



К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

научно-практический медицинский журнал

АНОНС СОБЫТИЙ:

16-18 апреля 2015 г., Москва

Международный Объединенный Конгресс
Ассоциации Колопроктологов России
и первый ESCP/ECCO региональный
мастер-класс

№ 1 (51) 2015

ISSN 2073-7556

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

Оригинальный инновационный препарат

ТРОМБОВАЗИМ®

Первый пероральный тромболитик



Три вида действия:



Тромболитическое/фибринолитическое

обеспечивает прямую деструкцию нитей фибрина (разрушает каркас тромба)



Противовоспалительное

уменьшает эндогенно-обусловленное повреждение эндотелия и стимулирует протективную функцию лимфатической системы



Антитромботическое

препятствует полимеризации фибрина и снижает адгезию тромбоцитов

Показания : **в комплексной терапии ХВН**

Способ применения : **по 1 капсуле 2 раза в день. Курс 20 дней**

**Ассоциация
колопроктологов
России**



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

№ 1 (51) 2015

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

Выходит один раз в три месяца
Основан в 2002 году

Адрес редакции:

123423, Москва,
ул. Саляма Адила, д. 2
Тел.: (499) 199-86-43
Факс: (499) 199-00-68
E-mail: proctologia@mail.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

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

Подписано в печать 03.03.2015

Формат 200 × 280 мм

Усл. печ. л. 10,75

Тираж 1000 экз. Заказ № 00401-5

Отпечатано в ООО РИГ «МегаПро»

119121, г. Москва, ул. Бурденко, д. 11 А

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Claudio Fiocchi

ETIOPATHOGENESIS OF INFLAMMATORY
BOWEL DISEASE (перевод с английского: Головенко А.О.)5

*Веселов В.В., Ачкасов С.И., Ваганов Ю.Е.,
Скридловский С.Н., Меркулова Е.С., Мтвралашвили Д.А.*

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РУБЦОВЫХ
СТРИКТУР МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ21

Домарев Л.В., Русских А.Е., Шитиков Е.А.

КАПСУЛЬНАЯ КОЛОНОСКОПИЯ. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ27

Завьялов Д.В., Кашин С.В.

ПРОПУЩЕННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ 32

Захарченко А.А., Соляников А.С., Винник Ю.С., Попов А.В.

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ
ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ
ОБТУРАЦИОННОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ 38

Полякова Н.А., Орлова Л.П., Тихонов А.А., Черножукова М.О.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УЛЬТРАЗВУКОВОГО
И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ НЕПОЛНЫХ ВНУТРЕННИХ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ. 46

Помазкин В.И.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА БРЮШНОЙ
СТЕНКЕ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ 52

*Расулов А.О., Гордеев С.С., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В.,
Мамедли З.З., Тамразов Р.И., Мадьяров Д.М., Джумабаев Х.Э., Козлов Н.А.*

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА В СХЕМЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА
ПРЯМОЙ КИШКИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. . . 56

Шельгин Ю.А., Бирюков О.М., Титов А.Ю., Фоменко О.Ю., Мудров А.А.

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ПРЕДИКТОРЫ РЕЗУЛЬТАТОВ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕКТОЦЕЛЕ? 64

СОДЕРЖАНИЕ

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Андрейцева О.И., Тупикин К.А., Широков В.С., Калинин Д.В., Чжао А.В.

АНГИОДИСПЛАЗИЯ КИШЕЧНИКА (клиническое наблюдение) 70

Наврузов С.Н., Наврузов Б.С., Ахмедов М.А., Рахманов С.Т., Умурзаков С.К.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ,
ТОТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА ТОЛСТОЙ КИШКИ 77

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Щукина О.Б., Харитидис А.М.

ЗАЖИВЛЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ –
СОВРЕМЕННАЯ ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (обзор литературы) 82

**ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЖУРНАЛА:
ДВУХЛЕТНИЙ ИМПАКТ-ФАКТОР РИНЦ – 0,394**



ПРЕЗИДЕНТ
Ассоциации колопроктологов России
профессор Юрий Анатольевич Шельшин

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 77301001; БИК 044525219
Р/сч. 40703810300350000028 в ОАО «Банк Москвы» г.Москва
К/сч. 30101810500000000219

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Фиокки Клаудио

(Перевод с английского: Головенко А.О.¹)

Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Институт болезней пищеварения, Отделение патобиологии, Исследовательский институт Lerner Cleveland Clinic, Кливленд, штат Огайо, США

¹ ФГБУ «ГНЦК колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва

Точное описание этиологии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных научных проблем. В настоящем обзоре представлены современные представления об основных факторах, участвующих в развитии язвенного колита и болезни Крона. Подробно освещена роль генетических факторов, в частности, полиморфизма генов аутофагии и возможности их применения для молекулярной классификации ВЗК. Описано влияние отдельных микроорганизмов и изменения состава кишечной микрофлоры на риск развития ВЗК в свете новых данных о воздействии патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) на кишечную стенку, а также о функции собственных антибактериальных белков слизистой оболочки. Описаны имеющиеся представления о роли врожденного и адаптивного иммунитета при ВЗК, а также о недавно открытых звеньях патогенеза – молекулярных паттернах, ассоциированных с повреждением (DAMP), инфламмосомах и микроРНК. Обсуждены перспективы разработки новых методов терапии на основе молекулярных механизмов заболевания.

[Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, этиология, патогенез, иммунология, генетические факторы, биологическая терапия]

ETIOPATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Claudio Fiocchi

Department of gastroenterology & Hepatology, Digestive Disease Institute

Department of Pathobiology, Lerner Research Institute

Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Exact description of inflammatory bowel disease (IBD) etiology remains one of the most challenging scientific problem. Current review contains modern perceptions of main factors involved in development of ulcerative colitis and Crohn's disease. Author thoroughly describes role of genetics, particularly autophagy genes polymorphisms, and its use for molecular classification of IBD. Role of separate microorganisms and intestinal microflora composition is described in view of novel data about pathogen-associated molecular patterns' (PAMP) action upon intestinal wall, as well as function of inherent antimicrobial mucosal peptides. The article presents current conception of innate and adaptive immunity role in IBD as well as newly discovered pathogenesis elements – damage-associated molecular patterns (DAMP), inflammasome and microRNA. Perspectives of therapy development is discussed based on these molecular mechanisms

[Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, etiology, pathogenesis, immunology, genetics, biological therapy]

Адрес для переписки: Claudio Fiocchi, Department of gastroenterology & Hepatology, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio, USA, 44195, e-mail: flocchc@cch.org

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт поражается множеством хронических воспалительных заболеваний, однако, лишь немногие из них оказывают столь же серьезное воздействие, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), о чем свидетельствует все возрастающее число публикаций о ВЗК [1-4]. Обе формы ВЗК, болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), как правило, имеют хроническое течение, существенно ухудшают качество жизни, требуют длительного медицинского наблюдения и, в целом, приводят к существенным затратам обще-

ства. Особенные трудности представляют до сих пор не установленная причина ВЗК, непредсказуемость их проявлений и симптомов, несовершенство методов лечения, а также постоянный рост их заболеваемости и распространенности во многих областях мира. Эти сложности были выявлены достаточно давно, а концепция, согласно которой ВЗК могут фактически представлять собой сочетание заболеваний и синдромов, а не отдельные нозологии – БК и ЯК, рассматривалась с 1970-х годов [5]. Для объяснения ВЗК было предложено множество теорий, от инфекционной до психосоматической, социальной, метаболической, сосудистой,

аллергической, аутоиммунной и иммунно-опосредованной [3,4,6-8]. Некоторые из этих теорий были забыты, в то время как для других обнаруживались доказательства, что демонстрирует эволюцию наших представлений и понимания заболеваний в последние три десятилетия одновременно с накоплением новых результатов исследований эпидемиологии, генетики, кишечной микрофлоры и иммунного ответа. Каждая из этих областей постоянно развивается, о чем свидетельствуют работы, посвященные тому, как эпидемиология, генетика, кишечная микрофлора и иммунный ответ влияют на возникновение БК и ЯК. Другой важной концепцией является принятие постулата, что ни один из указанных компонентов патогенеза сам по себе не может объяснить ВЗК, но лишь их сочетание в действительности влияет на то, разовьются ли заболевания, и каковы будут их особенности. Примером того, как сочетание факторов может привести к ВЗК, недавно было описано в литературе. Инфицирование мышшей-носителей гена предрасположенности к БК *ATG16L1* мышшиным вирусом вызывает поражение кишечника, напоминающее БК, степень которого зависит от фактора некроза опухоли (ФНО)- α и интерферона (ИФН)- γ , при этом само поражение предотвращается назначением антибиотиков широкого спектра [9]. Это наблюдение свидетельствует о том, что взаимодействие генов, инфекционных агентов, факторов окружающей среды и комменсальной микрофлоры не только могут вызвать ВЗК-подобное состояние, но также определяют его клинический фенотип. Каждый из компонентов патогенеза ВЗК является потенциальной терапевтической мишенью, а их удельный вес в патогенезе напрямую влияет на развитие лечения больных ВЗК. Таким образом, в настоящий момент мы находимся на стадии, когда исследователи и клиницисты, занимающиеся ВЗК, сосредоточены на теориях, являющихся четырьмя столпами патогенеза, но не в полной мере понимают взаимодействие между ними. Данная статья описывает представления об основных компонентах патогенеза БК и ЯК и рассуждения, как новые сведения в области эпидемиологии, генетики, кишечной микрофлоры и иммунного ответа способны улучшить и расширить возможности лечения больных ВЗК [10].

Факторы окружающей среды

Значительный объем данных свидетельствует, что заболеваемость ВЗК в мире увеличивается [11]. Этот рост начался после второй мировой войны, когда ВЗК, в основном, были известны лишь в Северной Америке и Северной Европе. С этого времени ВЗК все чаще стали выявляться в цен-

тральной и западной Европе, Японии и Австралии, затем и в Южной Америке и восточной Европе, а в последнее десятилетие – в Азиатско-тихоокеанском регионе, где в ряде стран Азии отмечается стабильный рост заболеваемости ВЗК [12-15]. Клинические особенности ВЗК в Азии имеют как сходства, так и отличия от таковых в западной популяции больных: в Азии ЯК встречается чаще, чем БК, а клиническое течение, в целом, легче и сопровождается меньшим число осложнений, приводя к меньшей частоте хирургических вмешательств [15-17]. Такая картина сходна с ситуацией в Европе и Северной Америке, сложившейся около полувека назад, когда течение заболевания также было мягче и приводило к меньшему числу осложнений. Убедительные доказательства влияния факторов окружающей среды на характер ВЗК получены в исследованиях, анализировавших риск ВЗК в популяциях, мигрировавших из областей с низким риском в зоны повышенного риска [18]. Риск ВЗК у лиц, переехавших из областей с низким риском, таких как Индия или Индокитай, в зоны высокого риска, например, Северную Америку и Северную Европу, прямо пропорционален возрасту миграции: если они сменили место проживания во взрослом возрасте, риск у них остается таким же, как в странах рождения; с другой стороны, если они переехали в другую страну в младенчестве или детстве, риск развития ВЗК у них становится таким же или даже выше, чем у жителей регионов с высоким риском. Таким образом, лица с заданным сочетанием генов, увеличивают свои шансы на развитие ВЗК только в ситуации, когда на генетическую предрасположенность накладываются факторы, присутствующие в более развитых регионах с большей распространенностью заболевания. Другими словами, изменение окружающей среды при прежнем генотипе повышает риск развития болезни.

Неразрешенным в эпидемиологии ВЗК, очевидно, остается вопрос: что приводит к появлению ВЗК в различных регионах мира. В качестве потенциальных триггеров рассматривается множество факторов: курение, питание, прием пероральных контрацептивов, антибиотиков, аппендэктомия, инфекции и вакцинации, факторы, воздействующие на ребенка после рождения и в детстве. Последние исследования все чаще указывают на важность рациона питания в формировании кишечного микробиома [19]. Как обсуждалось ранее, кишечный микробиом не только является ключевым фактором патогенеза ВЗК, но также является важной мишенью «обучения» иммунной системы организма и слизистой оболочки [20]. Закономерно, качественные и количественные

изменения состава кишечной микрофлоры в первые годы жизни – то, что теперь расценивается как «чувствительный период» – могут определять, разовьется ли устойчивый и эффективный иммунитет или, напротив, будет ли иммунный ответ слабым и дефектным, что сделает пациента восприимчивым к аутоиммунным явлениям или хроническим воспалительным заболеваниям, включая ВЗК, с течением времени. Непрямые, но убедительные доказательства такой концепции, проистекают из эпидемиологических исследований, в которых время частота назначений антибиотиков на раннем этапе жизни коррелирует с риском развития ВЗК в дальнейшем [21]. Эта сложная для понимания взаимосвязь имеет большую клиническую значимость: чем раньше назначаются антибиотики и чем больше их число, тем выше риск развития ВЗК во взрослом возрасте.

