораженных ЛУ [19].

В 1991 году на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов для адекватной оценки параметра «N» по классификации опухолей по системе TNM рекомендовано получение не менее 12 ЛУ [22]. Увеличение количества исследованных ЛУ связано с благоприятным прогнозом. Аналогично предыдущим исследованиям Reerles C. показал, что 5-летняя общая выживаемость повышается в случае обнаружения более 24 ЛУ в препарате у больных со II стадией рака и 36 ЛУ – у больных с III стадией заболевания [48].

Количество обнаруженных ЛУ при гистологическом исследовании в препарате является независимым прогностическим фактором у пациентов I-II стадии рака [12]. При III-IV стадии более значимо соотношение пораженных ЛУ к их общему количеству [12]. Тем не менее, чем больше в препарате обнаруженных ЛУ, тем ниже это соотношение.

Одним из главных факторов, влияющих на количество ЛУ в удаленном препарате, являются хирург и патологоанатом. Так, в препаратах опухолей, локализованных в правой половине ободочной кишки, удаленных колоректальными хирургами, обнаруживалось на 2 ЛУ больше, по сравнению с операциями, выполненным общим хирургом [17]. Исследование Gelos M. установило, что наличие метастатически пораженных ЛУ не влияет на их общее количество в препарате, также как и воспаление в брюшной полости [26]. При этом увеличение длины лимфоваскулярной ножки способствует обнаружению большего количества ЛУ в препарате [53].

Несмотря на то, что в классификации опухолей по

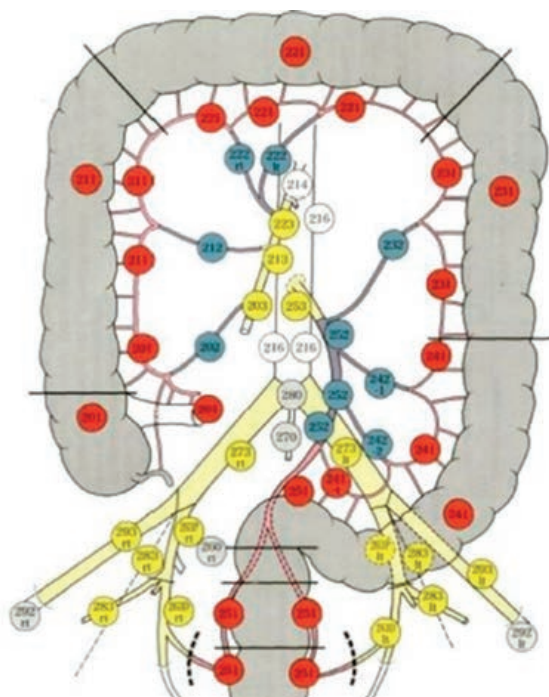


Рисунок 1. Схема классификации и нумерации лимфатических узлов толстой кишки



системе TNM (издание 7-е, 2009 г.) определение параметра N основано исключительно на количестве обнаруженных метастатически пораженных ЛУ, исследование Kobayashi H. достоверно показало ( $p=0,0002$ ), что при наличии от одного до трех метастатически измененных ЛУ 5-летняя общая выживаемость при поражении только эпи- и параколических ЛУ равна 74%, а при поражении мезоколических и апикальных ЛУ – 52% [40]. В связи с этим японскую классификацию региональных ЛУ можно широко использовать как прогностическую шкалу выживаемости пациентов с колоректальным раком.

Высказывались опасения, что лапароскопический доступ может негативно сказаться на радикальности оперативного вмешательства. Yasoub M. доказал, что открытый и лапароскопический доступы не влияют на количество исследуемых ЛУ, определяемых в препарате, в том числе при выполнении оперативного вмешательства из единого лапароскопического доступа [2,8,67]. Сравнивая медиально-латеральный и латерально-медиальный подходы, авторы пришли к выводу, что при медиальном подходе удаляется достоверно большее количество ЛУ, что, вероятнее всего, связано с более проксимальным пересечением сосуда или более прецизионным выполнением мезоколонэктомии [49].

Не было статистически значимых различий в общем количестве полученных ЛУ, а также метастатически пораженных узлов среди групп разного возраста, пола, расы или индекса массы тела (ИМТ) [67]. Противоположные данные в отношении влияния избыточного веса на число ЛУ опубликовал Barbas A. Так, у людей с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> обнаруживалось в препарате меньшее количество ЛУ, что может быть связано с трудностью их выделения из препарата у больных с ожирением [14].

Существует обратная связь между числом определяемых ЛУ в препарате и возрастом пациента. В исследовании Ahmadi O. (2015) было установлено, что, начиная с 40 лет, каждые 6 лет число выявленных ЛУ уменьшается на один узел. Авторы связывают данную закономерность с возрастной иммуносупрессией [12].

При локализации опухоли в правых отделах ободочной кишки патологоанатом исследует большее количество ЛУ в удаленном препарате, чем в случае левосторонней локализации рака вследствие более длинного корня брыжейки и большего объема резекции [26]. Eveno C. в 2010 году на примере 82 наблюдений достоверно показал, что наличие микросателлитной нестабильности сочетается с увеличением количества получаемых ЛУ, в сравнении с теми, кто не имеют данного феномена ( $p=0,001$ ) [7,21]. Ahmadi O. установил, что у больных, имею-

щих феномен микросателлитной нестабильности, преобладает правосторонняя локализация опухоли, тогда как хромосомальная нестабильность характерна для левосторонней локализации [12].

Chang G.J. в 2007 году опубликовал данные изучения 17 исследований по оценке ЛУ после выполненного оперативного вмешательства по поводу рака толстой кишки и пришел к выводу, что увеличение количества исследуемых ЛУ было связано с улучшением выживаемости пациентов со II и III стадий рака толстой кишки [18].

Для выполнения лимфодиссекции в объеме Д3 необходимо удалить апикальные ЛУ, однако само понятие апикального ЛУ хирургами и патологоанатомами трактуется по-разному [68]. Так, для патологоанатома апикальный ЛУ – это максимально отдаленный от опухоли ЛУ [27]. Для хирурга апикальный ЛУ – это любой узел в пределах одного сантиметра от основной сосудистой ножки [27].

Исследование Tagliacozzo S., опубликованное в 1992 году, на примере изучения 60 удаленных препаратов показало, что поражение ЛУ при локализации опухоли в правых отделах происходит в 43% случаев, среди них измененные параколические ЛУ обнаруживаются в 96%, мезоколические в – 42%, а апикальные в – 34% случаев [59].

Наличие метастазов в апикальных ЛУ – неблагоприятный в прогностическом отношении признак. Kim S.N. в 2014 году, проведя исследование, включающее 187 пациентов, установил, что 5-летняя безрецидивная выживаемость при наличии пораженных апикальных ЛУ составляет 38,1%, тогда как при поражении только эпи-и параколических ЛУ – 72,5% ( $p=0,002$ ) [38].

Yamaoka Y. в 2017 году опубликовал результаты исследования, в котором показано, что поражение промежуточных и апикальных ЛУ при локализации опухоли в правых отделах ободочной кишки встречалось в 9,7% и 1,5%, соответственно [70]. При этом ни у одного пациента не отмечено метастазов в апикальные ЛУ при T1. Начиная с инвазии опухоли в мышечный слой (T2), метастазы в апикальные ЛУ встречались более, чем в 2% случаев. Bertelsen S. (2016) провел метаанализ, в который были включены 47 исследований. Оказалось, что частота метастазирования в апикальные ЛУ варьирует в пределах от 1 до 22% [15].

В исследовании Kotake K. (2014) были включены 6580 оперированных по поводу рака толстой кишки пациентов. Частота поражения апикальных ЛУ составила 4,9%, а 5-летняя общая выживаемость в этой группе была 37% [42]. Данные показатели схожи с выживаемостью после резекции печени по поводу ее метастатического поражения [42].

Еще в 1945 г. Collier F. предположил, что к тому вре-

мени, когда поражены апикальные ЛУ, диссеминация опухолевого процесса уже произошла и оперативное вмешательство носит паллиативный характер [20]. В исследовании Malassagne В. общая выживаемость пациентов с поражением апикальных ЛУ, но без отдаленных метастазов, и пациентов с отдаленными метастазами, но без поражения апикальных узлов, была одинаковой [44].

Говоря об апикальных ЛУ не стоит забывать и о т.н. «прыгающих метастазах (skip metastases)», которые в апикальных ЛУ встречается в 1,6% случаев [36]. В этой ситуации речь идет о поражении апикальных ЛУ, даже если не обнаружено других метастатически измененных групп узлов ободочной кишки.

Низкая 5-летняя выживаемость при наличии метастатически измененных апикальных ЛУ ставит под вопрос целесообразность и эффективность выполнения ДЗ лимфодиссекции. Однако наличие феномена «прыгающих метастазов» говорит об обратном.

В Японии выполнение ДЗ лимфодиссекции осуществляется у 75% пациентов [33]. Согласно японским рекомендациям по лечению рака толстой кишки лимфодиссекция в объеме ДЗ показана пациентам с опухолью сT3-сT4 или сT1-сT2 при наличии признаков метастатического поражения ЛУ по данным предоперационных обследований или интраоперационной ревизии [33]. Другие исследователи показанием к выполнению расширенной лимфодиссекции считают еще и молодой возраст пациента [5]. В тоже время, на сегодняшний день нет абсолютно достоверных методов предоперационной диагностики состояния ЛУ [1]. По данным компьютерной томографии (КТ), чувствительность и специфичность которой в отношении обнаружения метастатически пораженных ЛУ составляет 41% и 54%, соответственно, высказаться однозначно бывает крайне затруднительно [64].

По мнению Suzuka I. (1998), основанием для расширения объема лимфодиссекции являются интраоперационно обнаруженные плотные ЛУ или размер узлов более 5 мм [58]. В тоже время, по мнению других авторов, нет надежной интраоперационной оценки наличия поражения ЛУ без результатов гистологического исследования и увеличение объема лимфодиссекции может быть нецелесообразным [56]. Так, японские ученые провели исследование, в котором определили частоту поражения метастазами ЛУ в зависимости от их величины. Поражение ЛУ с размерами 3, 5, 10 и  $\geq 20$  мм встречались в 2,6%, 5,6%, 18,9% и 59,6%, соответственно [70].

Выполнение ДЗ лимфодиссекции при опухолях правой половины ободочной кишки вызывает значительные трудности из-за вариативности ана-

томии сосудистой сети. Классическая анатомия *a.mesenterica superior* (AMS) подразумевает наличие 3-х основных ветвей: *a. ileocolica* (AI), *a. colica dextra* (ACD), *a.colica media* (ACM). Основание AI располагается на брыжеечной части ствола AMS, ACD отходит на уровне нижнего края двенадцатиперстной кишки, а ACM отходит на уровне нижнего края поджелудочной железы. Однако такое классическое расположение сосудов встречается не так часто. Наибольшей вариативностью обладает ACD. В исследовании Asar H.I. (2014) ACD присутствовала в 92% случаев, а по данным Garcia-Ruiz A. (1996), наличие ACD описывается всего в 10,7% наблюдений [11,25]. По данным Asar H.I., ACD пересекает *v. mesenterica superior* (VMS) спереди во всех наблюдениях [11]. Согласно другим авторам, ACD проходит сзади VMS в 37% наблюдений [51]. AI в большинстве исследований обнаруживалась в 100% случаев [11,25]. По данным Asar H.I., AI проходит спереди от VMS в 83% случаев, а по мнению других авторов, AI в – 67% случаев сзади [11,31]. Именно в тех случаях, когда AI и ACD проходят сзади VMS, затруднительно собрать заднюю группу ЛУ и 3,2-5,8% ЛУ остаются неудаленными [32]. Средняя ободочная артерия, по данным Alsabilah J.F., присутствовала в 100% наблюдений, а по результатам Sonneland J. в – 96% случаев [13,55]. Необходимо отметить, что выше описанные исследования, посвященные вариативности сосудистой анатомии, были проведены на трупах. Не менее разнообразна венозная сосудистая сеть. *v. ileocolica* (VI) присутствовала в 100% и местом ее впадения была VMS в 98% случаев, а в 2% наблюдений вена образовывала ствол Генле (*tr. Henle*, TH) [13].

Местом впадения *v.colica dextra* (VCD) в 85% является VMS и в 14% вена образует TH [16]. Yamaguchi S. описал место впадения VCD в 56% в VMS и в 44% участие ее в образовании TH [69]. *V. colica media* (VCM) обнаруживается во всех случаях [69]. Местом впадения VCM в 84,5% была VMS, а в 12% наблюдений она образовывала TH [16]. Описаны случаи, когда VCM впадала в *v. mesenteric inferior*, *v.lienalis* и *v.jejunalis* [69].

Как мы теперь понимаем, предсказать вариант анатомического строения сосудистой сети у конкретного пациента практически невозможно. Но с развитием методов рентгенодиагностики предоперационное определение топографии ветвей верхней брыжеечной артерии может быть достигнуто при помощи селективной артериографии. При этом отмечается высокая эффективность данного исследования. Однако данная манипуляция носит инвазивный характер и предполагает соответствующие осложнения, поэтому в настоящее время с этой целью

применяется неинвазивный метод диагностики в виде мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с 3D-моделированием, который исключил развитие осложнений при контрастировании сосудов. Недостатком этого метода является его высокая стоимость и ограниченная доступность.

Однако, вышеуказанные методики позволяют хирургу изучить до оперативного вмешательства строение артериального и венозного русла органов брюшной полости и, тем самым, снизить уровень интраоперационных осложнений, особенно в затруднительных с точки зрения топографии случаях и, возможно, повысить онкологическую эффективность операций.

Безопасность и эффективность выполнения ДЗ лимфодиссекции является предметом дискуссии врачей всего мира на протяжении многих лет.

Нап D. (2013) опубликовал результаты выполнения оперативных вмешательств с выполнением ДЗ лимфодиссекции по поводу опухолей правой половины ободочной кишки 177 пациентов [28]. Интраоперационные осложнения возникали в 2,26% случаев. Наиболее опасными являются повреждение сосуда, встречающееся в 0,6% наблюдений, и повреждение двенадцатиперстной кишки, встречающееся в 0,6% случаев. Менее опасна, с точки зрения последствий, травма брыжейки, происходящая у 1,2% оперированных пациентов. По данным Kanemitsu Y., после оперативного вмешательства осложнения развились в 28,1% случаев. Парез желудочно-кишечного тракта зарегистрирован у 7,8% больных, инфекция раны – в 5,7% наблюдений, абсцесс брюшной полости и несостоятельность анастомоза – у 1,6% больных [36]. Частота развития лимфорреи после ДЗ лимфодиссекции составляет 2,3% [46]. Чаще всего она развивается при обработке AMS, в сравнении с a. mesenteric inferior (AMI) – в 2,4% и 0,6% случаев, соответственно ( $p < 0,01$ ), а также при выполнении ДЗ, чем Д2 лимфодиссекции – 1,4% и 0,5%, соответственно ( $p = 0,22$ ) [46]. Сравнивая результаты лечения 2 групп пациентов, которым были выполнены ДЗ и Д2 лимфодиссекция, было установлено, что несостоятельность анастомоза была выше в группе ДЗ лимфодиссекции – 2,1% и 0,8%, соответственно [66].

До настоящего времени достоверно оценить безопасность выполнения ДЗ лимфодиссекции не представляется возможным, так как на сегодняшний день нет рандомизированных исследований, в которых имеется группа сравнения с Д2 объемом лимфодиссекции.

Немаловажным аспектом, оценивающим результаты операции, является качество жизни пациента после оперативного вмешательства. Наиболее частым специфическим осложнением после выпол-

нения ДЗ лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки является диарея, встречаемая в 6% случаев [39]. По данным Thorsen Y., частота стула после выполнения ДЗ лимфодиссекции не превышает 4 раз в день [60]. Однако, развитие диареи может быть не только следствием повреждения нервного сплетения, а также быть обусловлено и самим объемом резекции толстой кишки. Так, у пациентов в послеоперационном периоде после перенесенной ПГКЭ ночная дефекация развивалась чаще, чем после левосторонней гемиколэктомии – в 13,2% и 2,1% случаев, соответственно ( $p < 0,05$ ) [47]. Причина диареи видится авторами в повреждении нервных сплетений у основания пересеченных сосудов.

При анализе литературы нам удалось найти лишь одну статью, в которой оценивалась послеоперационная летальность. В исследовании Storli K. (2014), данный показатель был выше в группе пациентов, перенесших Д2 лимфодиссекцию, чем в группе с ДЗ и составил 8,8% и 2,8%, соответственно ( $p = 0,072$ ) [57]. Однако известно, что операции выполнялись разными хирургами и в разных клиниках. Принимая во внимание это обстоятельство, а также отсутствие статистически значимой разницы, принимать в расчет эту цифру нельзя.