За исключением курения, ни один из других факторов не является настолько доказанным фактором риска, чтобы рекомендовать избегать его и изменять образ жизни с терапевтическими целями. Связь между ВЗК и курением убедительно доказана, подтверждается от исследования к исследованию и диктует ее использование в клинике, несмотря на то, что патофизиологическая связь между табакокурением и кишечным воспалением до настоящего времени не установлена. В качестве причин, объясняющих влияние курения на ВЗК, рассматривались модулирование иммунного ответа, колебания уровня цитокинов, изменения состава слизи, влияние на сосуды, усиление тромбообразования, изменения проницаемости кишки, а также ряд других факторов, однако, ни одна из них не была подтверждена [22]. Любопытным и необъясненным остается тот факт, что курение оказывает противоположное воздействие на разные формы ВЗК: в то время как курение усугубляет течение БК, приводя к усилению симптомов, учащению рецидивов, госпитализаций и операций, оно оказывает протективное влияние на клиническое течение ЯК [22]. Это свидетельствует и о фундаментальных различиях в патогенезе БК и ЯК.

Эволюция ВЗК и различия факторов, связанных с его эпидемиологией, позволили разработать «гигиеническую гипотезу» в качестве объяснения возрастающей заболеваемости ВЗК в мире. Эта гипотеза изначально предложена Strachan в 1989 году и предполагает, что отсутствие достаточного контакта с распространенными инфекциями на раннем этапе жизни негативно отражается на развитии иммунной системы, в связи с чем, последняя становится менее «обученной» и менее подготовленной к изменениям, возникающим в течение жизни [23]. В пользу данной гипотезы косвенно

свидетельствуют данные о более высоком уровне здоровья в регионах с большой распространенностью ВЗК, в которых реже встречаются инфекционные и паразитарные заболевания, выше уровень санитарии, чище вода и продукты питания, выше уровень вакцинаций и т. д., а также о росте распространенности ВЗК при переходе на образ питания, характерный для западного общества [24,25]. Этот факт делает ВЗК заболеванием, характерным для современного образа жизни, и ставит его в один ряд с другими хроническими аллергическими и воспалительными состояниями, такими как астма, псориаз, рассеянный склероз и ревматоидный артрит [26]. Истинное значение гигиенической гипотезы, объясняющей ВЗК, до сих пор остается неясным, и данная теория может быть подвергнута критике, поскольку преимущественно основывается на не прямых и ретроспективных данных [27]. С другой стороны, закономерности, лежащие в основе гигиенической теории, весьма весомы, хотя и накладываются на практически бесконечный список факторов окружающей среды, ассоциированных с повышенной распространенностью ВЗК в мире [28]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе гигиенической гипотезы, до конца не поняты, однако, вероятно, в основе лежит дефектный врожденный иммунитет, а также дисбаланс эффекторной и регуляторной функции Т-клеток, опосредующих работу адаптивного иммунитета.

Генетические факторы

Ни одна из различных составляющих патогенеза ВЗК не изучена столь же масштабно, как генетика. Хорошо известный рост встречаемости ВЗК в пределах одной семьи давно позволил предположить, что БК и ЯК имеют генетическую основу [29], однако, объективное тому подтверждение было получено лишь недавно. После выявления в 2001 ассоциации вариаций гена NOD2 с БК, поражающей подвздошную кишку [30,31], и вариаций гена рецептора интерлейкина (ИЛ) 23 как с БК, так и с ЯК в 2006 [32], последовал бум открытий генов, ассоциированных с ВЗК. Во многом это было вызвано применением Общегеномных Исследований Ассоциаций (GWAS) национальными и международными ассоциациями исследователей, объединивших большое число генетических ассоциаций при БК, ЯК или обеих нозологиях [34]. Ранние исследования, преимущественно сосредоточенные на БК, создали исходное впечатление, что вклад генетики в развитие этого заболевания больше, чем при ЯК, лишь за счет большего числа локусов подверженности, открытых для БК [35], однако, последние сообщения свидетельствуют,

что с ЯК также ассоциировано множество генетических локусов [36]. В дополнение к этому, некоторые локусы могут быть связаны с ранним дебютом ВЗК у детей, что демонстрирует потенциал генетического анализа для выделения различных стадий развития заболевания [37].

Следует отметить, что большинство известных генетических ассоциаций при ВЗК описывают не конкретные единичные дефекты генов, ответственные за специфические провоспалительные механизмы, но, преимущественно, локусы, содержащие несколько генов-кандидатов, из которых, несмотря на новые подходы к скринингу ДНК, выделить конкретные гены так и не удается. Недавно проведенный мета-анализ GWAS при БК и ЯК широко освещает генетические ассоциации с ВЗК, включающие 163 генетических локуса: из них 110 ассоциированы с обеими формами ВЗК, 30 представляются специфичными для БК и 23 – для ЯК, при этом, хотя большинство из них повышают риск заболевания, некоторые обладают протективным потенциалом [38]. Этот мета-анализ результатов GWAS при ВЗК представляет особенную ценность, поскольку включает гены, задействованные в развитии первичного иммунодефицита, функционировании Т-клеток, модуляции выработки цитокинов и микобактериальных заболеваниях. Многие из ВЗК-ассоциированных локусов также обнаруживаются при других иммуно-опосредованных заболеваниях, таких как псориаз, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, волчанка, сахарный диабет I типа и целиакия, свидетельствуя об общности механизмов развития иммунных заболеваний.

Говоря о генетической гетерогенности, важно отметить компартиментализацию генетических вариаций, ассоциированных с ВЗК в различных популяциях в мире. В то время как некоторые из вариаций обнаруживаются в западной популяции европеоидов и у евреев, многие из них отсутствуют в восточных популяциях, таких как японцы и китайцы, у которых не выявляется связь между NOD2 и генами аутофагии. В действительности, между жителями Запада и Востока обнаруживаются воспроизводимые различия генетической предрасположенности, за исключением полиморфизмов гена TNFSF15, кодирующего TL1A, представителя надсемейства ФНО. Такие полиморфизмы встречаются у пациентов из Азии, Европы и Северной Америки [39-41], что делает TNFSF15 геном, предрасполагающим к ВЗК в популяциях, отличающихся по расовому и этническому составу. Принимая во внимание тот факт, что с момента открытия вариаций NOD2 при БК, а мы до сих пор не имеем ясного представления о том, как эти вариации приводят к воспалению кишечника, колос-

сальное число вариаций других генов представляет существенные трудности при проведении фундаментальных исследований ВЗК, направленных на раскрытие механизма реализации генетических вариаций, ассоциированных с БК и ЯК [42,43].

Несмотря на эти сложности, открытие и изучение некоторых патофизиологически значимых дефектов, позволяет лучше понять механизмы поддержания воспаления при БК и ЯК и потенциально способно привести к разработке специфических вмешательств. К примеру, у пациентов с БК, имеющих дефекты гена NOD2, нарушена способность узнавания и переработки бактериальных продуктов, что может приводить к чрезмерно продолжительному и неэффективному иммунному ответу. Некоторые из пациентов с БК имеют вариации генов аутофагии ATG16L1 и IRGM, нарушающие способность перерабатывать продукты распада клеток, а также бактерий, что может приводить к недостаточной элиминации стимуляторов воспаления [44]. Кроме того, у некоторых из пациентов с БК и вариациями гена ATG16L1, обнаруживаются дефекты каскада высвобождения веществ из гранул клеток Панета [45], что может нарушать их способность секретировать эндогенные антибактериальные белки и контролировать состав и количество кишечной бактериальной флоры. Полиморфизмы гена TLR4 обнаруживаются как при БК [46], так и при ЯК [46], что лишним раз подтверждает гипотезу о вероятном повреждении путей врожденного иммунитета, препятствующего узнаванию и ответу на бактерии у таких больных. У больных ВЗК выявляются вариации гена XBP1, вовлеченного в ответ на стресс эндоплазматического ретикулума [47], что позволяет предположить нарушение способности клеток отвечать на различные клеточные стрессорные сигналы.

Помимо возможности определить провоспалительные механизмы, исследование генетических аномалий при ВЗК также потенциально способно дать информацию, имеющую непосредственное значение для клинического диагноза и лечения. Последние сообщения указывают: комбинированный генетический анализ способен сделать возможным разработку молекулярной классификации ВЗК [48], дифференцировать БК и ЯК [49], прогнозировать риск развития заболевания и его тяжесть у пациентов с БК [50], а также предсказать ответ на инфликсимаб [51]. В то же время, несмотря на очевидный прогресс в изучении генетики ВЗК, маловероятно, что лишь выявление генетических аномалий окажется способным объяснить все аспекты ВЗК, поскольку экспрессия ВЗК модулируется множеством других факторов [52]. Основными из них являются другие гены и факторы окружа-

ющей среды, и в настоящее время ведутся активные исследования взаимодействий ген-ген и ген-окружающая среда при ВЗК [53,54].

Влияние микробиоты

Вероятность того, что ВЗК представляет собой хроническое воспаление, направленное на микробные агенты, рассматривалась с момента первого описания ЯК и БК. На протяжении многих лет повторялись попытки выявить общие и уникальные для этих заболеваний организмы бактериального, вирусного или грибкового происхождения, но большинство исследований оказались отвергнутыми, в связи с отсутствием достоверных и воспроизводимых результатов. Одним из агентов, вызывавшим множество противоречий, является подвид *Mycobacterium avium*, подвид *paratuberculosis* (MAP), который был впервые выявлен в середине 1980-х [55]. Эта микобактерия оставалась в центре обширной дискуссии, в ходе которой были получены результаты, как подтверждающие, так и опровергающие ее этиологическую роль при БК. Последним исследованием, в ходе которого была предпринята попытка окончательно оценить эту возможность, стало масштабное клиническое испытание, в ходе которого пациенты с БК получали комбинацию трех антимикобактериальных антибиотиков или плацебо, после чего оценивались на предмет ремиссии и клинической активности [56]. По результатам двухлетнего наблюдения, доказательства устойчивого преимущества терапии получены не были, что однозначно свидетельствует: элиминация MAP не оказывает значимого влияния на течение БК – результат, интерпретируя который следует отвергнуть этиологическую роль MAP при этой форме ВЗК. Другим микроорганизмом, который до сих пор подвергается активным исследованиям, является адгезивно-инвазивная *Escherichia coli* (AIEC). К концу 1990-х группа французских исследователей описала выделение из слизистой оболочки подвздошной кишки больных БК штаммов *E.coli*, способных прикрепляться и внедряться в эпителиальные клетки кишечника [57]. Эта же группа позднее продемонстрировала, что AIEC являются специфичными для БК подвздошной кишки, но редко обнаруживаются в тканях здоровых лиц или больных ЯК [59]. Являются ли эти AIEC патогенами или комменсалами, остается не до конца ясным, однако, против их этиологической роли свидетельствует тот факт, что антибиотики, действующие на колиформные бактерии, неэффективны в лечении пациентов с БК [59].

Многочисленные неудачные попытки выявить истинный патоген, а равно и прогресс исследований иммунного противомикробного ответа у больных

ВЗК, а также на некоторых животных моделях экспериментального ВЗК, привлекло внимание исследователей к нормальной кишечной микрофлоре, как к возможному триггеру хронического кишечного воспаления. На основании многочисленных исследований установлено, что практически у всех животных, выращенных в стерильных условиях, то есть при полном отсутствии комменсальной флоры, не развивается экспериментальное кишечное воспаление, вне зависимости от штамма бактерий, генетической предрасположенности, а также метода, выбранного для индукции воспаления [60]. Наличие у больных ВЗК иммунной реактивности, направленной против кишечных микробов, известно достаточно давно, о чем свидетельствует использование ряда сывороточных антител к некоторым микроорганизмам, включая антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), к белку-порину С наружной мембраны (OmpC), флагеллину CBir1 и I2. Эти антитела в настоящее время применяются в качестве биомаркеров БК [61] и, чем большее число антител выявляется у больного БК, тем выше оказывается риск осложненного течения заболевания [62,63]. Это наблюдение свидетельствует о тесной связи между степенью иммунного ответа на антигены кишечной микрофлоры и патогенезом ВЗК, хотя эта закономерность характерна и для БК, но необязательна для ЯК.