При сравнении выполнения ПМЭ, ДЗ и Д2 лимфодиссекции у пациентов с III стадией рака правой половины ободочной кишки было выявлено, что количество ЛУ было достоверно больше после выполнения ПМЭ, ДЗ и Д2 лимфодиссекции – 38, 24 и 18 ЛУ, соответственно ( $p = 0,0006$ ). Однако количество пораженных ЛУ было одинаковым – 3,2 и 3 ЛУ, соответственно ( $p = 0,94$ ) [41]. Максимальное расстояние от стенки кишки до места пересечения сосудистой ножки было практически одинаковым при ПМЭ и ДЗ лимфодиссекции – 96 и 98 мм, соответственно, и несколько меньше при Д2 лимфодиссекции – 81 мм ( $p = 0,25$ ). Различия в показателях между группами оказались недостоверным.

В 2013 году Killeen et al. подготовили систематический обзор, в котором сравнивались две группы пациентов. Первой выполнялась ПМЭ с ДЗ лимфодиссекцией, во второй – Д2 лимфодиссекция [37]. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость была выше в первой группе, по сравнению со второй – 58,1% и 77,4% vs 53,7% и 66,1%, соответственно. Местные рецидивы развились в 4,5% и 7,8% наблюдений в первой и второй группах, соответственно. Однако в данный обзор были включены нерандомизированные и, в основном, ретроспективные исследования.

Царьков П.В. (2015) провел сравнительный анализ результатов лечения 100 пациентов, перенесших ДЗ и Д2 лимфодиссекцию, по 50 наблюдений

в каждой из групп. Пятилетняя общая выживаемость была выше в группе Д3 лимфодиссекции, по сравнению с Д2 – 80,9% и 56,0%, соответственно ( $p=0,01$ ). Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость была также выше в группе, перенесшей Д3 лимфодиссекцию – 93,4% и 59,8%, соответственно ( $p=0,01$ ) [62]. Следует отметить, что, несмотря на получение столь значительно различающихся в группе больных с Д3 и Д2 лимфодиссекцией результатов, данное ретроспективно-проспективное исследование является нерандомизированным, оперативные вмешательства выполнялись в разных клиниках и разными хирургами, поэтому судить о значимости полученных результатов не представляется возможным.

Kanemitsu Y. (2013) опубликовал данные ретроспективного нерандомизированного исследования, в которое было включено 370 пациентов, перенесших оперативное вмешательство в объеме ПГКЭ с Д3 лимфодиссекцией с соблюдением принципа «no-touch» [36]. Анализ результатов показал, что общая 5-летняя выживаемость у пациентов I, II и III стадий заболевания была 94,5%, 87,6%, 79,2%, соответственно ( $p<0,0001$ ). Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость у пациентов I, II и III стадий рака оказалась равна 100%, 94,5%, 85%, соответственно ( $p<0,0001$ ).

В 2017 году Kitano S. были представлены результаты рандомизированного проспективного исследования, в котором пациентам была выполнена Д3 лимфодиссекция лапароскопическим и открытым доступом [39]. Общая выживаемость была на уровне 90%, а безрецидивная – 80% и достоверно не различалась между группами. Авторы сделали выводы, что способ оперативного вмешательства не влияет на общую и безрецидивную выживаемость.

А в 2018 году группой итальянских и египетских хирургов были опубликованы результаты исследования, в котором сравнивался объем лимфодиссекции Д3 и Д2 при раке правой половины ободочной кишки [43]. Исследование не рандомизированное, проводилось в разных странах, в разных клиниках и разными хирургами. В него было включено 88 пациентов с Д3 – и 46 с Д2 лимфодиссекцией. Безрецидивная выживаемость была достоверно выше в группе Д3, чем в группе Д2 – 89,2% и 49,1%, соответственно ( $p=0,002$ ). Несмотря на различия между хирургами, клиниками и странами, где проводились вмешательства, наметилась тенденция, что Д3 лимфодиссекция обеспечивает лучшие показатели выживаемости.

Таким образом, проведенный литературный поиск показал, что в настоящее время отсутствуют результаты рандомизированных исследований, которые бы доказывали целесообразность,

безопасность и эффективность выполнения Д3 лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки в сравнении с Д2 лимфодиссекцией. Существует мнение, что выполнение Д3 лимфодиссекции является излишним, а лучший онкологический эффект недоказанным. Низкая 5-летняя выживаемость и высокая частота рецидива заболевания при поражении апикальных ЛУ, высокий риск развития интраоперационных осложнений, плохие функциональные результаты говорят в пользу отказа от выполнения расширенной лимфодиссекции. Не исключено, что хорошие результаты лечения были достигнуты не благодаря расширению лимфодиссекции, а усовершенствованию хирургической техники и современной адъювантной химиотерапии.

Однако нельзя упускать факты, которые указывают на преимущество выполнения Д3 лимфодиссекции в случае феномена «прыгающих метастазов». То обстоятельство, что с увеличением количества исследованных ЛУ уменьшается вероятность оставления потенциально измененных, которые вскоре могут привести к рецидиву заболевания, свидетельствует в пользу большего объема лимфодиссекции. А также заслуживают внимания результаты последних исследований, которые показывают увеличение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, однако судить о достоверности их результатов не представляется возможным в связи с сомнительным, с точки зрения доказательной медицины, способом формирования групп. Именно поэтому вопрос об объеме лимфодиссекции при выполнении ПГКЭ по поводу рака правой половины ободочной кишки по сей день остается открытым.

Таким образом, для решения поставленного вопроса, необходимо мультицентровое рандомизированное исследование с корректной методологией. Такое исследование начато в России (многоцентровое рандомизированное исследование онкологических результатов выполнения Д3 лимфодиссекций при раке ободочной кишки – номер протокола исследования COL-1), по завершению которого мы надеемся, что получим окончательный ответ о целесообразности расширения объема лимфодиссекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев, Г.И. Роль лапароскопической ультрасонографии в стадировании рака толстой кишки / Г.И.Воробьев, Л.П.Орлова, Ю.А.Шельгин и соавт. // *Анналы хирургии*. – 2006. – № 5. – 53. – 58 с.
2. Воробьев, Г.И. Непосредственные и отдаленные результаты лапароскопически-ассистиро-

- ванных операций у больных раком ободочной кишки / Г.И.Воробьев, Ю.А.Шельгин, С.А.Фролов и соавт. // Эндоскопическая хирургия. – 2004. – № 1. – с. 9.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д.Каприн, В.В.Старинский, Г.В.Петрова // М., МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
4. Павлов, Е.В. Два случая резекции кишечника. Труды и протоколы общества русских врачей в СПб / Е.В.Павлов // Санкт-Петербург, 1886-87.
5. Петров, В.П. Рак ободочной кишки: практические рекомендации. Второе издание / В.П.Петров, Р.В.Орлова, В.А.Кащенко // Санкт-Петербург, 2014.
6. Сушков, О.И. Результаты лапароскопических операций по поводу рака правой половины ободочной кишки: дисс. ... канд. мед. наук / О.И.Сушков // Москва, 2006.
7. Цуканов, А.С. Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов / А.С.Цуканов, Н.И.Поспехова, В.П.Шубин и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – т. 24 – № 2. – с. 78-84.
8. Шельгин, Ю.А. Непосредственные результаты правосторонних гемиколэктомий, выполненных различными лапароскопическими методами по поводу рака правой половины ободочной кишки. / Ю.А.Шельгин, С.И.Ачкасов, О.И.Сушков и соавт. // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – т. 20 – № 5. – с. 3-7.
9. Шельгин, Ю.А. Лапароскопические вмешательства в хирургии рака прямой кишки / Ю.А.Шельгин, Г.И.Воробьев, С.А.Фролов и соавт. // Проблемы туберкулеза. – 2002. – т. 3 – № 2 (10). – с. 93-104.
10. Шельгин, Ю.А. Лапароскопические ассистированные операции при раке ободочной кишки / Ю.А.Шельгин, С.А.Фролов, С.И.Ачкасов и соавт. // Хирургия. – 2012. – № 8. – с. 34-38.
11. Açar, H.İ. Dynamic article: surgical anatomical planes for complete mesocolic excision and applied vascular anatomy of the right colon. / H.İ.Açar, A.Cömert, A.Avşar et al. // Dis. Colon Rectum. – 2014. – v. 57. – № 10. – p. 1169-75.
12. Ahmadi, O. Clinico-pathological factors influencing lymph node yield in colorectal cancer and impact on survival: Analysis of new zealand cancer registry data / O.Ahmadi, M.D.Stringer, M.A.Black et al. // J. Surg. Oncol. – 2015. – v. 111. – № 4. – p. 451-458.
13. Alsabilah, J.F. Intraoperative Archive of Right Colonic Vascular Variability Aids Central Vascular Ligation and Redefines Gastrocolic Trunk of Henle Variants / J.F.Alsabilah, S.A.Razvi, M.H.Albandar, et al. // Dis. Colon Rectum. – 2017. – v. 60. – № 1. – p. 22-29.
14. Barbas, A. Advanced Fellowship Training is Associated With Improved Lymph Node Retrieval in Colon Cancer Resections / A.Barbas, R.Turley, C.Mantyh et al. // J. Surg. Res. – 2011. – v. 170. – № 1. – e41-e46.
15. Bertelsen, C.A. Pattern of Colon Cancer Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Central Mesocolic Lymph Node Excision: A Systematic Review. / C.A.Bertelsen, A.Kirkegaard-Klitbo, M.Nielsen et al. // Dis. Colon Rectum. – 2016. – v. 59. – № 12. – p. 1209-1221.
16. Black, W.A. The intramural extension of carcinoma of the descending colon, sigmoid, and rectosigmoid; a pathologic study. / W.A.Black, J.M.Waugh // Surg. Gynecol. Obstet. – 1948. – v. 87 – № 4. – p. 457-64.
17. Brännström, F. Degree of Specialisation of the Surgeon Influences Lymph Node Yield after Right-Sided Hemicolectomy / F.Brännström, P.Jestin, P.Matthiessen, et al. // Dig. Surg. – 2013. – v. 30 – № 4-6. – p. 362-367.
18. Chang, G.J. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. / G.J.Chang, M.A.Rodriguez-Bigas, J.M.Skibber et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2007. – v. 99. – № 6. – p. 33-41.
19. Chapuis, P.H. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. / P.H.Chapuis, O.F.Dent, R.Fisher et al. // Br. J. Surg. – 1985. – v. 72. – № 9. – p. 698-702.
20. Collier, F.A. Regional lymphatic metastases of carcinoma of the colon. / F.A.Coller, E.B.Kay, R.S.Macintyre // Ann. Surg. – 1941. – v. 114. – № 1. – p. 56-67.
21. Eveno, C. Association between a high number of isolated lymph nodes in T1 to T4 N0M0 colorectal cancer and the microsatellite instability phenotype. / C.Eveno, J.Nemeth, H.Soliman et al. // Arch. Surg. – 2010. – v. 145. – № 1. – p. 12-7.
22. Fielding, L.P. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). / L.P.Fielding, P.A.Arsenault, P.H.Chapuis et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – v. 6. – № 4. – p. 325-44.
23. Fisher, E.R. The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma. / E.R.Fisher, R.B.Turnbull // Surg. Gynecol. Obstet. – 1955. – v. 100. – № 1. – p. 102-8.
24. Fujita, J. Laparoscopic Right Hemicolectomy with Radical Lymph Node Dissection Using the No-Touch

- Isolation Technique for Advanced Colon Cancer / J.Fujita, I.Uyama, A.Sugioka et al. // *Surg. Today.* – 2001. – v. 31. – № 1. – p. 93-96.
25. García-Ruiz, A. Right colonic arterial anatomy. Implications for laparoscopic surgery. / A.García-Ruiz, J.W.Milsom, K.A.Ludwig et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 1996. – v. 39. – № 8. – p. 906-11.
26. Gelos, M. Factors influencing lymph node harvest in colorectal surgery / M.Gelos, J.Gelhaus, P.Mehnert et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2007. – v. 23. – № 1. – p. 53-59.
27. Gundara, J.S. Redefining the apical lymph node at right hemicolectomy / J.S.Gundara, A.J.Gill, T.J.Hugh et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2013. – v. 39. – № 6. – p. 662-665.
28. Han, D.-P. Long-term results of laparoscopy-assisted radical right hemicolectomy with D3 lymphadenectomy: clinical analysis with 177 cases / D.-P.Han, A.-G.Lu, H.Feng et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2013. – v. 28. – № 5. – p. 623-629.
29. Heald, R.J. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? / R.J.Heald, E.M.Husband, R.D.Ryall // *Br. J. Surg.* – 1982. – v. 69. – № 10. – p. 613-6.
30. Hohenberger, W. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome / W.Hohenberger, K.Weber, K.Matzel et al. // *Color. Dis.* – 2009. – v. 11. – № 4. – p. 354-364.
31. Ignjatovic, D. Can the gastrocolic trunk of Henle serve as an anatomical landmark in laparoscopic right colectomy? A postmortem anatomical study. / D.Ignjatovic, M.Spasojevic, B.Stimec // *Am. J. Surg.* – 2010. – v. 199. – № 2. – p. 249-54.
32. Ignjatovic, D. Vascular relationships in right colectomy for cancer: clinical implications. / D.Ignjatovic, S.Sund, B.Stimec et al. // *Tech. Coloproctol.* – 2007. – v. 11. – № 3. – p. 247-50.
33. Ishiguro, M. Changes in colorectal cancer care in Japan before and after guideline publication: a nationwide survey about D3 lymph node dissection and adjuvant chemotherapy. / M.Ishiguro, T.Higashi, T.Watanabe, K. Sugihara, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Guideline Committee // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – v. 218. – № 5. – p. 969-977.
34. Jamieson, J.K. VII. Lymphatics of the Colon: With Special Reference to the Operative Treatment of Cancer of the Colon. / J.K.Jamieson, J.F.Dobson // *Ann. Surg.* – 1909. – v. 50. – № 6. – p. 1077-90.
35. Kanehar Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma. Tokyo / Kanehar, 2009.
36. Kanemitsu, Y. D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer / Y.Kanemitsu, K.Komori, K.Kimura et al. // *Dis. Colon Rectum* – 2013. – v. 56. – № 7. – p. 815-824.
37. Killeen, S. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review / S.Killeen, M.Mannion, A.Devaney et al. // *Color. Dis.* – 2014. – v. 16. – № 8. – p. 577-594.
38. Kim, C.H. Prognostic comparison between number and distribution of lymph node metastases in patients with right-sided colon cancer. / C.H.Kim, J.W.Huh, H.R.Kim et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – v. 21. – № 4. – p. 1361-8.
39. Kitano, S. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial / S.Kitano, M.Inomata, J.Mizusawa et al. // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – v. 2. – № 4. – p. 261-268.
40. Kobayashi, H. Distribution of lymph node metastasis is a prognostic index in patients with stage III colon cancer / H.Kobayashi, H.Ueno, Y.Hashiguchi et al. // *Surgery.* – 2006. – v. 139. – № 4. – p. 516-522.
41. Kobayashi, H. Quality of surgery for stage III colon cancer: comparison between England, Germany, and Japan. / H.Kobayashi, N.P.West, K.Takahashi et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – v. 21. Suppl 3. – № S3. – S398-404.
42. Kotake, K. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer / K.Kotake, T.Mizuguchi, K.Moritani et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2014. – v. 29. – № 7. – p. 847-852.
43. Lieto, E. Propensity score-matched comparison between complete mesocolic excision and classic right hemicolectomy for colon cancer. An Italian and Egyptian experience. / E.Lieto, M.Abdelkhalik, M.Orditura et al. // *Minerva Chir.* – 2017.
44. Malassagne, B. Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. / B.Malassagne, P.Valleur, J.Serra et al. // *Dis. Colon Rectum* – 1993. – v. 36 – № 7. – p. 645-53.
45. Miles, W.E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). / W.E.Miles // *CA. Cancer J. Clin.* – v. 21 – № 6. – p. 361-4.
46. Nishigori, H. Postoperative chylous ascites after colorectal cancer surgery / H.Nishigori, M.Ito, Y.Nishizawa et al. // *Surg. Today.* – 2012. – v. 42. – № 8. – p. 724-728.
47. Ohigashi, S. Functional outcome, quality of life, and efficacy of probiotics in postoperative patients with colorectal cancer / S.Ohigashi, Y.Hoshino, S.Ohde et al. // *Surg. Today* – 2011. – v. 41. – № 9. – p. 1200-1206.
48. Peeples, C. Predictive factors affecting survival in stage II colorectal cancer: is lymph node harvesting