подавляющим большинством исследователей признается тот факт, что иммунный ответ на кишечную микробиоту, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), является центральным в патогенезе ВЗК. Принятие такого объяснения порождает вопрос, направлен ли такой иммунный ответ на всю кишечную микробиоту, специфические ее подгруппы и штаммы или лишь на отдельные микробы. Развитие иммунной реактивности в отношении кишечных бактерий представляет собой совершенно физиологичное явление, запускаемое сразу после рождения, когда незрелая иммунная система кишечника подвергается воздействию множества микробных антигенов, достигая состояния толерантности (устойчивости), сохраняющегося на протяжении всей жизни [64]. Множество исследований указывают, что отдельные виды бактерий, такие как сегментоядерные нитчатые бактерии, являются ключевыми в определении соотношения Т-хелперных клеток (Th) в кишке [65], в очередной раз подтверждая тесное взаимодействие между микробиотой и кишечным иммунитетом. Общеизвестной является концепция, согласно которой при ВЗК наблюдается потеря толерантности, а местная иммунная система запускает антимикробный воспалительный ответ, проявляющийся как ВЗК на клиниче-

ском уровне [66,67]. Одним из основных препятствий на пути понимания, почему и как теряется толерантность к бактериям, является отсутствие у нас информации о нормальном составе кишечной микробиоты человека. Несмотря на большое количество исследований, остается неясным, каково соотношение представителей кишечной флоры, и как оно изменяется при патологии [68,69]. Кроме того, становится все более очевидным: хотя состав бактериальных сообществ у человека, в основном, остается относительно постоянным, он меняется в зависимости от локализации и со временем [70]. Более того, получено все больше данных, свидетельствующих, что бактерии не всегда выполняют функцию триггеров иммунного ответа, но способны и поддерживать противовоспалительное состояние организма [71,72]. У больных ВЗК число бактерий, ассоциированных со слизистой оболочкой, существенно увеличено [73,74], однако, их количественный состав до сих пор изучен не достаточно подробно. Относительно надежно установленными фактами являются уменьшение разнообразия фекальной микробиоты при ВЗК, по сравнению со здоровыми лицами, большая встречаемость энтеробактерий при ВЗК, а также специфические различия, которые можно выявить при сопоставлении фекальной флоры больных БК, ЯК и здоровых лиц [75-78].

Другим аспектом, напрямую связанным с тем, как организм здорового человека или больного ВЗК модулирует собственный ответ на бактерии, является спонтанная продукция антибактериальных белков, таких как дефенсины. Кишечные α -дефенсины являются частью антибактериального арсенала организма, вырабатываемыми в тонкой кишке млекопитающих клетками Панета – специализированными секреторными клетками, располагающимися в основании крипт. Эти антибактериальные белки не только защищают от патогенных бактерий, таких как сальмонеллы, но и контролируют баланс между различными популяциями бактерий, а также отвечают за поддержание местного гомеостаза [79]. Вот почему любой дефект в их продукции или работе способен отражаться на составе флоры и потенциально способствовать ВЗК. Имеется ряд подтверждений, что БК подвздошной кишки сопровождается снижением продукции α -дефенсинов, а при БК толстой кишки снижается антимикробная активность слизистой оболочки, что соответствует пониженной экспрессии антибактериальных пептидов [81]. Таким образом, до четкого понимания взаимодействия между организмом-хозяином и комменсальной микрофлорой при ВЗК нам предстоит разрешить множество вопросов [82].

Последние работы по молекулярному анализу состава кишечной микрофлоры освещают аспекты, имеющие непосредственное отношение к патогенезу ВЗК: во-первых, недооцененную сложность кишечной флоры, а во-вторых, неожиданно большое число факторов, способных влиять на состав и функцию микробиоты. В отношении первого, метагеномное секвенирование геном кишечных микроорганизмов показало, что они в 150 раз длиннее человеческого генома и соответствуют, приблизительно, 1000 разновидностей бактерий [83]. Такое огромное число микробных генов делает их доминирующими модуляторами состояния здоровья и болезни в целом. Понимание того, как изменения микробного состава, в том числе, перечисленные выше, влияют на развитие ВЗК, представляет собой нерешенную проблему, подвергающуюся интенсивному исследованию. В отношении второй особенности микробиоты, последние исследования указывают на чрезвычайную значимость диеты и факторов окружающей среды для изменения кишечной микрофлоры. Дети из Африканских сообществ, употребляющие примитивную пищу, и дети из Европейских городов, получающие продукты, характерные для западного рациона, имеют абсолютно противоположное соотношение бактериоидов и фирмикотов в стуле [84]. У здоровых добровольцев, получавших высокобелковую диету и животный жир, в кишке, преимущественно, размножились бактериоиды, в то время как при высокоуглеводистой диете доминировали представители *Prevotella* [85]. Мальтодекстрин, распространенная пищевая добавка, используемая в качестве заменителя сахара, способствует прикреплению бактерий к клеткам кишечного эпителия с подавлением аутофагии, что способствует избыточному бактериальному росту [86] – типичной особенности ВЗК. Это лишь отдельные примеры чрезвычайно важной области научного поиска, способной лучше описать действительную роль кишечной микробиоты в патогенезе ВЗК.

Иммунные факторы

До разработки генетики и нового понимания микробиологии иммунология практически доминировала в исследовании патогенеза ВЗК. Как указано во введении, в настоящее время твердо установлено, что ни один из компонентов патогенеза по отдельности не способен запустить и поддерживать заболевание. С другой стороны, иммунный ответ является эффекторным звеном, опосредующим воспаление, и понимание его функции для желудочно-кишечного тракта, а равно и его нарушения при БК и ЯК, являются основой, позволяющей раскрыть механизмы хронического кишечного воспаления и

понять, как контролировать это воспаление и индуцировать ремиссию заболевания. С целью описания вклада иммунологии в патогенез ВЗК этот раздел разделен на блоки, посвященные различным типам клеток, ответственных за, соответственно, врожденный и адаптивный иммунитет. Кроме того, будут обсуждены и выявленные в последнее время системы, участвующие в модуляции иммунного и воспалительного ответа в целом, включая «стерильное воспаление», инфламмосомы, эпигеном и микро-РНК (miRNA).

Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет представляет собой первую линию защиты от инвазивных микробов и других вредоносных агентов; он развивается в период от несколько минут до нескольких часов, как правило, неспецифичен и не имеет иммунологической памяти [87]. Врожденный иммунный ответ на кишечную микробиоту в настоящее время считается центральным звеном патогенеза ВЗК [88]. Врожденный иммунитет опосредуется двумя основными типами клеток – макрофагами и дендритными клетками.

Макрофаги здорового кишечника под действием окружающей слизистой оболочки постоянно экспрессируют невоспалительный фенотип, характеризующийся подавлением экспрессии рецепторов врожденного иммунитета и ограниченной выработкой провоспалительных цитокинов [89]. В противоположность этому, ткани, пораженные ВЗК, содержат макрофаги, обладающие активированным фенотипом и гетерогенные по этому фенотипу [90]. Макрофаги, трансформировавшиеся из моноцитов периферической крови, продолжают экспрессировать моноцитарный маркер CD14, но, преимущественно, продуцируют различные провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ФНО- α [91,92]. При БК число таких CD14+ провоспалительных макрофагов увеличено, как и продукциями ИЛ-23 и ФНО- α , по сравнению с таковыми в слизистой оболочке здоровых лиц и больных ЯК, что также определяет и продукцию ИФН- γ Т-клетками в очаге воспаления [93]. Последние исследования, рассматривающие БК как иммунодефицит [94], свидетельствуют, что при БК за счет повышенного внутреннего распада лизосом нарушается секреция макрофагами провоспалительных цитокинов [95]. Это может приводить к пониженному вовлечению нейтрофилов, нарушению элиминации бактерий и образованию гранулем [96]. Такая концепция, хотя и является многообещающей, с трудом согласуется с хорошо известным активированным фенотипом макрофага слизистой оболочки при БК, характеризующимся высоким

содержанием в ткани провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , а также и с обилием нейтрофилов в зоне активного воспаления слизистой оболочки.

Кишечные дендритные клетки являются антиген-презентирующими клеткам, играющими ключевую роль в регуляции местного врожденного иммунитета, но также и в адаптивных иммунных реакциях [97]. Как и у макрофагов, их функция определяется окружением в слизистой оболочке, и они также способны оказывать протективное и защитное воздействие, способствовать развитию толерантности или воспаления [98]. Число их относительно невелико, однако, их функции и фенотип чрезвычайно разнообразны, что делает их изучение у пациентов весьма затруднительным, чем и объясняется относительно небольшой объем сведений о дендритных клетках слизистой оболочки человека. При ВЗК отмечается активация дендритных клеток, усиление экспрессии микробных рецепторов, а сами клетки вырабатывают повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-12 и ИЛ-6 [99].

Адаптивный иммунитет

Адаптивный иммунитет представляет собой вторую линию защиты от инвазивных микробов и множества других антигенов; он развивается в период от нескольких часов до нескольких дней, является антиген-специфичным и обладает иммунологической памятью [100]. В развитии адаптивного иммунитета также участвуют два типа клеток – В-клетки (гуморальный иммунитет) и Т-клетки (клеточный иммунитет).

Опосредуемая В-клетками продукция антител при активном ВЗК усиливается как на уровне циркулирующей крови, так и на уровне слизистой оболочки. Изменения синтеза и секреции IgM, IgG и IgA клетками периферической крови и плазмацитами слизистой оболочки обнаруживаются как при ЯК, так и при БК [101], а в пораженной слизистой оболочке обнаруживается повышенная продукция мономера IgA, в норме преобладающего в циркулирующей крови [102]. Соотношение классов продуцируемых антител различаются при ЯК и БК, в основном, за счет разной выработки IgG: при ЯК обнаруживается непропорциональное увеличение секреции IgG1, в то время как при БК продукция IgG1, IgG2 и IgG3 увеличивается, по сравнению с клетками здорового человека, но пропорционально [103]. В настоящее время иммунному ответу, опосредуемому В-клетками при ВЗК, уделяется недостаточно внимания, однако, этот интерес может проснуться вновь, если новые биологические препараты, направленно индуцирующие распад

В-клеток, например, ритуксимаб [104], окажутся эффективными в лечении БК или ЯК. Пока таких данных не получено [105].

После первого описания 1 и 2 подгрупп CD4+ Т-хелперов (Th1 и Th2) у мышей [106] и последующего их выявления у человека [107], изучение дифференцировки Th-клеток, их типов и функций получило широкое развитие. Помимо Th1-клеток, продуцирующих ИФН- γ , и Th2-клеток, вырабатывающих ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, были открыты новые типы Th-клеток.

Несколько лет назад у мышей и людей в качестве особого класса были описаны Th17-клетки, продуцирующие ИЛ-17 [108]; затем были обнаружены, в том числе, и в слизистой оболочке, пораженной БК, Th1/Th17 клетки, вырабатывающие одновременно ИФН- γ и ИЛ-17 [109]. Недавно на основании продуцируемых ими цитокинов были выделены два новых класса CD4+-эффекторных Th-клеток, а именно, Th9 и Th22-клетки, чья функция пока остается неясной [110], а совсем недавно – и Th-клетки, вырабатывающие одновременно ИЛ-17 и ИЛ-4, то есть обладающие характеристиками и Th17, и Th2 [111].