- relevant? / C.Peebles, J.Shellnut, H.Wasvary et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2010. – v. 53 – № 11. – p. 1517-23.
49. Poon, J.T.C. Impact of the Standardized Medial-to-Lateral Approach on Outcome of Laparoscopic Colorectal Resection / J.T.C.Poon, W.-L.Law, J.K.M.Fan et al. // *World J. Surg.* – 2009. – v. 33. – № 10. – p. 2177-2182.
50. Read, T.E. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. / T.E.Read, M.G.Mutch, B.W.Chang et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – v. 195. – № 1. – p. 33-40.
51. Shatari, T. Vascular anatomy for right colon lymphadenectomy / T.Shatari, M.Fujita, K.Nozaawa, et al. // *Surg. Radiol. Anat.* – 2003. – v. 25. – № 2. – p. 86-88.
52. Siegel, R.L. Cancer statistics / R.L.Siegel, K.D.Miller, A.Jemal // *CA a cancer J. Clin.* – 2016. – № 1 (66). – p. 7-30.
53. Solon, J.G. A radiological and pathological assessment of ileocolic pedicle length as a predictor of lymph node retrieval following right hemicolectomy for caecal cancer / J.G.Solon, A.Cahalane, J.P.Burke et al. // *Tech. Coloproctol.* – 2016. – v. 20. – № 8. – p. 545-550.
54. Søndena, K. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. / K.Søndena, P.Quirke, W.Hohenberger et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2014. – v. 29. – № 4. – p. 419-28.
55. Sonneland, J. Surgical anatomy of the arterial supply to the colon from the superior mesenteric artery based upon a study of 600 specimens. / J.Sonneland, B.J.Anson, L.E.Beaton // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1958. – v. 106. – № 4. – p. 385-98.
56. Steup, W.H. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. / W.H.Steup, Y.Moriya, C.J.H. van de Velde // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – v. 38. – № 7. – p. 911-8.
57. Storli, K.E. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II. / K.E.Storli, K.Søndena, B.Furnes et al. // *Tech. Coloproctol.* – 2014. – v. 18. – № 6. – p. 557-64.
58. Suzuka, I. Intra-operative detection of lymph node involvement in carcinoma of the colon. / I.Suzuka, K.Shiota, M.Yamane et al. // *Hepatogastroenterology.* – v. 45. – № 24. – p. 2127-31.
59. Tagliacozzo, S. Extensive lymphadenectomy and long-term survival in right hemicolectomy for carcinoma. / S.Tagliacozzo, G.M.Daniele, M.Accordino // *Ann. Ital. Chir.* – v. 63. – № 2. – p. 175-83.
60. Thorsen, Y. Bowel function and quality of life after superior mesenteric nerve plexus transection in right colectomy with D3 extended mesenterectomy / Y.Thorsen, B.Stimec, S.N.Andersen et al. // *Tech. Coloproctol.* – 2016. – v. 20. – № 7. – p. 445-453.
61. Toyota, S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. / S.Toyota, H.Ohta, S.Anazawa // *Dis. Colon Rectum.* – 1995. – v. 38. – № 7. – p. 705-11.
62. Tsar'kov P.V. Survival rate after D3-lymphadenectomy for right-sided colic cancer: case-match study / P.V.Tsar'kov, S.K.Efetov, I.A.Tulina et al. // *Khirurgia (Sofia).* – 2015. – № 12. – p. 72-79.
63. Turnbull, R.B. Cancer of the colon: The no-touch isolation technique of resection. / R.B.Turnbull, K.Kyle, F.R.Watson et al. // *Maingot R Abdom. Oper. ed 5.* New York, – 1961. – v. 2. – Appleton-Centure-Crofts, – p. 1660-1674.
64. de Vries, F.E.E. The value of pre-operative computed tomography scanning for the assessment of lymph node status in patients with colon cancer. / F.E.E. de Vries, D.W. da Costa, K.van der Mooren et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2014. – v. 40. – № 12. – p. 1777-81.
65. West N.P. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. / N.P.West, H.Kobayashi, K.Takahashi et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – v. 30. – № 15. – p. 1763-9.
66. Wu, X. Anastomotic leakage after laparoscopic-assisted radical right hemicolectomy: reason analysis and management]. / X.Wu, G.Lin, H.Qiu et al. // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2017. – v. 20 – № 6. – p. 671-674.
67. Yacoub, M. Factors that influence lymph node retrieval in the surgical treatment of colorectal cancer: a comparison of the laparoscopic versus open approach / M.Yacoub, S.Swistak, S.Chan et al. // *Am. J. Surg.* – 2013. – v. 205. – № 3. – p. 339-342.
68. Yada, H. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer. / H.Yada, K.Sawai, H.Taniguchi et al. // *World J. Surg.* – 1997. – v. 21. – № 1. – p. 109-15.
69. Yamaguchi, S. Venous anatomy of the right colon: precise structure of the major veins and gastrocolic trunk in 58 cadavers. / S.Yamaguchi, H.Kuroyanagi, J.W.Milsom et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2002. – v. 45 – № 10. – p. 1337-40.
70. Yamaoka, Y. The distribution of lymph node metastases and their size in colon cancer / Y.Yamaoka, Y.Kinugasa, A.Shiomi et al. // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2017. – v. 402. – № 8. – p. 1213-1221.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ (обзор литературы)

Шапина М.В., Халиф И.Л.

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

*[Ключевые слова: язвенный колит, терапия, тофацитиниб]*

## EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB IN ULCERATIVE COLITIS (review)

Khalif I.L., Shapina M.V.

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

*[Key words: ulcerative colitis, conservative treatment, tofacitinib]*

*Адрес для переписки: Шапина М.В., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,  
ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423; e-mail: shapina.mv@yandex.ru*

## ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является хроническим воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), которое на сегодняшний день не имеет способов медикаментозного излечения и приводит к инвалидизации больных. Медикаментозное лечение ЯК включает препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системные и / или местные глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин) и биологические препараты, в том числе антитела к фактору некроза опухоли альфа (анти-ФНО) (инфликсимаб, голимумаб и адалимумаб) и антиинтегрины (ведолизумаб) [1].

Несмотря на достижения в этой области, возможности лечения среднетяжелого и тяжелого ЯК остаются ограниченными, поскольку базисные методы лечения (5-АСК, ГКС, иммуномодуляторы) не всегда приводят к ремиссии заболевания, а у части пациентов развиваются побочные эффекты. В настоящее время до 30% пациентов, получающих биологическую терапию, являются первичными неответчиками и от 10% до 20% пациентов теряют ответ в течение года, требуя повышения дозы или перехода на другой биологический препарат [2]. В связи с этим необходимы новые альтернативные препараты, основанные на других патофизиологических механизмах, для повышения эффективности лечения ЯК. Патофизиология ВЗК (включая ЯК) связана с дисбалансом между про- и противо-

воспалительными цитокинами, которые определяют нарушение иммунного ответа и повреждение слизистой оболочки. Многие цитокины передают сигналы через внутриклеточные белки, такие как Janus-киназы (JAK), поэтому блокада JAK может использоваться для подавления передачи сигналов цитокинов в клетках слизистой оболочки [3]. Ингибиторы JAK представляют собой перспективную альтернативу для лечения ЯК, среди которых тофацитиниб является наиболее изученным препаратом этого нового фармакологического класса.

## ЦЕЛЬ

Цель данного обзора – обобщить и обсудить имеющиеся данные об использовании тофацитиниба и определить, как этот новый препарат может быть включен в терапевтический алгоритм лечения пациентов с ЯК.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Цитокины играют важную роль, как в запуске, так и в подавлении воспаления в норме и при патологии. Цитокины связываются с надсемейством цитокиновых рецепторов I и II типа, активируя димеризацию рецепторных субъединиц, что запускает процесс передачи сигналов, который в конечном счете изменяет механизмы экспрессии генов. Одним из



основных компонентов этого механизма является путь, осуществляющийся через взаимодействие Janus киназы и STAT белка (signal transducer and activator of transcription – преобразователь сигнала и активатор транскрипции). Каждый рецептор связан с внутриклеточными JAK. Janus-киназы представляют собой внутриклеточные тирозинкиназы, состоящие из 4 членов: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы 2 (TYK2). JAK опосредует внеклеточные сигналы, регулирующие многочисленные внутриклеточные функции, в том числе связанные с жизненным циклом клетки (ростом, дифференцировкой, пролиферацией, миграцией, выживаемостью и иммунным ответом). JAK1, JAK2 и TYK2 встречаются во всех клетках, тогда как JAK3 экспрессируется, главным образом, в гемопоэтических, миелоидных и лимфоидных клетках [4,5]. Как только происходит димеризация рецептора, начинается фосфорилирование JAK [6], а в последующем и STAT, инициируя геномную активацию иммунного ответа. STAT-путь состоит из семи факторов внутриклеточной транскрипции. В ответ на активацию JAK STAT димеризуется, транслоцируется в ядро и регулирует экспрессию генов-мишеней [7,8]. Активация специфической JAK некоторыми рецепторами активирует два специфических STAT и инициирует воспалительный ответ.

Пути JAK связаны с поддержанием хронического воспаления при ВЗК за счет стимуляции активности Т- и В-клеток и продукции слизи и антител, необходимых для иммунного ответа. Ингибиторы JAK представляют собой новый фармакологический класс, представленный малыми молекулами, целью которых является изменение врожденного и приобретенного ответа, определяющее прерывание хронического воспаления в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Тофацитиниб является ингибитором JAK, который применяется как терапия таких воспалительных заболеваний, как ревматоидный артрит, псориаз и ВЗК. Он блокирует JAK-1, JAK-3, а также TYK2 и JAK-2 при высоких концентрациях [2,5,9].

Большинство доклинических данных относительно тофацитиниба получены на мышинных моделях артрита. Было установлено, что концентрация воспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-17 у мышей, получавших лечение, снижалась [10]. Тофацитиниб также ингибировал активацию STAT1, тем самым, подавляя многие STAT1-чувствительные гены, участвующие в воспалении в суставной ткани. Было также обнаружено снижение Т-клеточного ответа на несколько интерлейкинов, включая ИЛ-1b, ИЛ-6 и ИЛ-23. С другой стороны, ингибирование JAK усиливало продукцию ИЛ-17А в клетках, культивированных

с помощью ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста (ТФР)-b1 [11].

#### **Фармакокинетический профиль**

Фармакокинетический профиль тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием и выведением, со временем до пиковой концентрации в плазме 30-60 мин. и конечным периодом выведения около 3 ч. Его биодоступность при пероральном приеме составляет, приблизительно, 93%. Большая часть препарата элиминируется в печени (~70%), в основном, через CYP450 3A4. Оставшиеся 30% выделяются через почки [12].

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **ТОФАЦИТИНИБА ПРИ ЯК**

#### **Эффективность**

Эффективность тофацитиниба при ЯК изначально оценена в четырех многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК. Значительное улучшение клинических и эндоскопических параметров наблюдалось у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с плацебо как в индукции, так и в поддержании ремиссии [13,14].

#### **Клиническая ремиссия**

В фазе II клинического исследования [15], оценивающей эффективность тофацитиниба в качестве индукционной терапии, было включено 194 взрослых пациента со среднетяжелым или тяжелым ЯК, определяемым по индексу Мэйо 6-12, и эндоскопическим параметром данного индекса равного 2 или 3. Пациенты были рандомизированы в пять групп: либо плацебо, либо тофацитиниб в разных дозах (0,5 мг, 3 мг, 10 мг или 15 мг два раза в день) в течение 8 недель (48 пациентов в группе плацебо и 31, 33, 33 и 49 пациентов в группах тофацитиниба, соответственно). У пациентов, получавших до исследования препараты анти-ФНО и иммуномодуляторы, их применение было прекращено. Первичной конечной точкой был клинический ответ через 8 недель, определяемый как абсолютное снижение индекса Мэйо  $\geq 3$  балла и относительное снижение  $\geq 30\%$  со снижением  $\geq 1$  параметра ректального кровотечения или абсолютным показателем параметра ректального кровотечения  $\leq 1$ . Первичная конечная точка была достигнута у 32% (P=0,39), 48% (P=0,55), 61% (P=0,10) и 78% (P<0,001) пациентов, получавших тофацитиниб в дозах

0,5 мг, 3 мг, 10 мг и 15 мг, соответственно, по сравнению с 42% пациентов, получавших плацебо. Аналогичный доза-зависимый эффект наблюдался для клинической ремиссии, которая оценивалась в качестве вторичной конечной точки и определялась как величина общего значения индекса Мэйо 0-2 и значение любого параметра данного индекса не более 1.

Клиническая ремиссия была достигнута у 13% (P=0,76), 33% (P=0,01), 48% (P<0,001) и 41% (P<0,001) пациентов, получавших тофацитиниб в дозах 0,5 мг, 3 мг, 10 мг и 15 мг, соответственно, по сравнению с 10% пациентов, получавших плацебо.

Эффективность тофацитиниба у взрослых пациентов с ЯК оценивалась в трех разных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы, в двух из которых оценивался тофацитиниб для индукции ремиссии (OCTAVE Induction 1 и 2) и одном – для оценки препарата в качестве поддерживающего лечения (OCTAVE Sustain) [2]. OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2 [14] являются идентичными клиническими испытаниями III фазы, в которых оценивалась эффективность тофацитиниба в качестве индукционной терапии у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК. В общей сложности в эти исследования было включено 1139 пациентов, из которых 905 получали препарат в дозе 10 мг два раза в день. Ремиссия на 8 неделе в исследовании OCTAVE Induction 1 (общий балл Мэйо  $\leq 2$ , все параметры индекса не больше 1 и параметр ректального кровотечения равный 0) достигнута у 18,5% в группе тофацитиниба 10 мг по сравнению с 8,2% пациентов, получавших плацебо (p=0,007). В исследовании OCTAVE 2 ремиссия наблюдалась у 16,6% в группе 10 мг тофацитиниба по сравнению с 3,6% пациентов, получавших плацебо (p<0,001). В обоих исследованиях эффективность терапии была сходной между теми, кто получал предыдущее лечение анти-ФНО препаратами, и теми, у кого этого лечения не проводилось. Исследования OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2 отличаются от исследования фазы II требованием параметра ректального кровотечения равного 2 или 3 в дополнение к критериям включения и его отсутствие как часть критериев ремиссии.

В исследовании поддерживающей терапии тофацитинибом OCTAVE Sustain пациенты были рандомизированы в три группы – группы тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день (n=198) или 10 мг два раза в день (n=197) или группу плацебо (n=198) в течение 52 недель. Частота ремиссии на 52 неделе была значительно выше у пациентов, получавших тофацитиниб 5 и 10 мг, чем у пациентов, получав-

ших плацебо (34,3% и 40,6% против 11,1%, P<0,001 для обоих сравнений против плацебо). Длительная бесстероидная ремиссия чаще достигалась у пациентов в группах тофацитиниба 5 мг и 10 мг (35,4% и 47,3%, соответственно), по сравнению с группой плацебо (5,1%, P<0,001 для обоих сравнений).

#### **Эндоскопическая оценка**

Эндоскопическое улучшение в дополнение к клиническому ответу является важной целью лечения у пациентов с ВЗК и связано с лучшим прогнозом [16]. Недавно в «Программе выбора терапевтических целей при ВЗК» была рекомендована комплексная лечебная программа для ЯК, которая включает клиническую ремиссию и эндоскопическую ремиссию, определяемую как отсутствие контактной ранимости и изъязвлений (эндоскопическая оценка Мэйо<2) [17]. Эндоскопический ответ и эндоскопическая ремиссия были вторичными конечными точками в исследованиях II и III фазы. Эндоскопическая ремиссия в исследованиях II фазы определялась как эндоскопический параметр индекса Мэйо равный 0. В исследованиях фазы III также оценивалась эндоскопическая ремиссия, однако, с двумя модификациями [14]. Во-первых, эндоскопический параметр индекса Мэйо оценивался в центральной лаборатории и, следовательно, более стандартизирован. И, во-вторых, эндоскопическая ремиссия определялась в соответствии с «Программой выбора терапевтических целей при ВЗК». Несмотря на эти изменения, в обеих фазах наблюдалась аналогичная эффективность при лечении тофацитинибом. Частота эндоскопического ответа в исследованиях II фазы была выше в группе 15 мг тофацитиниба, чем в группе плацебо (78% против 46%, P=0,001). Показатель эндоскопической ремиссии составлял 18% для тофацитиниба 3 мг против 2% для плацебо (P=0,01), 30% для 10 мг (P<0,001) и 27% для 15 мг (P<0,001). В исследовании OCTAVE Induction 1 15,6% пациентов, получавших плацебо, соответствовали критериям эндоскопической ремиссии по сравнению с 31,3% пациентов в группе 10 мг тофацитиниба (p<0,001). В OCTAVE Induction 2 эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 11,6% пациентов в группе плацебо по сравнению с 28,4% в группе 10 мг тофацитиниба.

В исследовании OCTAVE Sustain заживление слизистой в течение 52 недель наблюдалось у 37,4% пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг, 45,7% пациентов, получавших 10 мг, и 13,1% пациентов, получавших плацебо (P<0,001 для обоих сравнений).

## Качество жизни

Качество жизни, связанное со здоровьем, оцениваемое по опроснику качества жизни при ВЗК (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionary) обычно коррелирует с активностью болезни [18], тем не менее, эта корреляция не всегда является прямой. Следовательно, этот параметр оценивался отдельно. Все индукционные исследования показали, что терапия тофацитинибом значительно улучшает качество жизни, связанное со здоровьем, по сравнению с плацебо, в течение 8 недель. Среднее изменение общего значения IBDQ, по сравнению с исходным уровнем, было значительно выше в группе 15 мг тофацитиниба ( $p=0,001$ , исследование фазы II) и в группе 10-мг тофацитиниба ( $p<0,0001$ , OCTAVE 1 и OCTAVE 2), чем в группе плацебо [19,20]. Аналогичные результаты наблюдались по всем четырем разделам опросника IBDQ (функция кишечника, эмоциональный статус, системные проявления и социальная функция) с наибольшими улучшениями у пациентов в группе 15 мг тофацитиниба (исследование фазы II) и группе 10 мг тофацитиниба (индукционные исследования OCTAVE) по сравнению с плацебо. Кроме того, была обнаружена значительная корреляция между общей оценкой ВЗК и ремиссией по опроснику IBDQ у пациентов с клинической или эндоскопической ремиссией по сравнению с пациентами, не имевшими клинической ремиссии, или теми, кто не достиг заживления слизистой оболочки [20,21]. Подобно эффективности в отношении клинической активности заболевания, эффект от лечения наблюдался независимо от исходного применения кортикостероидов, пола или предыдущего лечения анти-ФНО препаратами.

## Повторное назначение тофацитиниба

Исследование длительного наблюдения [21] за лечением в открытой фазе OCTAVE Open включило неответчиков из исследования OCTAVE Induction 1 и 2 и пациентов, которые завершили или потеряли ответ на лечение в OCTAVE Sustain. Проведен субанализ, который включал субпопуляцию пациентов из OCTAVE Open, которые достигли клинического ответа после 8 недель индукционной терапии тофацитинибом 10 мг два раза в день, вошли в OCTAVE Sustain, получая плацебо, и потеряли ответ на лечение между 8 и 52 неделями, а затем вошли в исследование OCTAVE Open и получали тофацитиниб 10 мг два раза в день. Потеря ответа определялась как увеличение индекса Мэйо на  $\geq 3$  балла по сравнению с базовым показателем и увеличение параметра ректального кровотечения и эндоскопического параметра на  $\geq 1$  единицу и абсолютное значение эндоскопического

параметра  $\geq 2$  баллов после  $\geq 8$  недель поддерживающей терапии. Был оценен клинический ответ, заживление слизистой оболочки и ремиссия на 2 и 12 месяцах в исследовании OCTAVE Open среди пациентов с потерей ответа. Также на протяжении всего исследования оценивалась безопасность данной терапии. Из 914 пациентов, включенных в OCTAVE Open и получавших лечение в течение 2 месяцев до первой оценки, 101 пациент ответил на индукционную терапию, но была отмечена потеря ответа на лечение при переходе на плацебо во время поддерживающей фазы. После перехода на тофацитиниб 10 мг 2 раза в день в исследовании OCTAVE Open клинический ответ составил 75,8%, частота заживления слизистой – 55,4%, ремиссия – 40,4% через 2 месяца и 67,5%, 53,6% и 43,4% через 12 месяцев, соответственно.

## Оптимизация терапии при потере ответа

Анализ субпопуляции [22] пациентов в OCTAVE Open включал пациентов, которые достигли клинического ответа после 8 недель индукционной терапии тофацитинибом 10 мг два раза в день (BID), а также вошли пациенты из OCTAVE Sustain, получавшие тофацитиниб 5 мг два раза в день и потерявшие ответ на лечение между 8 и 52 неделями. После включения в OCTAVE Open оптимизирована доза тофацитиниба до 10 мг два раза в день. Помимо этого, был оценен клинический ответ, заживление слизистой оболочки и ремиссия через 2 и 12 месяцев у пациентов в исследовании OCTAVE Open. В анализ оптимизации дозы включены 58 из 914 пациентов, исходно включенных в исследование OCTAVE Open. У пациентов, которым доза тофацитиниба была повышена до 10 мг два раза в день, клинический ответ составил 58,6%, частота заживления слизистой – 41,4%, ремиссии – 34,5% через 2 месяца и 68,8%, 60,4% и 52,1% через 12 месяцев, соответственно. Профиль безопасности тофацитиниба 10 мг два раза в день в данной субпопуляции в целом соответствовал показателю общей популяции исследований. Для пациентов, которые потеряли первоначальный клинический ответ на тофацитиниб 10 мг два раза в день в течение индукционной терапии при переходе на поддерживающую терапию тофацитинибом 5 мг два раза в день, повышение дозы до 10 мг два раза в день приводит к клиническому ответу у большинства пациентов ко второму месяцу и хорошо ими переносится.

## БЕЗОПАСНОСТЬ

### **Оценка и тактика при основных нежелательных явлениях**

В исследованиях OUSTAVE у 5 пациентов, получавших тофацитиниб (3 в индукционных исследованиях и 2 в поддерживающем исследовании), были выявлены сердечно-сосудистые нарушения. Однако эти явления, по-видимому, не связаны с дозозависимым повышением уровня холестерина, ЛПНП и ЛПВП, вызванным приемом тофацитиниба, что подтверждается данными клинических испытаний более 6000 пациентов с ревматоидным артритом или псориазом, собранными за период более 8 лет [16].

### **Оценка и тактика при инфекционных рисках**

Согласно имеющимся данным о пациентах с ЯК, получавших тофацитиниб, частота инфекций (таких как грипп и назофарингит), в том числе серьезных (например, герпетическая инфекция) была выше в группах тофацитиниба по сравнению с плацебо, но разница статистически не значима. [16,4] Это может быть следствием механизма плейотропного действия препарата, который может вызвать подавление иммунной системы и, следовательно, увеличение частоты инфекций и неоплазий у пациентов, получавших лечение. Тофацитиниб был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2012 году и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2017 году для лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА) средней и тяжелой степени, у которых был недостаточный ответ или непереносимость метотрексата [24,25]. Таким образом, большая часть доказательств безопасности тофацитиниба исходит из исследований РА. Они показали, что наиболее частыми побочными эффектами у пациентов, получавших тофацитиниб, были инфекции, такие как назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и инфекции мочевых путей. Сообщалось также о серьезных инфекциях, таких как пневмония, туберкулез, инфекции мочевых путей и опоясывающий лишай [26]. В исследованиях РА было показано, что тофацитиниб повышает риск развития опоясывающего лишая, особенно когда его назначают в комбинации с другими лекарственными средствами (такими как иммуномодуляторы и стероиды), которые влияют на иммунную защиту [27,28,29]. Живая вакцина против герпес-вируса подразумевает теоретический риск распространения инфекции среди пациентов с ослабленным иммунитетом, поэтому рекомендуется, чтобы введение биологи-

ческого препарата или ингибитора JAK начиналось, как минимум, через 2-4 недели после вакцинации [30,31]. Не существует однозначных рекомендаций по срокам вакцинации относительно начала терапии этими препаратами. В рандомизированном испытании фазы 2 у пациентов с РА, вакцинированных против герпес-вируса до начала приема тофацитиниба, и у пациентов, уже получавших тофацитиниб, были сходные или даже численно более высокие иммунные ответы на вакцину от ветряной оспы по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Вакцина была безопасна для пациентов с РА, но должен быть исследован предыдущий контакт с вирусом (т.е. предыдущая вакцинопрофилактика от ветряной оспы или анамнез ветряной оспы) до получения вакцинации, или пациент должен ждать не менее 4 недель до получения тофацитиниба [9]. До сих пор вакцинация против герпес-вируса не рекомендуется для пациентов с ВЗК, получавших иммунодепрессанты, несмотря на то, что она может им понадобиться. Однако в этом отношении нет клинических испытаний для решения данной проблемы [33].

### **Оценка и тактика при рисках малигнизации**

Проведенные исследования при РА показали, что у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение числа злокачественных новообразований, таких как немеланомный рак кожи, лимфома, рак молочной железы, рак легких и рак желудка, однако риск возникновения злокачественных новообразований сопоставим с таковым для пациентов, получающих анти-ФНО препараты [27,34]. (В исследованиях OUSTAVE немеланомный рак кожи наблюдался у 6 пациентов (2 – в индукционном исследовании и 4 – в поддерживающем исследовании), из которых 5 были в группах тофацитиниба и 1 был в группе плацебо [16]. Кроме немеланомного рака кожи, в группах тофацитиниба не сообщалось о других злокачественных новообразованиях. Тем не менее, последующее время наблюдения было недостаточно продолжительным, чтобы выявить подобные нежелательные явления.

### **Применение тофацитиниба в отдельных группах пациентов с ЯК**

ЯК может поражать людей всех возрастов. Пиковый возраст возникновения ЯК составляет 30-40 лет, но некоторые исследования сообщают о втором пике в 60-70 лет [35]. Следовательно, важно оценить эффективность и безопасность тофацитиниба у конкретных популяций, таких как пожилые люди, а также беременные женщины и дети. Тофацитиниб представлен небольшой молекулой,

способной проникать через плацентарный барьер. Доклинические исследования на крысах и кроликах показали, что препарат вызывал пороки развития плода, когда он давался в гораздо более высоких дозах, чем доза для человека [36]. Тофацитиниб вызывал сердечно-сосудистые и костные мальформации или аномалии. Количество беременностей и их результаты у пациентов, получавших тофацитиниб, оценивали у пациентов с РА и псориазом. В общей сложности 9815 пациентов с РА и псориазом были зарегистрированы в исследованиях тофацитиниба; 47 женщин забеременели (31 с РА и 16 с псориазом). В целом было 25 здоровых новорожденных, никаких доказательств смерти плода, 7 спонтанных аборт, 8 медицинских аборт, 1 врожденная аномалия (стеноз легочного клапана) и 6 случаев, выпавших из наблюдения. Частота врожденных пороков развития (2%) и спонтанных аборт (15%) в исследованиях при РА и псориазе соответствовали рискам в общей популяции. Согласно этим данным, применение препарата во время зачатия или беременности, по-видимому, не увеличивает риск развития мальформаций или смерти плода по сравнению с риском в общей популяции [37]. Тем не менее, конкретное исследование имеет ограничения. Это ретроспективные данные и количество зарегистрированных беременностей относительно невелико. В настоящее время тофацитиниб не одобрен для лечения беременных или кормящих женщин. Для оценки безопасности тофацитиниба для данной категории необходимы рутинный фармаконадзор и другие исследования. Эффективность и безопасность тофацитиниба оценивалась у пожилых ( $\geq 65$  лет) и молодых ( $< 65$  лет) пациентов с РА в двойном слепом исследовании фазы 3 [38]. В общей сложности были рандомизированы 3111 пациентов, из которых 475 пациентов (15,3%) были старше 65 лет. Не было никаких различий в эффективности препарата в 2 анализируемых группах ( $\geq 65$  против  $< 65$  лет), но общий риск серьезных нежелательных явлений и прекращение лечения из-за побочных эффектов были выше у пациентов старше 65 лет по сравнению с теми, кто моложе 65 лет, независимо от лечения. Это указывает на то, что пожилые пациенты имеют больший риск возникновения побочных эффектов, вероятно, из-за общего клинического состояния и сопутствующих заболеваний у этих пациентов, а не получаемого препарата.

Использование тофацитиниба также изучалось у детей (2-18 лет) с активным полиартритом в открытом нерандомизированном многоцентровом исследовании подбора доз фазы 1. Пациенты были разделены на 3 группы (2-6, 6-12 и 12-18 лет) и получали пероральную дозу тофацитиниба два

раза в день в течение 5 дней. Девять пациентов были в первой группе, 9 – во второй и 8 – в третьей. Ни о каких серьезных нежелательных явлениях не сообщалось [35]. Данных о применении тофацитиниба у детей, беременных женщин и пожилых людей с ЯК на данный момент нет. Необходимы дальнейшие исследования среди этих категорий больных для определения индивидуального терапевтического подхода.

### **Место тофацитиниба в лечении ЯК**

В настоящее время группа одобренных в России биологических препаратов для лечения ЯК кроме тофацитиниба включает в себя 3 анти-ФНО препарата (инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб) и препарат, представленный антителами к интегринам (ведолизумаб). Накопленные данные показывают, что тофацитиниб может представлять собой новую терапевтическую альтернативу для пациентов с ЯК; он безопасен и эффективен как в индукции ремиссии заболевания, так и на этапе ее поддержания у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК. Тофацитиниб быстро всасывается после перорального приема и имеет биодоступность в кишечнике около 93%. Выведение препарата происходит за счет почечного (30%) и печеночного (70%) метаболизма [36]. Как показано в исследованиях OUSTAVE, начало действия тофацитиниба было быстрым, со значительным улучшением частичного индекса Мэйо, наблюдаемым уже на второй неделе (т.е. при первой оценке после начала применения препарата), в то же время фармакокинетические данные не указывают на снижение концентрации тофацитиниба в сыворотке в течение всего курса лечения [16]. Короткий период полувыведения препарата может представлять собой преимущество по сравнению с теми препаратами, которые выводятся медленнее, особенно когда необходимо быстро вывести препарат (например, при инфекции, в случае необходимости хирургического лечения или при беременности) [24]. Напротив, биологические препараты, представляющие собой крупные соединения с высокой молекулярной массой, имеют более длительный период полувыведения и вводятся подкожно или внутривенно. Это может снизить приверженность к лечению пациентов, нуждающихся в поддерживающей терапии в течение длительного периода времени [16,24,27].

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЯК [1] и Европейскими рекомендациями по лечению ЯК [41] пациентам со среднетяжелым и тяжелым ЯК следует назначать биологическую терапию (в сочетании с тиюпуринами или без них). Анти-ФНО препараты или

ведолизумаб могут применяться в качестве первой линии биологической терапии. Однако до 30% пациентов с ЯК, получавших биологические препараты, являются первичными неответчиками, и высокий процент пациентов (13-25% в год) теряет ответ, вероятно, из-за фармакодинамических и фармакокинетических факторов и высокого уровня активности заболевания или иммуногенности [16,24,27]. Тофацитиниб имеет хороший профиль безопасности и блокирует другой путь, соответственно, он может быть эффективен для достижения клинического ответа, ремиссии и заживления слизистой оболочки у первичных неответчиков или при потере ответа. Кроме того, пероральный прием может улучшить приверженность к терапии и качество жизни, как показано в оценке качества жизни в исследованиях OSTATE [16], у пациентов, страдающих от длительной необходимости инъекций или инфузий препаратов. По сравнению с биологическими препаратами, эффективность тофацитиниба более выражена у пациентов, ранее получавших анти-ФНО препараты (которые считаются более «сложными» пациентами), чем у бионаивных пациентов [16]. Кроме того, тофацитиниб может применяться для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК, резистентным к базисной терапии. Наконец, тофацитиниб может применяться у пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой атакой ЯК, как в качестве первой линии терапии после 5-АСК и глюкокортикостероидов, так и в качестве терапии второй линии у пациентов, которые получали лечение анти-ФНО препаратами или ведолизумабом. Сравнительные данные по тофацитинибу и другим биологическим препаратам для ЯК могут помочь в определении того, каково место тофацитиниба в терапевтическом алгоритме для пациентов с ЯК; однако таких доказательств все еще не хватает.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы JAK представляют собой новую перспективную альтернативу в лечении ЯК. По сравнению с другими применяемыми препаратами они блокируют путь JAK-STAT, препятствуя активности многих цитокинов и позволяя регулировать врожденный и приобретенный иммунный ответ. Как оценивалось в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, тофацитиниб был более эффективен как в индукции ремиссии и заживлении слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК, так и в ее поддержании, по сравнению с плацебо. Он имеет относительно доброкачественный профиль безопасности и вводится

перорально. Исследования показали, что частота побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений не различалась между тофацитинибом и другими методами лечения [37]. Тофацитиниб является единственным препаратом на сегодняшний день, который не показывает более низкую частоту ответа у пациентов, ранее получавших другие биологические препараты по сравнению с бионаивными пациентами [38]. Возможность лечения пациентов с ЯК с помощью пероральных препаратов может привести к изменению тактики, повышению контроля за заболеванием и улучшить качество жизни этих пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. / В.Т.Ивашкин, Ю.А.Шельгин, И.Л.Халиф и соавт. // Колопроктология. – 2017. – № 1 (59). – с. 6-30.
2. Шапина, М.В. Особенности течения язвенного колита на фоне терапии инфликсимабом / М.В.Шапина, И.Л.Халиф, А.О.Головенко и соавт. // Колопроктология. – 2015. – № 15. – с. 40-43.
3. Neurath, M. Current and emerging therapeutic targets for IBD. / M.Neurath // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – № 14. – p. 269-78.
4. Coskun, M. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / M.Coskun, M.Salem, J.Pedersen et al. // Pharmacol. Res. – 2013. – № 76. – p. 1-8.
5. Flamant, M. Advances in the development of Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease: future prospects / M.Flamant, J.Rigaill, S.Paul et al. // Drugs. – 2017. – № 77. – p. 1057-68.
6. Danese, S. Filgotinib in Crohn's disease: JAK is back / S.Danese, G.Fiorino, L.Peyrin-Biroulet. // Gastroenterology. – 2017. – № 153. – p. 603-5.
7. Danese, S. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. / S.Danese, M.Grisham, J.Hodge et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2016. – № 310. – G155-G62.
8. Sandborn, W.J. Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis / W.J.Sandborn, S.Ghosh, J.Panes et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – № 367. – p. 616-24.
9. Vanhove, W. Therapeutic innovations in inflammatory bowel diseases. / W.Vanhove, K.Nys, S.Vermeire // Clin. Pharmacol. Ther. – 2016. – № 99. – p. 49-58.