Помимо понимания гетерогенности Th-клеток, полученные в последнее время данные свидетельствуют и о крайней пластичности Th-клеток, что заставляет задуматься – являются ли CD4+Th-клетки, в действительности, окончательно дифференцированными или они сохраняют способность к постоянной дифференцировке и переходу из одного класса в другой в зависимости от потребности организма-хозяина в создании наиболее специфичного и эффективного иммунного ответа [112]. Помимо Th-клеток, другим важным классом являются Т-регуляторные (Treg) клетки, чья функция заключается в оценке иммунного ответа и предотвращении чрезмерной и потенциально повреждающей активации иммунитета [113,114]. Последние данные подтверждают новую и не до конца изученную концепцию, согласно которой Th17 и Treg клетки имеют общие пути развития, что указывает на связь между этими клетками на этапах их дифференцировки и функционирования [115,116]. Все эти новые открытия представляются перспективными для изучения, однако, чрезвычайно усложняют понимание того, как функционируют и взаимодействуют между собой различные классы CD4+ Т-клеток. При рассмотрении их роли в рамках конкретного заболевания, как в случае ВЗК, эти сложности могут возрасти еще больше.

Т-клетки и CD4+ Th-клетки слизистой оболочки, в частности, оставались центральной фигурой патогенеза ВЗК в течение многих лет, а их изучение позволило получить ключевые данные о кле-

точном иммунитете как при БК, так и при ЯК, способствовало определению конкретных механизмов иммунорегуляторной и эффекторной функции, а также характера секреции цитокинов при каждом из видов ВЗК [117]. Имеются убедительные доказательства того, что для БК характерно доминирование Th1-компонента, проявляющееся повышенной продукцией ИФН- γ и ИЛ-12 мононуклеарами собственной пластинки слизистой оболочки [118,119]; кроме того, при БК также существенно увеличивается выработка ИЛ-17 Th17-клетками и Th-клетками, продуцирующими одновременно ИФН- γ и ИЛ-17 [109,120], а равно и ИЛ-21, регулирующего выработку ИЛ-17 [121]. В совокупности, эти данные свидетельствуют в пользу общепринятого взгляда на БК как на Th1-ассоциированное заболевание. В противоположность этому, ЯК считается типичной Th2-опосредованной патологией, о чем свидетельствует повышенная продукция Th-клетками ИЛ-5, ИЛ-13, а также выработка ИЛ-13 Т-клетками – естественными киллерами в воспаленной слизистой оболочке [122]. Следует отметить, что ИЛ-13 вызывает развитие цитотоксичности, апоптоза и повреждает барьерные функции эпителия [123], что может объяснять некоторые ключевые проявления патогенеза ЯК. В то же время, Th17-клетки обнаруживаются и в слизистой оболочке у больных ЯК, хотя и в меньшем количестве, чем у пациентов с БК [120]. Список цитокинов, продуцируемых Th-клетками при обеих формах ВЗК, не ограничен только перечисленными вышеперечисленными. Многие недавно открытые растворимые иммунорегуляторные и провоспалительные медиаторы, вероятно, также играют важную роль в иммунопатогенезе БК и ЯК [124]. О роли Treg-клеток при ВЗК доступно меньше информации, однако функция ряда CD4+, CD25+, FoxP3+ и CD8+ Treg-клеток, по-видимому, также нарушается при БК и ЯК [125-127], способствуя поддержанию воспаления.

Новые регуляторы иммунитета и воспаления при ВЗК

Помимо PAMP, индуцирующих классическое микробиологически-индуцированное воспаление, был выявлен и новый класс молекул, названных молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMP), который опосредует так называемое «стерильное воспаление» [128], то есть воспалительный ответ, запускаемый в отсутствие микробных элементов [129]. DAMP представляют собой внутриклеточные элементы, высвобождаемые после некротической клеточной смерти, такие как нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), ядерные белки, белки теплового шока, ИЛ-1 α и

т. д. Располагаясь внутриклеточно, эти компоненты в норме не определяются иммунной системой, однако, после высвобождения в тканевое микроокружение, они запускают врожденный иммунный ответ, преимущественно опосредуемый теми рецепторами, что и ответственными за узнавание PAMP. Вне сомнения, они появляются после повреждения или изъязвления слизистой оболочки кишки, что часто наблюдается как при БК, так и при ЯК. Изучение DAMP при ВЗК до сих пор остается на ранней стадии, но следует отметить, что фекальный кальпротектин – один из наиболее часто применяемых маркеров активности ВЗК – представляет собой комплекс S100A8/S100A9, являющийся двумя прототипами DAMP [130].

Инфламмосомы – это группа белков цитозоля, ответственных за узнавание экзогенных, микробных, стрессовых и эндогенных сигналов опасности и отвечающих на эти сигналы путем активации фермента каспазы-1, что, в свою очередь, приводит к продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 [131]. Особенно привлекательными для изучения и биологически значимыми для ВЗК инфламмосомы делает их очевидная важность для регуляции взаимодействия между иммунным ответом слизистой оболочки и микробиоты [132]. На настоящий момент роль инфламмосом при ВЗК остается не до конца понятной, поскольку результаты исследований на животных моделях не позволяют судить о преобладании ее провоспалительной или протективной функции [133], а исследования у пациентов с ВЗК пока не публиковались.

Существует множество определений эпигенетики, наиболее простое из которых описывает ее как совокупность изменений экспрессии генов – эпигенома, не связанную с изменением последовательности ДНК и являющуюся потенциально обратимой или наследуемой [134]. Эпигенетические модификации, опосредуемые, преимущественно, активностью ферментов, регулируют транскрипцию генов воспалительного ответа [135], что имеет значение для хронических заболеваний, включая ВЗК. Исследования эпигенетики ВЗК сейчас лишь начались, однако, предварительные результаты свидетельствуют о ключевой роли эпигенетических модификаций в развитии предрасположенности, в индукции и поддержании ВЗК или даже в передаче заболевания потомству [136, 137].

Недавно открытыми модуляторами иммунитета и воспаления являются также и микроРНК – короткие одноцепочечные некодирующие РНК, преимущественно действующие за счет подавления экспрессии генов [138]. Последние сообщения описывают уменьшение экспрессии различных видов микроРНК при ВЗК у пациентов и в эксперимен-

тальных условиях. Эти исследования позволяют предположить, что потеря регуляторной функции микроРНК при ВЗК может вносить существенный вклад в воспалительный ответ при ЯК и БК, а восстановление нормального уровня их экспрессии может стать новым методом контроля кишечного воспаления [139].