10. Meyer, D.M. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis / D.M.Meyer, M.I.Jesson, X.Li et al. // *J. Inflamm.* – 2010. № 7 (1). – p. 41.
11. Meyer, D.M. Modulation of innate and adaptive immune modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550) / D.M.Meyer, N.Kishore, J.J.O'Shea et al. // *J. Immunol.* – 2011. – № 186. – p. 4234-4243.
12. Dowty, M.E. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. / M.E.Dowty, J.Lin, T.F. Ryder et al. // *Drug Metab. Dispos.* – (2014). – № 42 (4). – p. 759-773.
13. Sandborn, W.J. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis / W.J.Sandborn, C.Su, B.E.Sands et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – № 376 (18). – p. 1723-1736.
14. Sandborn, W.J. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis / W.J.Sandborn, S.Ghosh, J.Panes et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – № 367 (7). – p. 616-624.
15. Sandborn, W.J. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. / W.J.Sandborn, C.Su, B.E.Sands et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – № 376. – p. 1723-36.
16. Shah, S.C. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease / S.C.Shah, J-F Colombel, B.E.Sands et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – № 43 (3). – p. 317-333.
17. Peyrin-Biroulet, L. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target / L.Peyrin-Biroulet, W.Sandborn, B.E.Sands et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – № 110 (9). – p. 1324-1338.
18. Casellas, F. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. / F.Casellas, M.Barreiro de Acosta, M.Iglesias et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – № 24 (7). – p. 762-769
19. Panes, J. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes / J.Panes, C.Su, A.G.Bushmakina et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2015. – № 15 (1). – p. 14.
20. Panes, J. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in Phase 3 randomized controlled induction and maintenance studies / J.Panes, S.Vermeire, J.O.Lindsay et al. // *J. Crohns Colitis.* – 2017. – № 12 (2). – p. 145-156.
21. Panés, J. Efficacy and safety of tofacitinib retreatment for ulcerative colitis after treatment interruption: Results from the OCTAVE clinical trials / J.Panés, B.Bressler, J.-F.Colombel et al. // *ECCO Abstract.* – P516 S366-367.
22. Sands, B.E. Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE open / B.E.Sands, A.C.Moss, A.Armuzzi et al. // *ECCO Abstract.* – DOP026 S049
23. Olivera, P. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease / P.Olivera, S.Danese, L.Peyrin-Biroulet. // *Gut.* – 2017. – № 66. – p. 199-209.
24. Medscape. FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis. 2012 <http://www.medscape.com/viewarticle/774015>.
25. Medscape. Xeljanz approved for rheumatoid arthritis in European Union. 2017. <http://www.medscape.com/viewarticle/877865>.
26. Olivera, P. JAK inhibition in inflammatory bowel disease / P.Olivera, S.Danese, L.Peyrin-Biroulet // *Expert Rev. Clin Immunol.* – 2017. – № 13. – p. 693-703.
27. Ruderman, E.M. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs / E.M.Ruderman // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – № 51 (Suppl 6). – vi 37-43.
28. Curtis, J.R. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis / J.R.Curtis, F.Xie, H.Yun et al. // *Ann. Rheum Dis.* – 2016. – № 75. – p. 1843-7.
29. Winthrop, K.L. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy / K.L.Winthrop, J.R.Curtis, S.Lindsey et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – № 69. – p. 1960-8.
30. Harpaz, R. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / R.Harpaz, I.R.Ortega-Sanchez, J.F.Seward // *MMWR Recomm. Rep.* 2008. – № 57. – p. 1-30.
31. Rubin, L.G. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host / L.G.Rubin, M.J.Levin, P.Ljungman et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – № 58. – e44-100.
32. Winthrop, K.L. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib, a randomized phase II trial / K.L.Winthrop, A.G.Wouters, E.H.Choy et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – № 69. – p. 1969-77.
33. Pouillon, L. Tofacitinib is the right OCTAVE for ulcerative colitis / L.Pouillon, P.Bossuyt, L.Peyrin-Biroulet. // *Gastroenterology.* – 2017. – № 153. – p. 862-4.

34. Cohen, S.B. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials / S.B.Cohen, Y.Tanaka, X.Mariette et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – № 76. – p. 1253-1262.
35. Cosnes, J. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases / J.Cosnes, C.Gower-Rousseau, P.Seksik et al. // *Gastroenterology.* – 2011. – № 140. – p. 1785-94.
36. Pfizer Inc. Xeljanz prescribing information. 2014 <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959>.
37. Clowse, M.E. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis / M.E.Clowse, S.R.Feldman, J.D.Isaacs et al. // *Drug Saf.* – 2016. – № 39. – p. 755-62.
38. Curtis, J.R. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis / J.R.Curtis, H.Schulze-Koops, L.Takiya et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2017. – № 35. – p. 390-400.
39. Pfizer. An open-label multiple dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of CP-690,550 in pediatric patients from 2 to less than 18 years of age with juvenile idiopathic arthritis. 2017 <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01513902>. – Accessed August 30. – 2017.
40. Dowty, M.E. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in humans / M.E.Dowty, J.Lin, T.F.Ryder et al. // *Drug. Metab. Dispos.* – 2014. – № 42. – p. 759-73.
41. Harbord, M. European Crohn's and Colitis Organisation. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management / M.Harbord, R.Eliakim, D.Bettenworth et al. // *J. Crohns Colitis.* – 2017. – № 11. – p. 769-84.
42. Rubin, D.T. Comparative efficacy and safety of tofacitinib and biologics as induction therapy for moderately-to-severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis / D.T.Rubin, A.O.Ashaye, Y.Zhang et al. // Presented at: 25th United European Gastroenterology Week. Barcelona, Spain, 28 October. – 2017. – № 1.
43. Sandborn, W.J. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis / W.J.Sandborn, C.Su, B.E.Sands et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – № 376 (18). – p. 1723-1736.



# ПЕРОРАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ)

Шелыгин Ю.А.<sup>1,2</sup>, Нагудов М.А.<sup>1</sup>, Пономаренко А.А.<sup>1</sup>, Рыбаков Е.Г.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва  
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва  
(ректор – академик РАН Л.А.Мошетьова)

*[Ключевые слова: пероральная антибиотикопрофилактика,  
инфекционные осложнения, колоректальная хирургия]*

## ORAL ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN COLORECTAL SURGERY (systematic review and network meta-analysis)

Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

*[Key words: oral antibiotic prophylaxis, surgical site infections, colorectal surgery]*

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

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства (ИООХВ) после операций на толстой кишке возникают у 11-26% больных, увеличивая продолжительность нахождения в стационаре и расходы на лечение пациента более чем в 3 раза [1].

ИООХВ подразделяются на 3 типа в зависимости от локализации инфекционного процесса: поверхностные – только кожа и подкожная клетчатка в области разреза, глубокие – глубжележащие мягкие ткани (мышцы и фасциальные оболочки), органо-пространственные – любой орган или анатомическая область, в которых проводились манипуляции во время операции [2].

В колоректальной хирургии применяются три основных метода профилактики ИООХВ: механическая подготовка кишечника (МПК), внутривенная антибиотикопрофилактика (ВВАП) и пероральная антибиотикопрофилактика (ПАП) [1,3].

Учитывая отсутствие доказанной эффективности механической подготовки кишечника как метода профилактики ИООХВ [4], особый интерес представляет применение пероральных антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений.

Первые публикации, посвященные данной методике, появились еще в 1978 г. [5-8]. Изучение влияния пероральной антибиотикопрофилактики на развитие инфекционных осложнений условно можно разделить на два периода. Исследования, проведенные до 1990 г., были направлены на сравнение эффективности пероральных и внутривенных антибиотиков [9-16]. В то время как после 1990 г. во всех исследованиях изучалось влияние собственно пероральной антибиотикопрофилактики, а ВВАП проводилась и в контрольной, и в основной группах [17-26]. Несмотря на большое количество исследований и долгую историю, данные о влиянии ПАП на частоту инфекционных осложнений противоречивы: от отсутствия статистически значимого эффекта до выраженного снижения частоты инфекционных осложнений.

Предметом систематического обзора и метаанализа является анализ всех доступных рандомизированных клинических исследований, посвященных пероральной антибиотикопрофилактике в колоректальной хирургии и оценка влияния на развитие инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями the preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses check list (PRISMA) [27]. Поиск проводился в электронной базе медицинской литературы Medline, без ограничений по дате издания публикаций и окончился 11.02.2018 г. Поисковой запрос включал в себя следующие термины: «oral», «antibiotics», «antimicrobial», «surgery», «operation», «resection», «colon», «rectal», «colorectal», «rectum». В обзор включены полнотекстовые рандомизированные клинические исследования, посвященные пероральной антибиотикопрофилактике в коло-ректальной хирургии. Дополнительно проведен поиск литературы по библиографическим данным отобранных исследований на предмет не найденных источников при первоначальном поиске. Статистическую обработку данных при непосредственном сравнении методик проводили в программе Review Manager 5.3. Сетевой метаанализ проводили в программе WinBUGS version 1.6.1. Выбор модели сравнения – случайный или фиксированный, производился при помощи оценки значения DIC (deviance information criterion) при расчете в программе WinBUGS version 1.6.1 [28]. При проведении сетевого анализа использовалась модель случайных эффектов. Достоверными считались результаты, когда доверительный интервал не пересекал значение 1,0 на графике.

### Результаты поиска

После составления поискового запроса в поисковой системе PubMed в базе Medline найдено 732 исследования. При скрининге отобрано 80 исследова-



Рисунок 1. Диаграмма поиска источников литературы

ний. На следующем этапе были исключены обзоры литературы – 12 статей, нерандомизированные когортные исследования – 24 статьи, ретроспективные исследования – 26, исследования, посвященные другим методам профилактики ИООХВ – 7. В списках литературы, отобранных для анализа статей, дополнительно выявлено 4 публикации.

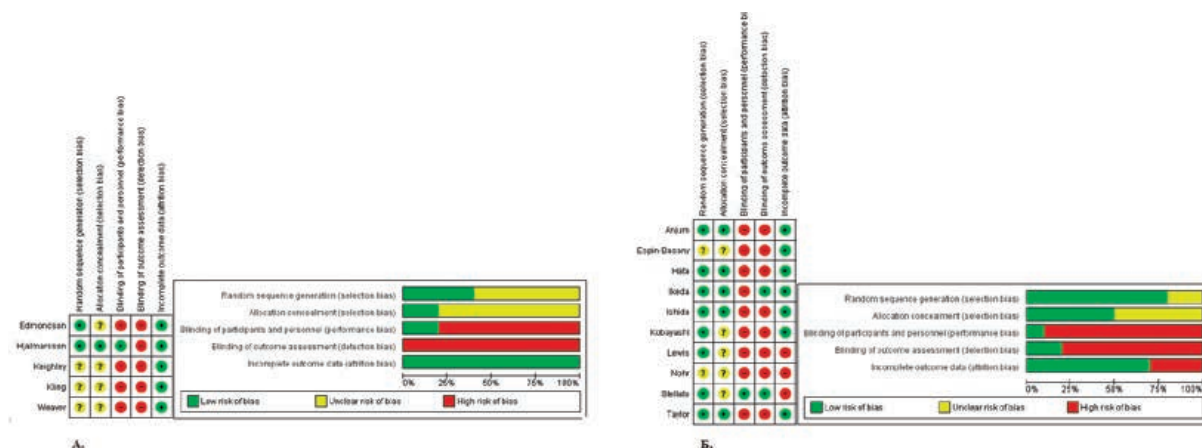


Рисунок 2. А. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих ПАП и ВВАП, в соответствии с Cochrane risk of bias checklist, Б. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих ПАП в комбинации ВВАП и применения только ВВАП, в соответствии с Cochrane risk of bias checklist

Таблица 1. Характеристика исследований, сравнивающих эффективность пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

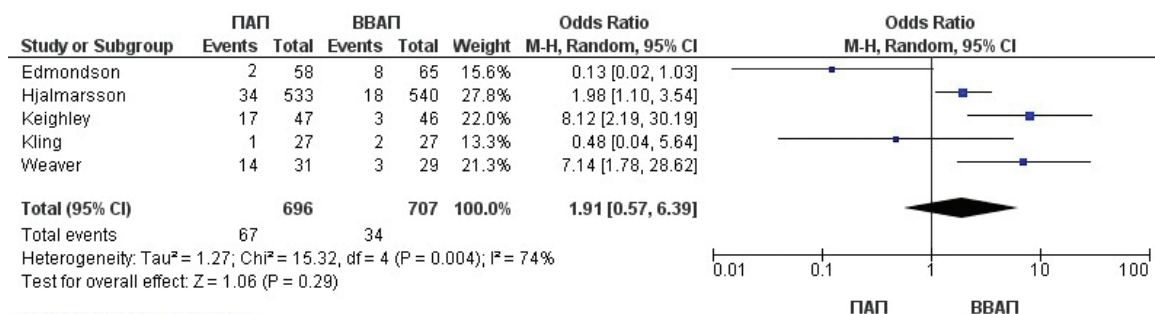
Автор	Год	Страна	Тип исследования	Ослепление	Общее число пациентов	Число в группе ВВАП	Число пациентов в группе с ПАП	Схема ПАП	Время проведения ПАП	Наличие ВВАП	Схема ВВАП	Наличие МПК	Тип МПК
Hjalmarsson et al.	2015	Швеция	Одно-центровое	Слепое	1073	540	533	Сульфаметасазол 800 мг + триметоприм 160 мг + метронидазол 1200 мг	Однократно за 2-7 часов до операции	Только в контрольной группе	Цефалоспорины 2 поколения + метронидазол 1.5 г	НД	НД
Kling et al.	1989	США	Одно-центровое	Нет	54	27	27	Неомицин 1000 мг + Эритромицин 1000 мг	13.00, 14.00, 23.00	Только в контрольной группе	Метронидазол 1500 мг + Цефтриаксон 2000 г	В обеих группах	Сульфат магния + очистительные клизмы
Weaver et al.	1986	Англия	Одно-центровое	Нет	60	29	31	Неомицин 1000 мг + Эритромицин 1000 мг	13.00, 14.00, 23.00	Только в контрольной группе	Цефалоспорины 3 поколения + метронидазол	В обеих группах	НД
Edmondson et al.	1982	США	Одно-центровое	Нет	123	65	58	Неомицин 1000 мг + Эритромицин 1000 мг	13.00, 14.00, 23.00	Только в контрольной группе	Цефалоридин 1000 мг	В обеих группах	Сульфат магния + очистительные клизмы
Keighley et al.	1979	Англия	Одно-центровое	Нет	93	46	47	Метронидазол 1200 мг 2 дня, Канамицин 3000 мг 3 дня	по схеме	Только в контрольной группе	Метронидазол 500 мг в, Канамицин 1000 мг вМ	В обеих группах	НД

Таблица 1 (продолжение 1). Характеристика исследований, сравнивающих эффективность пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

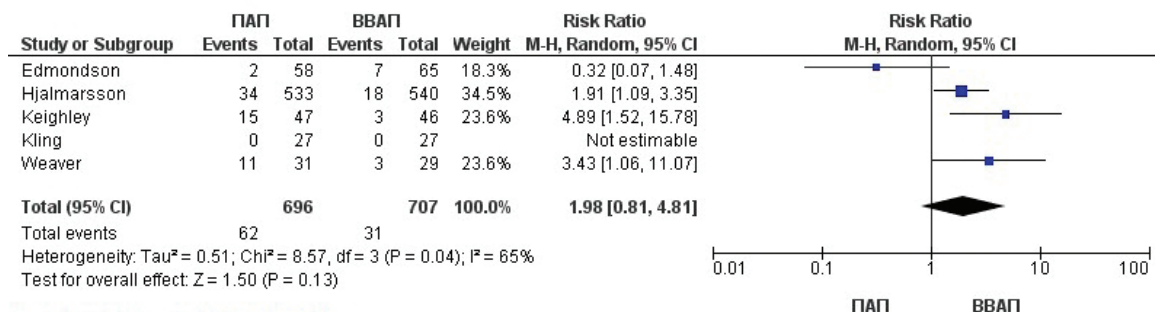
Автор	Операции по поводу:		Резекция ободочной кишки	Резекция прямой кишки	Общее число ИОХВ в группе без ПАП	Общее число ИОХВ в группе с ПАП
	Рак	Воспалительные заболевания кишечника				
Hjalmarsson et al.	НД	НД	398	27	18	34
Kling et al.	54	0	17	17	2	1
Weaver et al.	42	0	12	24	3	14
Edmondson et al.	49	6	НД	НД	8	2
Keighley et al.	93	0	25	48	3	17

Таблица 1 (продолжение 2). Характеристика исследований, сравнивающих эффективность пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

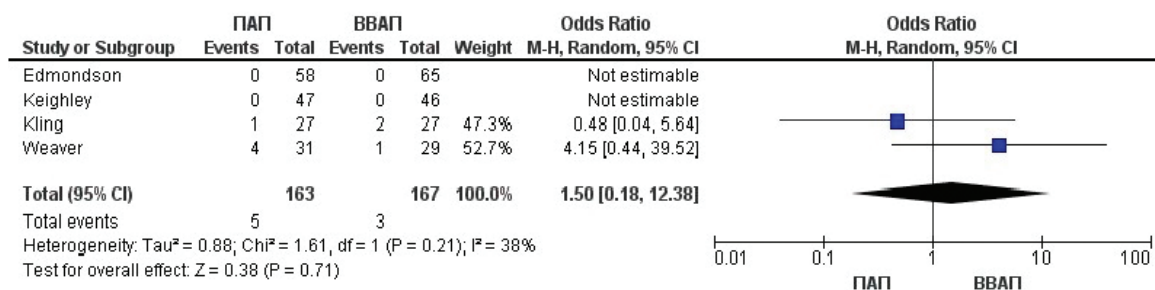
Автор	Число верхних ИОХВ в группе без ПАП	Число верхних ИОХВ в группе с ПАП	Число глубоких ИОХВ в группе без ПАП	Число глубоких ИОХВ в группе с ПАП	Число органических ИОХВ в группе без ПАП	Число органических ИОХВ в группе с ПАП	Число НА в группе без ПАП	Число НА в группе с ПАП	Число С. difficile асс. колитов в группе без ПАП	Число С. difficile асс. колитов в группе с ПАП	Смертность в группе без ПАП	Смертность в группе с ПАП
Kling et al.	0	0	2	1	0	0	НД	НД	НД	НД	0	0
Weaver et al.	3	11	1	4	1	1	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Edmondson et al.	7	2	0	0	0	0	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Keighley et al.	3	15	0	0	3	3	1	3	НД	НД	6	1



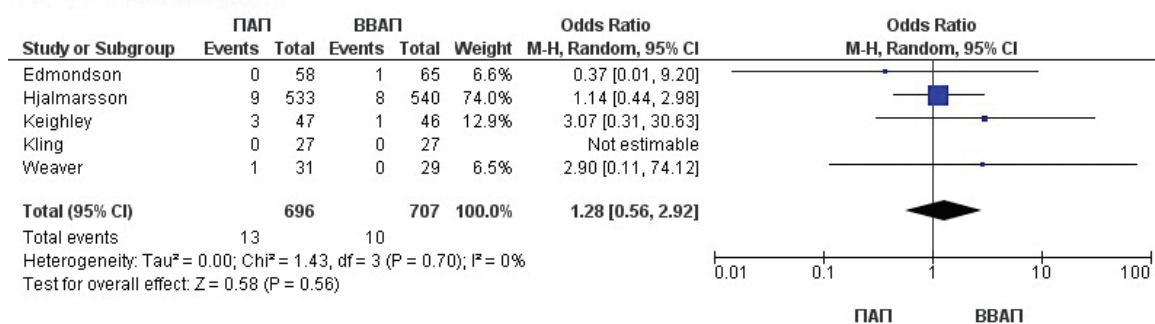
#### А. Общая частота ИООХВ



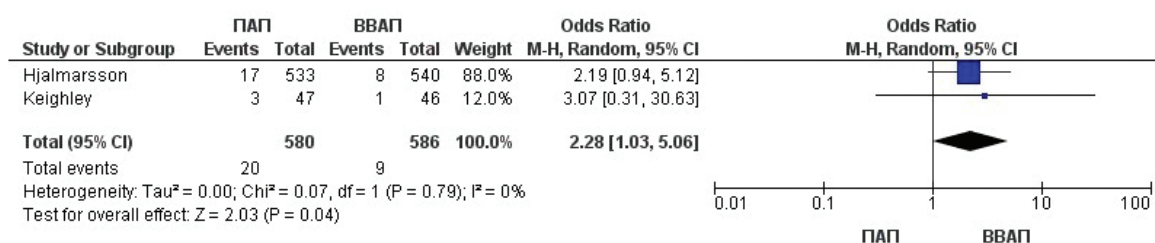
#### Б. Частота поверхностных ИООХВ



#### В. Частота глубоких ИООХВ



#### Г. Частота органо-пространственных ИООХВ



#### Д. Частота НА

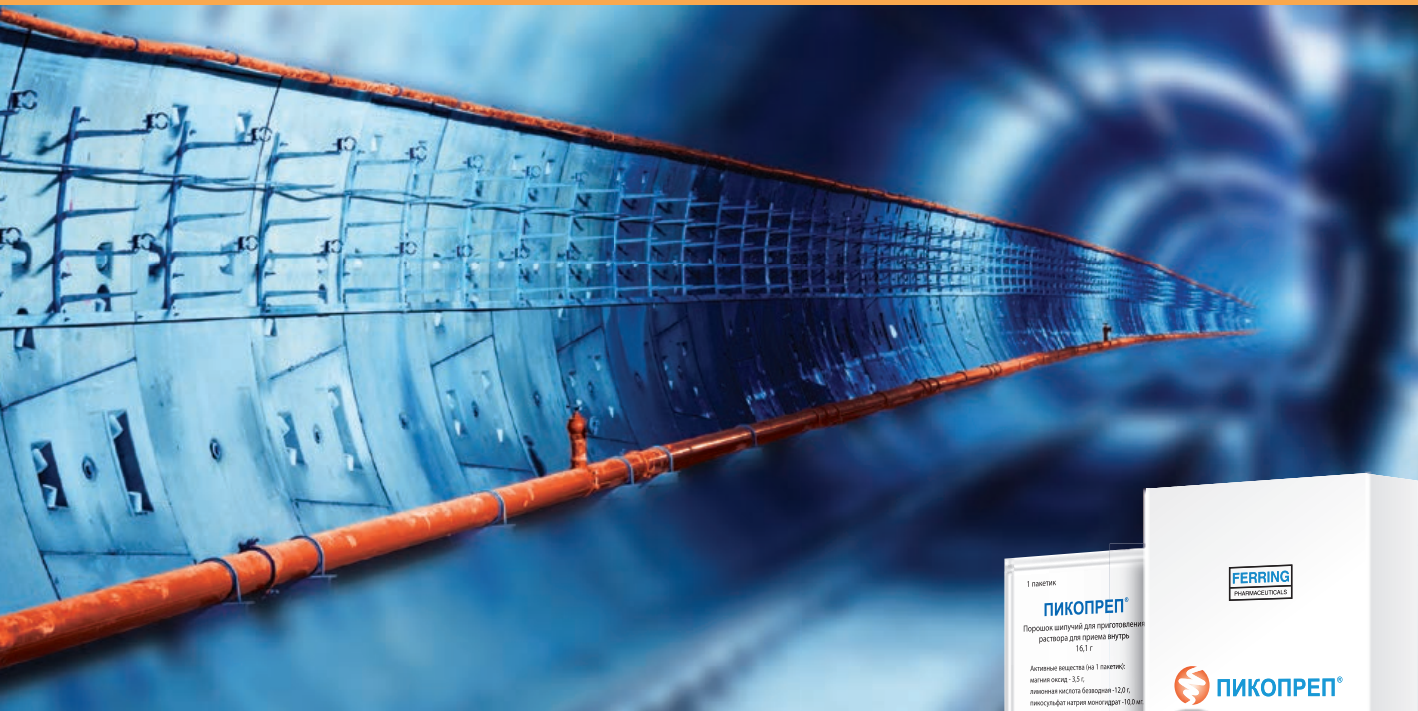
Рисунок 3. Сравнение ПАП и ВВАП: А. Общая частота ИООХВ, Б. Частота поверхностных ИООХВ, В. Частота глубоких ИООХВ, Г. Частота НА



**ПИКОПРЕП®**  
пикосульфат натрия + цитрат магния

**КОМФОРТ И ЛЕГКОСТЬ**

**В ЭФФЕКТИВНОЙ ОЧИСТКЕ КИШЕЧНИКА<sup>1</sup>**



- **МОЩНЫЙ ПРОМЫВАЮЩИЙ ЭФФЕКТ ЗА СЧЕТ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>**
- **ВСЕГО 300 МЛ РАСТВОРА ПРЕПАРАТА И 2 ЛИТРА ВОДЫ ИЛИ ПРОЗРАЧНОГО НАПИТКА**
- **УДОБНАЯ СХЕМА ПРИЕМА**



1. Katz PO, et al. Am J Gastroenterol. 2013;108(3):401-409.

**Краткая информация о препарате Пикопреп®**

**Регистрационный номер:** ЛП-002537. **Торговое наименование препарата:** Пикопреп®. **Лекарственная форма:** порошок шипучий для приготовления раствора для приема внутрь. **Состав.** Один пакетик содержит: **действующие вещества:** лимонная кислота безводная 12,0 г, магния оксид 3,5 г, пикосульфат натрия моногидрат 10,0 мг; **вспомогательные вещества:** калия гидрокарбонат 0,5 г, натрия сахарината дигидрат 0,06 г, ароматизатор апельсиновый 0,06 г. **Показания к применению:** очищение кишечника перед проведением рентгенологических или эндоскопических (колоноскопия) исследований и хирургических манипуляций у взрослых и детей с 1 года. Препарат не применяется как регулярное слабительное средство! **Противопоказания:** повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата, хроническая сердечная недостаточность, дегидратация, слабость моторики желудка, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, токсический колит, токсический мегаколон, кишечная непроходимость, тошнота и рвота, тяжелые нарушения функции почек, рабдомиолиз, гиперамгнемия, острые хирургические абдоминальные состояния: острый аппендицит, диагностированная или подозреваемая обструкция или перфорация желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения, непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция, тяжелые нарушения (снижение) функции почек, детский возраст до 1 года. **Полный перечень ограничений и информация по применению при беременности и в период грудного вскармливания содержится в инструкции по применению препарата.** **Способ применения и дозы:** для приема внутрь. Для взрослых и детей старше 9 лет: содержимое одного саше растворить в стакане воды (приблизительно 150 мл), размешивать 2-3 минуты до получения раствора со слабым апельсиновым ароматом, в случае нагревания охладить до приемлемой температуры и выпить. Если процедура назначена на первую половину дня: содержимое первого пакетика принимают после обеда или ранним вечером (16-18 ч), заливая не менее чем 5 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости (вода, негазированные безалкогольные напитки, чай, кофе, фруктовый сок без мякоти) в течение нескольких часов. Содержимое второго пакетика принимают на ночь (22-24 ч), заливая не менее чем 3 стаканами по 250 мл воды в течение нескольких часов. Последний стакан можно выпить не позднее чем за 2 часа до процедуры. Если процедура назначена на вторую половину дня: содержимое первого пакетика принимают вечером (в 17-21 ч) в день, предшествующий процедуре, заливая не менее чем 5 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости в течение нескольких часов. Содержимое второго пакетика принимают утром (за 5-9 ч до процедуры), заливая не менее чем 3 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости в течение нескольких часов. Последний стакан можно выпить не позднее чем за 2 часа до процедуры. Дети от 1 года до 9 лет: подготовка и дозирование раствора препарата производится при помощи прилагаемой мерной ложки. **Детальный режим приготовления и дозирования раствора у детей от 1 года до 9 лет, а также применения препарата в особых клинических случаях содержится в инструкции по применению препарата.** **Побочное действие.** Наиболее часто: тошнота, головная боль, рвота. **Полный перечень побочных эффектов, взаимодействий с другими лекарственными средствами и особых указаний содержится в инструкции по применению препарата.** **Срок годности:** 3 года. Использовать сразу же после вскрытия пакетика. Вскрытый, но неиспользованный пакетик подлежит уничтожению. **Условия отпуска:** без рецепта. **Держатель регистрационного удостоверения:** Ферринг Арндаймиттель ГмбХ, Киль, Германия. С претензиями обращаться по адресу: 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4. Тел: (495) 287 0343; факс: (495) 287 0342. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пикопреп®



000 «НоваМедика»  
125047, Москва, 1-ая Брестская, 29  
Тел.: (495) 230 0290  
E-mail: novamedica@novamedica.com  
www.novamedica.com



000 «ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ»  
115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4,  
БЦ «Риверсайд Тауэрз»  
Тел.: (495) 287 0343, факс: (495) 287 0342  
E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru

На правах рекламы



В итоге в анализ включено 15 клинических рандомизированных исследований: 10, посвященных сравнению эффективности ПАП в комбинации с ВВАП, 5 исследований, сравнивающих ПАП и ВВАП (Рис. 1).

Качество включенных в метаанализ исследований было оценено в соответствии с Cochrane risk of bias checklist [29]. Результаты оценки качества исследований отображены на рисунке 2. В обеих группах критерии метода рандомизации, распределения пациентов по группам и полноты описания результатов имеют низкий риск предвзятости более чем в 50% случаев, что вызывает некоторые сомнения в результатах исследований. В то время как критерии ослепления исполнителей и исследователей более чем в 75% статей имеют высокий риск предвзятости, что может быть причиной серьезного смещения в результатах исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение эффективности пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в снижении частоты инфекционных осложнений.

Характеристики исследований, сравнивающих эффективность ПАП и ВВАП в профилактике инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства, приведены в таблице 1.

При метаанализе данных в группах пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики не выявлено статистически значимых различий в частоте общих, поверхностных, глубоких, органо-пространственных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства (Рис. 3А,Б,В,Г). Несостоятельность анастомоза в 2,28 (95% ДИ 1,03-5,06;  $p=0,04$ ) раза выше при использовании в качестве профилактики инфекционных осложнений пероральных антибиотиков в сравнении с внутривенными (Рис. 3Д).

Сравнение эффективности комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики с применением только внутривенных антибиотиков в снижении частоты инфекционных осложнений.

Характеристики исследований, сравнивающих эффективность комбинации ПАП+ВВАП с применением только внутривенных антибиотиков в профилактике инфекционных осложнений приведены в таблице 2.

Общий шанс развития инфекционных осложнений при комбинированном использовании ПАП и ВВАП на 47% ниже, чем при применении только ВВАП (ОШ=0,53; 95% ДИ 0,38-0,74;  $p<0,0001$ ) (Рис. 4А). Вероятность шанса развития поверх-

ностных ИООХВ ниже в группе комбинированной профилактики ПАП+ВВАП по сравнению с ВВАП (ОШ=0,59; 95% ДИ 0,42-0,81;  $p=0,001$ ) (Рис. 4Б). Шанс развития органо-пространственных ИООХВ также ниже в группе ПАП+ВВАП (ОШ=0,58; 95% ДИ 0,34-0,97;  $p=0,04$ ) (Рис. 4Г). Также в группе ПАП+ВВАП наблюдается выраженное снижение частоты НА (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,2-0,86;  $p=0,02$ ) (Рис. 5А).

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте глубоких инфекционных осложнений в группах ПАП+ВВАП и ВВАП (Рис. 4В).

Также не было статистически значимых различий в летальности между двумя группами (Рис. 5Б).

Опосредованное сравнение эффективности пероральной антибиотикопрофилактики в монорежиме с комбинацией пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики.

При проведении сетевого метаанализа выявлено, что шанс развития инфекционных осложнений при комбинированном использовании антибиотиков статистически значимо ниже на 75%, чем при пероральном приеме (ОШ=0,25; 95% ДИ 0,09-0,83) (Рис. 6А). Шанс развития несостоятельности анастомоза в группе комбинированной профилактики также статистически значимо ниже, чем в группе пероральной (ОШ=0,19; 95% ДИ 0,04-0,83) (Рис. 6Д). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития поверхностных, глубоких и органо-специфических инфекционных осложнений в обеих группах (Рис. 6Б,В,Г). При ранжировании методов выявлено преимущество комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в профилактике как инфекционных осложнений всех локализаций (Рис. 6А,Б,В), так и несостоятельности анастомоза (Рис. 6Г).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основным источником инфицирования в колоректальной хирургии является патогенная и условно-патогенная микрофлора толстой кишки, представленная такими видами микроорганизмов как: *Bacteroides fragilis* 17%, *Enterococcus faecalis* 18%, *Escherichia coli* 10%, *Staphylococcus aureus* 10%, *Pseudomonas aeruginosa* 10%, *Peptostreptococcus anaerobius* 3%, *Enterobacter cloaca* 3% [18]. В связи с этим профилактика инфекционных осложнений направлена на снижение микробного числа в просвете кишки и основывается на трех основных методиках: механическая подготовка кишечника, внутривенная и пероральная антибиотикопрофилактика.

Механическая подготовка кишечника на протя-

Таблица 2. Характеристика исследований, оценивавших эффективность пероральной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

Автор	Год	Страна	Тип исследования	Ослепление	Общее число пациентов	Число в группе без ПАП	Число пациентов в группе с ПАП	Схема ПАП	Время проведения ПАП	Наличие ВВАП	Схема ВВАП	Наличие МПК	Тип МПК
Anjum et al.	2017	Китай	Одно-центровое	нет	190	95	95	Метронидазол 400 мг+ левофлоксацин 200 мг	15.00, 19.00, 23.00	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения + Метронидазол	В обеих группах	Фосфат натрия
Hata et al.	2016	Япония	Много-центровое	нет	579	290	289	Канамидин 1000 мг+ Метронидазол 750 мг	за 13 и 9 часов до операции	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Фосфат натрия + сульфат магния
Ikeda et al.	2016	Япония	Одно-центровое	нет	515	257	258	Канамидин 1000 мг+ Метронидазол 750 мг	15.00, 20.00	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Натрия пикосульфат + магния сульфат
Kobayashi et al.	2007	Япония	Много-центровое	нет	484	242	242	Канамидин 1000 мг+ Эритромицин 400 мг	14.00, 15.00, 23.00	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Полиэтилен-гликоль (с 10.00 до 14.00)
Espin-Basany et al.	2005	Испания	Одно-центровое	нет	200	100	100	Канамидин 1000 мг+ Метронидазол 1000 мг	15.00, 19.00, 23.00	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Натрия фосфат
Lewis et al.	2002	Канада	Одно-центровое	двойное	215	106	109	Неомицин + метронидазол	НД	В обеих группах	Амикацин + метронидазол	В обеих группах	НД
Ishida et al.	2001	Япония	Одно-центровое	нет	143	71	72	Канамидин 500 мг +Эритромицин 400 мг	4-хкратно в течение 2-х дней до операции	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Полиэтилен-гликоль
Taylor et al.	1994	Шотландия	Много-центровое	нет	327	168	159	Ципрофлоксацин 500 мг	2-хкратно за день до операции	В обеих группах	Полусинтетический пенициллин	В обеих группах	Натрия пикосульфат
Stellato et al.	1990	США	Одно-центровое	двойное	101	47	54	Неомицин + эритромицин	НД	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	НД
Nohr et al.	1990	Швеция	Одно-центровое	нет	149	72	77	Бидатрицин 250 мг+неомицин 250 мг+ метронидазол 500 мг	три раза в день до операции	В обеих группах	1 группа- фосфомидин 8 г + метронидазол 500 мг; 2 группа ампициллин 1 г	В обеих группах	НД

Таблица 2 (продолжение 1). Характеристика исследований, оценивавших эффективность пероральной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

Автор	Операции по поводу:			Резекция ободочной кишки	Резекция прямой кишки	Общее число ИООХВ в группе без ПАП	Общее число ИООХВ в группе с ПАП
	Рак	Воспалительные заболевания кишечника	Дивертикулез и др.				
Anjum et al.	0	0	190	117	34	26	8
Hata et al.	579	0	0	372	203	37	21
Ikeda et al.	515	0	0	155	101	20	20
Kobayashi et al.	484	0	0	241	243	26	17
Espin-Basany et al.	171	3	26	115	61	13	13
Lewis et al.	НД	НД	НД	НД	НД	17	5
Ishida et al.	135	4	4	76	67	17	8
Taylor et al.	259	15	53	93	НД	55	23
Stellato et al.	НД	НД	НД	НД	НД	3	2
Nohr et al.	НД	НД	НД	НД	НД	9	8



Таблица 2 (продолжение 2). Характеристика исследований, оценивающих пероральную антибиотикопрофилактику на фоне ВВАП

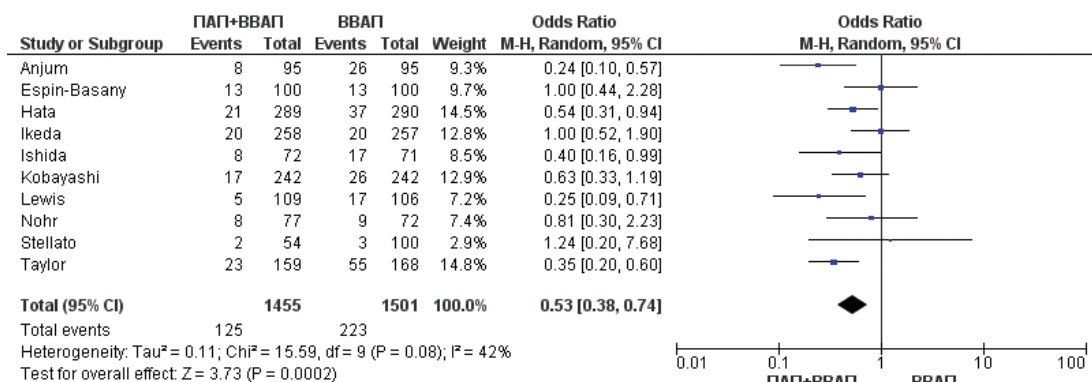
Автор	Число поверхностных ИООХВ в группе без ПАП	Число поверхностных ИООХВ в группе с ПАП	Число глубоких ИООХВ в группе без ПАП	Число глубоких ИООХВ в группе с ПАП	Число органических ИООХВ в группе без ПАП	Число органических ИООХВ в группе с ПАП	Число НА в группе без ПАП	Число НА в группе с ПАП	Число С. difficile асс. в группе без ПАП	Число С. difficile асс. в группе с ПАП	Смертность в группе без ПАП	Смертность в группе с ПАП
Anjum et al.	16	6	7	1	4	0	НД	НД	НД	НД	1	0
Hata et al.	26	15	1	1	10	7	6	5	9	4	НД	НД
Ikeda et al.	14	15	14	15	6	5	6	3	НД	НД	0	0
Kobayashi et al.	14	6	НД	НД	12	11	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Espin-Basany et al.	6	7	НД	НД	7	6	3	2	НД	НД	НД	НД
Lewis et al.	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Ishida et al.	12	5	2	1	6	4	2	1	НД	НД	0	0
Taylor et al.	30	17	НД	НД	25	5	14	4	НД	НД	8	6
Stellato et al.	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	1	1
Nohr et al.	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	5	2

жении долгого времени считавшаяся стандартом в колоректальной хирургии, по данным обновленного метаанализа Cao F. et al., не подтвердила своей эффективности [4].

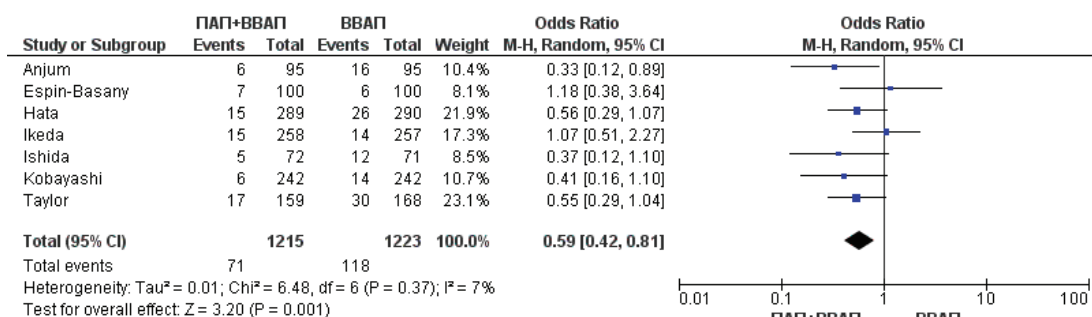
Согласно клиническим рекомендациям как Centers for Disease Control and Prevention [3], так и Российского общества хирургов, внутривенное введение антибиотиков непосредственно перед операцией и на протяжении суток после, является стандартом в колоректальной хирургии, снижающим частоту гнойно-септических осложнений на 40%. В 1981 году Baum M.L. et al. пришли к выводу об отсутствии необходимости проведения плацебо-контролируемых исследований для подтверждения эффективности системной антибиотикопрофилактики в снижении частоты инфекционных осложнений в колоректальной хирургии [30]. В настоящее время исследования, посвященные внутривенной антибиотикопрофилактике, направлены на выявление антибиотиков или их комбинаций, охватывающих большую часть условно-патогенной микрофлоры кишечника, а также времени и длительности их применения [31-34]. Основные препараты, используемые для внутривенной антибиотикопрофилактики это цефалоспорины II или III поколения [7,9-14,16-21,23-26,35].

Однако остается открытым вопрос о сравнении эффективности внутривенного и перорального пути введения антибиотиков в профилактике инфекционных осложнений. Первые исследования в этой области были направлены на прямое сравнение данных методик. Так Keighley M.R. et al. (1979 г.) в рандомизированном исследовании выявили, что риск развития инфекционных осложнений на 25,5% ( $p < 0,01$ ) ниже при внутривенном введении антибиотиков нежели при их пероральном приеме [9]. В то время как Edmondson H.T. et al. (1983 г.) продемонстрировали снижение частоты ИООХВ при пероральном приеме антибиотиков в сравнении с внутривенным на 10,6% ( $p < 0,05$ ) [10]. В представленном метаанализе, применение в монорежиме пероральных антибиотиков в сравнении с внутривенным введением, не дало статистически значимых преимуществ в снижении частоты инфекционных осложнений. Однако, шанс развития несостоятельности анастомоза при приеме пероральных антибиотиков оказался в 2,28 раза выше чем при внутривенном.

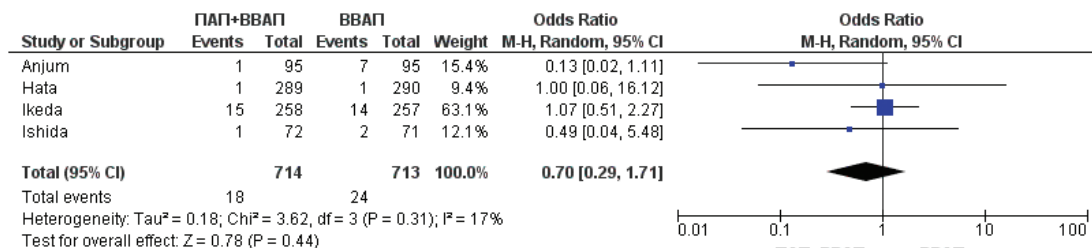
В дальнейшем была проведена оценка эффективности комбинации пероральных и внутривенных антибиотиков. По данным нашего метаанализа, применение комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в сравнении с только внутривенным введением, вызывало статистически значимое снижение общей частоты



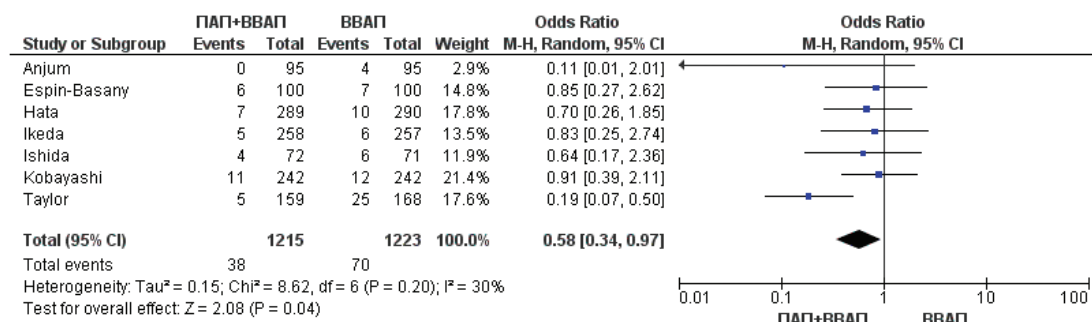
#### А. Общая частота ИООХВ



#### Б. Частота поверхностных ИООХВ



#### В. Частота глубоких ИООХВ



#### Г. Частота органо-пространственных ИООХВ

Рисунок 4. Сравнение ПАП в комбинации с ВВАП и применения только ВВАП: А. Общая частота ИООХВ, Б. Частота поверхностных ИООХВ, В. Частота глубоких ИООХВ, Г. Частота органо-пространственных ИООХВ

ты инфекционных осложнений на 47%, частоты поверхностных ИООХВ на 41%, органо-пространственных ИООХВ на 42% и уменьшение риска возникновения НА на 59%.

Сетевой метаанализ всех трех методик выявил, что общий шанс развития инфекционных осложнений при комбинированной антибиотикопрофилактике ниже на 75%, чем при только пероральном приеме. Также было выявлено снижение частоты несостоятельности анастомоза на 81% при комбинированном приеме антибиотиков. Ранжирование методик показало предполагаемое преимущество комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в снижении частоты, как инфекционных осложнений всех локализаций, так и несостоятельности анастомоза.

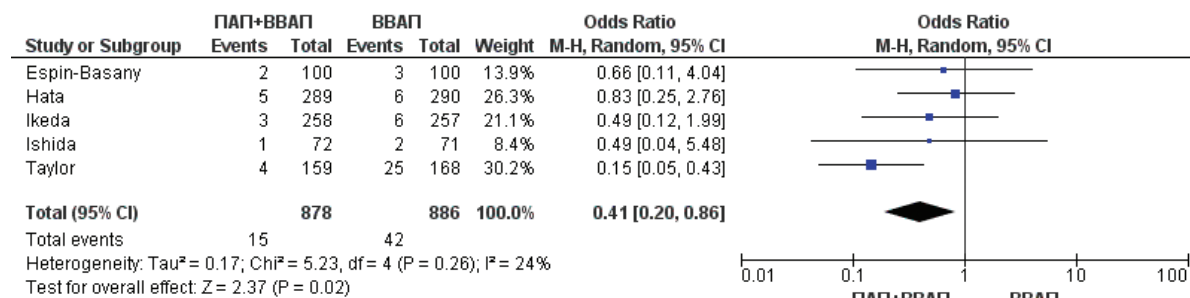
Следует отметить, что при оценке качества включенных исследований в соответствии с Cochrane risk of bias checklist выявлены недостатки в методике рандомизации и ослеплении исполнителей и исследователей, которые могли быть причиной серьезного смещения результатов.

Во включенных в метаанализ исследованиях пациентам выполнялись операции, как на ободочной, так и на прямой кишке. При операциях на прямой кишке частота инфекционных осложнений и НА намного выше, чем в хирургии ободочной

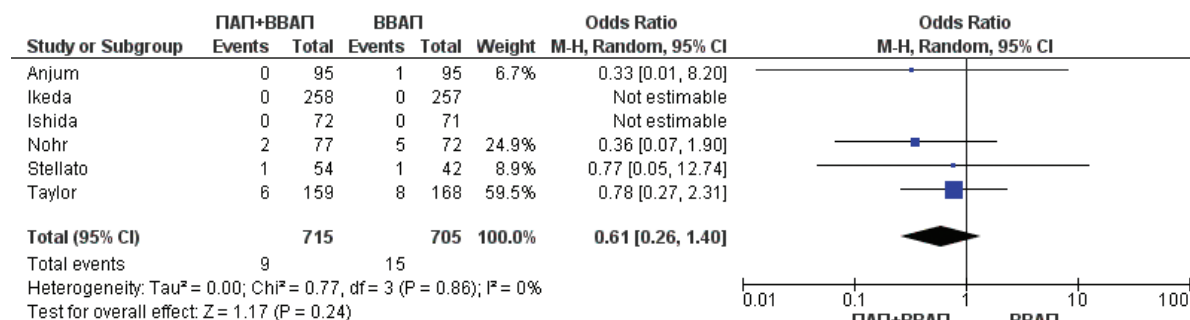
кишки [1]. Учитывая этот факт, перспективным является проведение исследований, направленных на изучение влияния пероральной антибиотикопрофилактики на частоту инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах на прямой кишке.

## ВЫВОДЫ

Вопрос о применении пероральных антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений в колоректальной хирургии остается открытым. Применение пероральной антибиотикопрофилактики в монорежиме не только не демонстрирует преимуществ в профилактике инфекционных осложнений по сравнению с внутривенным введением антибиотиков, но и сопровождается более высоким шансом развития несостоятельности анастомоза. В то же время, комбинированное применение пероральных и внутривенных антибиотиков, в сравнении с профилактикой в монорежиме (пероральной и внутривенной), демонстрирует выраженное снижение частоты инфекционных осложнений и несостоятельности анастомоза. Однако, неудовлетворительное качество исследований и отсутствие селективных исследований,



### А. Частота НА

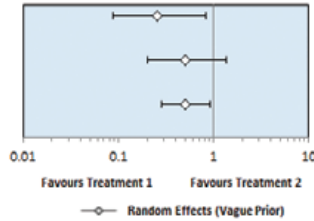


### Б. Летальность

Рисунок 5. Сравнение ПАП в комбинации с ВВАП и применения только ВВАП: А. Частота НА, Б. Летальность

**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ВВАП versus ПАП  
 ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 Heterogeneity (I<sup>2</sup>) = 0.7351  
 95% CrI (0.2777 – 1.459)



**O.R. (95% Cr.I.)**

0.25 (0.09 – 0.83)  
 0.50 (0.20 – 1.36)  
 0.51 (0.28 – 0.98)

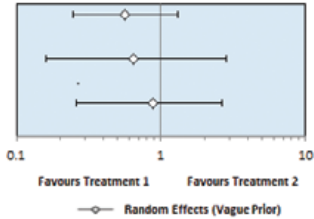
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.51 (0.28 – 0.93)	ВВАП	
0.25 (0.09 – 0.83)	0.50 (0.20 – 1.36)	ПАП

**А. Общая частота ИООХВ**

**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ПАП versus ВВАП  
 Heterogeneity (I<sup>2</sup>) = 0.8913  
 95% CrI (0.3743 – 1.732)



**O.R. (95% Cr.I.)**

0.56 (0.25 – 1.30)  
 0.64 (0.16 – 2.83)  
 0.87 (0.26 – 2.67)

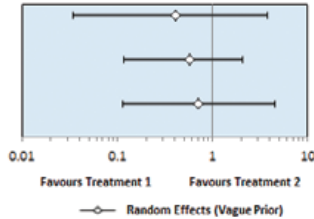
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.57 (0.31 – 1.03)	ВВАП	
0.26 (0.09 – 0.72)	0.46 (0.20 – 1.07)	ПАП

**Б. Поверхностные ИООХВ**

**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 ВВАП versus ПАП  
 Heterogeneity (I<sup>2</sup>) = 0.8655  
 95% CrI (0.0635 – 1.89)



**O.R. (95% Cr.I.)**

0.41 (0.03 – 3.73)  
 0.57 (0.12 – 2.05)  
 0.70 (0.11 – 4.56)

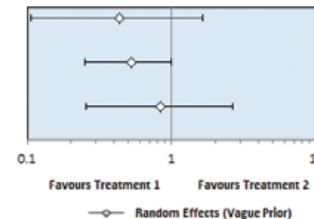
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.57 (0.12 – 2.05)	ВВАП	
0.41 (0.03 – 3.73)	0.70 (0.11 – 4.56)	ПАП

**В. Глубокие ИООХВ**

**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 ВВАП versus ПАП  
 Heterogeneity (I<sup>2</sup>) = 0.4969  
 95% CrI (0.02365 – 1.442)



**O.R. (95% Cr.I.)**

0.43 (0.11 – 1.63)  
 0.52 (0.25 – 1.00)  
 0.83 (0.25 – 2.66)

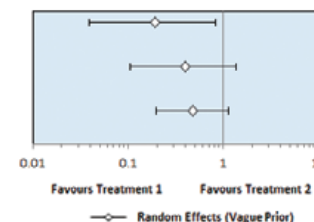
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.52 (0.25 – 1.00)	ВВАП	
0.43 (0.11 – 1.63)	0.83 (0.25 – 2.66)	ПАП

**Г. Органо-пространственные ИООХВ**

**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ВВАП versus ПАП  
 ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 Heterogeneity (I<sup>2</sup>) = 0.3727  
 95% CrI (0.01094 – 1.517)



**O.R. (95% Cr.I.)**

0.19 (0.04 – 0.83)  
 0.40 (0.10 – 1.37)  
 0.48 (0.20 – 1.14)

OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.48 (0.20 – 1.14)	ВВАП	
0.19 (0.04 – 0.83)	0.40 (0.10 – 1.37)	ПАП

**Д. Частота несостоятельности анастомоза**

Рисунок 6. Сетевой анализ, сравнивающий три схемы антибиотикопрофилактики (ПАП, ПАП+ВВАП, ВВАП)

посвященных хирургии прямой кишки, не позволяет дать полноценную оценку эффективности данной методики, и требует проведения рандомизированного исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Eagye, K.J. Deep and organ/space infections in patients undergoing elective colorectal surgery: incidence and impact on hospital length of stay and costs / K.J.Eagye, D.P.Nicolau et al. // *Am. J. Surg. United States.* – 2009. – v. 198. – № 3. – p. 359-367.
2. Horan, T.C. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. / T.C.Horan, R.P.Gaynes, W.J.Martone et al. // *Am. J. Infect. Control. United States/* – 1992. – v. 20. – № 5. – p. 271-274.
3. Mangram, A.J. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. / A.J.Mangram, T.C.Horan, M.L.Pearson et al. // *Am. J. Infect. Control. United States/* – 1999. – v. 27. – № 2. – p. 97-132.
4. Cao, F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis. / F.Cao, J.Li, F.Li et al. // *Int. J. Colorectal Dis. Germany.* – 2012. – v. 27. – № 6. – p. 803-810.
5. Condon, R.E. Oral antibiotics in elective colorectal operations. / R.E.Condon, R.L.Nichols et al. // *Surgery, gynecology & obstetrics. United States.* – 1978. – v. 147. – № 3. – p. 412-413.
6. Vargish, T. A randomized prospective evaluation of orally administered antibiotics in operations on the colon. / T.Vargish, L.C.Crawford, R.A.Stallings et al. // *Surg. Gynecol. Obstet. United States.* – 1978. – v. 146. – № 2. – p. 193-198.
7. Matheson, D.M. Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials for elective colorectal operations. / D.M.Matheson, Y.Arab, D.Baxter-Smith et al. // *Br. J. Surg. England.* – 1978. – v. 65. – № 9. – p. 597-600.
8. Bartlett, J.G. Veterans Administration Cooperative Study on Bowel Preparation for Elective Colorectal Operations: impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures and bacteriology of septic complications. / J.G.Bartlett, R.E.Condon, S.L.Gorbach et al. // *Ann. Surg. United States.* – 1978. – v. 188. – № 2. – p. 249-254.
9. Keighley, M.R. Comparison between systemic and oral antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. / M.R.Keighley, Y.Arab, J.Alexander-Williams et al. // *Lancet (London, England), England.* – 1979. – v. 1. – № 8122. – p. 894-897.
10. Edmondson, H.T. Prophylactic antibiotics in colon surgery / H.T.Edmondson, J.P.Rissing // *Arch. Surg. United States.* – 1983. – v. 118. – № 2. – p. 227-231.
11. Coppa, G.F. Parenteral and oral antibiotics in elective colon and rectal surgery. A prospective, randomized trial. / G.F.Coppa, K.Eng, T.H.Gouge et al. // *Am. J. Surg. United States.* – 1983. – v. 145. – № 1. – p. 62-65.
12. Weaver, M. Oral neomycin and erythromycin compared with single-dose systemic metronidazole and ceftriaxone prophylaxis in elective colorectal surgery. / M.Weaver // *Am. J. Surg. United States.* – 1986. – v. 151. – № 4. – p. 437-442.
13. Condon, R.E. Efficacy of oral and systemic antibiotic prophylaxis in colorectal operations. / R.E.Condon, R.L.Nichols, J.G.Bartlett et al. // *Am. J. Surg. United States.* – 1986. – v. 152. – № 5. – p. 564-566.
14. Kling, P.A. Oral prophylaxis with neomycin and erythromycin in colorectal surgery. More proof for efficacy than failure. / P.A.Kling, S.Dahlgren et al. // *Arch. Surg. United States.* – 1989. – v. 124. – № 6. – p. 705-707.
15. Schoetz, D.J. Addition of parenteral cefoxitin to regimen of oral antibiotics for elective colorectal operations. A randomized prospective study. / D.J.Schoetz, P.L.Roberts, J.J. Murray et al. // *Ann. Surg. United States.* – 1990. – v. 212. – № 2. – p. 209-212.
16. Hjalmarsson, C. Orally Administered Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Metronidazole as Infection Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. / C.Hjalmarsson, J.Karlberg, P.Tornqvist et al. // *Surg. Infect. (Larchmt). United States.* – 2015. – v. 16. – № 5. – p. 604-610.
17. Anjum, N. A Randomized Control Trial of Preoperative Oral Antibiotics as Adjunct Therapy to Systemic Antibiotics for Preventing Surgical Site Infection in Clean Contaminated, Contaminated, and Dirty Type of Colorectal Surgeries. / N.Anjum, J.Ren, G.Wangi et al. // *Dis. Colon Rectum. United States.* – 2017. – v. 60. – № 12. – p. 1291-1298.
18. Hata, H. Oral and Parenteral Versus Parenteral Antibiotic Prophylaxis in Elective Laparoscopic Colorectal Surgery (JMTO PREV 07-01): A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Trial. / H.Hata, T.Yamaguchi, S.Hasegawa et al. // *Ann. Surg. United States.* – 2016. – v. 263. – № 6. – p. 1085-1091.
19. Ikeda, A. Randomized clinical trial of oral and intravenous versus intravenous antibiotic prophylaxis for laparoscopic colorectal resection. / A.Ikeda, T.Konishi, M.Ueno et al. // *Br. J. Surg. England.* – 2016. – v. 103. – № 12. – p. 1608-1615.
20. Kobayashi, M. Randomized clinical trial comparing intravenous antimicrobial prophylaxis alone with oral

- and intravenous antimicrobial prophylaxis for the prevention of a surgical site infection in colorectal cancer surgery. / M.Kobayashi, Y.Mohri, H.Tonouchi et al. // *Surg. Today. Japan.* – 2007. – v. 37, – № 5. – p. 383-388.
21. Espin-Basany, E. Prospective, randomised study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? / E.Espin-Basany, J.L.Sanchez-Garcia, M.Lopez-Cano et al. // *Int. J. Colorectal Dis. Germany.* – 2005. – v. 20. – № 6. – p. 542-546.
22. Lewis, R.T. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. / R.T.Lewis, T.Ronald // *Can. J. Surg. Canada.* – 2002. – v. 45. – № 3. – p. 173-180.
23. Ishida, H. Impact of oral antimicrobial prophylaxis on surgical site infection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after elective colorectal surgery. Results of a prospective randomized trial. / H.Ishida, M.Yokoyama, H.Nakada et al. // *Surg. Today. Japan.* – 2001. – v. 31. – № 11. – p. 979-983.
24. Taylor, E.W. Selective decontamination of the colon before elective colorectal surgery. West of Scotland Surgical Infection Study Group. / E.W.Taylor, Lindsay G. // *World J. Surg. United States.* – 1994. – v. 18. – № 6. – p. 926-31-2.
25. Stellato, T.A. Antibiotics in elective colon surgery. A randomized trial of oral, systemic, and oral/systemic antibiotics for prophylaxis. / T.A.Stellato, L.H.Danziger, N.Gordon et al. // *Am. Surg. United States.* – 1990. – v. 56. – № 4. – p. 251-254.
26. Nohr, M. Prophylactic single-dose fosfomycin and metronidazole compared with neomycin, bacitracin, metronidazole and ampicillin in elective colorectal operations. / M.Nohr, J.C.Andersen, K.E.Juul-Jensen et al. // *Acta Chir. Scand. Sweden.* – 1990. – v. 156. – № 3. – p. 223-230.
27. 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. – № jul 21 1. – p. b2700-b2700.
28. Wheeler, D.C. Assessing Local Model Adequacy in Bayesian Hierarchical Models Using the Partitioned Deviance Information Criterion. / D.C.Wheeler, D.A.Hickson, L.A.Waller et al. // *Comput. Stat. Data Anal. Netherlands.* – 2010. – v. 54. – № 6. – p. 1657-1671.
29. Higgins, J.P.T. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. / J.P.T.Higgins, D.G.Altman et al. // *Br. Med. J.* – 2011. – v. 343. – p. 889-893.
30. Baum, M.L. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. / M.L.Baum, D.S.Anish et al. // *N. Engl. J. Med. United States.* – 1981. – v. 305. – № 14. – p. 795-799.
31. Fujita, S. Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. / S.Fujita, N.Saito, T.Yamada et al. // *Arch. Surg. United States.* – 2007. – v. 142. – № 7. – p. 657-661.
32. Itani, K.M.F. Effect of body mass index and ertapenem versus cefotetan prophylaxis on surgical site infection in elective colorectal surgery. / K.M.F.Itani, E.H.Jensen, T.S.Finn et al. // *Surg. Infect. (Larchmt). United States.* – 2008. – v. 9. – № 2. – p. 131-137.
33. Deierhoi, R.J. Choice of intravenous antibiotic prophylaxis for colorectal surgery does matter. / R.J.Deierhoi, L.G.Dawes, C.Vick et al. // *J. Am. Coll. Surg. United States.* – 2013. – v. 217. – № 5. – p. 763-769.
34. Nelson, R.L. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. / R.L.Nelson, E.Gladman, M.Barbateskovic // *Cochrane database Syst. Rev. England.* – 2014. – № 5. – p. CD001181.
35. Yabata, E. A prospective, randomized clinical trial of preoperative bowel preparation for elective colorectal surgery--comparison among oral, systemic, and intraoperative luminal antibacterial preparations. / E.Yabata, S.Okabe, M.Endo et al. // *J. Med. Dent. Sci. Japan.* – 1997. – v. 44. – № 4. p. 75-80.

# Alterna® нового поколения — надежность и комфорт

«Когда не боишься, что  
калоприемник протечет,  
занимаешься любимым делом.»

Пациентка, стомированная в 2016 г.

НОВИНКА  
СУПЕР ГИБКОСТЬ



Центр поддержки пациентов «Колопласт»

8 800 700 11 26

Звонок бесплатный

пн.-чт. с 08:00 до 20:00; пт. с 08:00 до 18:45 по московскому времени

[info@coloplast.ru](mailto:info@coloplast.ru)

[www.coloplast.ru](http://www.coloplast.ru)

# ДЕТРАЛЕКС®



## СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ЗАБОЛЕВАНИЯМ ВЕН

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Детралекс® 1000 мг

**Состав\*.** Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг: диосмин 900 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин 100 мг (10%). **Показания к применению\*.** Лечение симптомов хронических заболеваний вен (устранение и облегчение симптомов). Лечение симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги нижних конечностей, ощущение тяжести и распираания в ногах, «усталость» ног. Лечение 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 – 1000 мг в сутки, предпочтительно утром, во время приема пищи. Острый геморрой – до 3000 мг в сутки. Хронический геморрой – 1000 мг в сутки. **Противопоказания\*.** Повышенная чувствительность к активным компонентам или 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 венозной застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска\*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг (блистер) 10x3/6, 9x3 (пачка картонная). Суспензия для приема внутрь, 1000 мг/10 мл. По 15 или 30 штук (пачка картонная). **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-003635, ЛП-004247.

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Детрагель®

**Состав\*.** Гепарин натрия 100,0 МЕ, эссенциальные фосфолипиды 10,0 мг, эсцин 10,0 мг. **Показания к применению\*.** Лечение симптомов хронических заболеваний вен. Варикозная болезнь с симптоматикой в виде боли, отеков, ощущения тяжести и усталости в ногах, ночных судорог икроножных мышц и признаков в виде телеангиоэктазий (сосудистые звездочки и сеточки) и варикозных вен. Поверхностный флебит, тромбоз флебит. Гематомы при травмах, включая спортивные растяжения и ушибы. Послеоперационные гематомы без нарушения целостности кожных покровов. **Способ применения и дозы\*.** Наружно. Гель наносит тонким слоем на проблемный участок кожи и равномерно распределяют легкими массирующими движениями: 2-3 раза в сутки ежедневно до исчезновения симптомов. Продолжительность лечения – не более 15 дней. Возможность проведения более длительного курса лечения определяется врачом. **Противопоказания\*.** Гиперчувствительность к компонентам препарата, геморрагический диатез (в т.ч. тромбоцитопеническая пурпура), гемофилия, нарушение целостности кожных покровов в месте нанесения препарата (открытые раны, язвенно-некротические поражения), ожоги, экзема, кожные инфекции. **Противопоказан к применению на слизистых.** Возраст до 18 лет. **Особые указания\*.** Нанесение геля на слизистые оболочки противопоказано. Избегать попадания в глаза. При развитии аллергических реакций немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*.** Нельзя наносить на кожу одновременно с другими лекарственными препаратами для наружного применения. **Беременность\* и период кормления грудью\*.** До настоящего времени не было сообщений о нежелательных эффектах в отношении матери и плода при применении препарата беременными женщинами. Применение во время беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода, поэтому перед применением препарата следует проконсультироваться с врачом. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций\*.** Исследований по изучению влияния препарата на способность водить автомобиль и управлять механизмами не проводилось. **Побочное действие\*.** **Очень редко:** контактный дерматит, крапивница, кожная сыпь, кожный зуд, бронхоспазм. При местном применении эсцина сообщалось о единичных случаях развития острых анафилактических реакций. **Передозировка\*.** **Фармакологические свойства\*.** Комбинированный препарат, оказывает местное антикоагулянтное, противовоспалительное, веноотонизирующее и антиагрегантное действие, снижает проницаемость вен, улучшает микроциркуляцию. **Форма выпуска\*.** Гель для наружного применения. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-001044.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.

АО «Сервье»: 125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