Заключение и терапевтическое применение

Прежде чем обсуждать то, как лучшее понимание этиопатогенеза ВЗК способно улучшить методы нашего лечения этой патологии, следует сформулировать еще один постулат. Традиционно ВЗК рассматривались как состояния, которые в какой-то момент жизни диагностировались у больного БК или ЯК. То, что мы обнаруживаем в этот момент, является лишь временным проявлением процесса, начинающегося задолго до постановки клинического диагноза и продолжающегося в течение оставшейся жизни больного. На протяжении длительного развития ВЗК заболевание не остается прежним. Как бы ни было, сложно представить, как одни и те же пусковые факторы и механизмы, опосредующие кишечное воспаление у маленького ребенка, остаются неизменными и, по-прежнему, участвуют в развитии заболевания, спустя несколько десятилетий у того же пациента. Даже рутинный клинический опыт свидетельствует о такой возможности, поскольку симптомы и ответ на терапию (или отсутствие ответа) также развиваются и изменяются с течением времени. Таким образом, логично представлять ВЗК как динамический процесс с различными фазами, развивающийся от раннего к позднему этапу, при котором каждая из стадий зависит от различных механизмов и требует различной терапевтической тактики для достижения оптимальных результатов. В процессе этого развития первичные и вторичные факторы могут как опосредовать процесс, так и развиваться в его исходе, приводя к кишечному воспалению и создавая клиническую картину, которую мы клинически определяем как ВЗК.

С практической позиции и в интересах пациентов, главным вопросом является то, какие компоненты патогенеза ВЗК должны являться мишенью терапии для получения оптимальных клинических результатов. На настоящий момент пока нет возможности манипулировать факторами окружающей среды и генетикой, однако, два других компонента патогенеза ВЗК, а именно, кишечная микрофлора и иммунная система, могут быть скорректированы терапевтическими методами. В действительности, прошлые и нынешние достижения в лечении БК и ЯК основываются на применении антибиотиков и пробиотиков с целью манипулиро-

вания кишечной микрофлорой, и противовоспалительных средств, биологических препаратов и других лекарств, которые нейтрализуют цитокины, рецепторы или сигнальные молекулы, опосредующие действие воспалительных клеток [140-142]. Такой патофизиологически оправданный подход позволил разработать множество моноклональных антител, рекомбинантных цитокинов, генетически модифицированных организмов, аппаратов и клеточных технологий, представляющих широкие возможности лечения для врачей и пациентов. Хотя изменение флоры или контроль иммунитета, вне сомнения, эффективны у больных ВЗК, на настоящий момент не представляется возможным прогнозировать, будет ли получен ответ на лечение, каким он будет, какой тип лечения поможет конкретному пациенту, а равно и какие из больных окажутся устойчивыми к действию данного препарата или иным средствам. Одной из причин, по которой мы до сих пор далеки от исцеления ВЗК, является тот факт, что имеющиеся методы лечения воздействуют на один из компонентов патогенеза ВЗК. Если БК и ЯК являются комплексными заболеваниями, при которых и факторы окружающей среды, и генетика, и микрофлора, и иммунитет в совокупности вызывают кишечное воспаление, изменение или блокирование лишь одного из этих путей не приведет к коррекции нарушений остальных факторов. На протяжении нескольких десятилетий терапия ВЗК была, преимущественно, сконцентрирована на контроле воспаления путем подавления чрезмерной реактивности

иммунной системы при помощи иммуносупрессоров и биологических препаратов. Несомненно, такой подход существенно помогает пациентам, но не влияет на естественное течение ВЗК, судя по рецидивирующим обострениям и сохраняющейся потребности в поддерживающей терапии. Даже, когда новые препараты разрабатываются, основываясь на логическом понимании патофизиологических путей, полностью соответствующем современному пониманию патогенеза ВЗК, сохраняется возможность неэффективности лечения. Хорошим примером такой ситуации служат клинические испытания ИЛ-10 и антител к ИЛ-17. Назначение ИЛ-10, мощного иммуносупрессивного цитокина, пациентам с активной БК, не приводило к клиническому улучшению [143]. Как было недавно продемонстрировано, введение секукиномаба, человеческого анти-ИЛ-17 антитела, при легкой и среднетяжелой БК оказалось не только неспособно вызвать ремиссию, но даже ухудшало состояние пациентов [144]. Если рассмотреть все новые биологические препараты, разработанные за последние десять лет, выясняется, что эффективностью обладают лишь 9 из более чем 20 лекарственных препаратов [145]. Это наблюдение подчеркивает клинически важный факт: несмотря на существенный прогресс в понимании ВЗК, мы до сих пор неспособны воздействовать на болезнь в целом и, рассматривая лишь одну иммунную систему как мишень терапии, мы не в состоянии добиться полноценного исцеления ЯК или БК. Таким образом, очевидно, что для точного выде-



Рисунок 1. Модель патогенеза ВЗК во времени – от ранних проявлений заболевания к поздним. Развитие ВЗК происходит под влиянием множества первичных и вторичных факторов, действующих одновременно или последовательно. При этом степень воздействия каждого из факторов может различаться на разных этапах их включения в патогенез

*DAMP – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением

Таблица. 1. Патофизиологически обоснованные механизмы действия биологических и других препаратов для лечения ВЗК

Препарат	Механизм	Терапевтический класс
Инфликсимаб, Адалimumаб, Цертолизумаб, Голимумаб	Нейтрализация активности ФНО- α	Моноклональное антитело
Устекинумаб, АВТ-874	Блокирование ИЛ-12/ИЛ-23-пути	Моноклональное антитело
АIN457	Нейтрализация активности ИЛ-17	Моноклональное антитело
Фонтолизумаб	Нейтрализация активности ИФН- γ	Моноклональное антитело
Натализумаб	Блокирование α 4 β 1- и α 4 β 7-интегринов; подавление адгезии лейкоцитов	Моноклональное антитело
Ведолизумаб	Блокирование α 4 β 7-интегрина; подавление адгезии лейкоцитов	Моноклональное антитело
PF-00547659	Блокирование молекулы клеточной адгезии – человеческого адреса и на слизистой оболочке-1 (MAdCAM); подавление хоминга лейкоцитов	Моноклональное антитело
Ритуксимаб	Уменьшение количества В-клеток	Моноклональное антитело
Тоцилизумаб	Блокирование ИЛ-6-пути	Моноклональное антитело
MDX-1100	Подавление активности хемокина IP-10 (CXCL10)	Моноклональное антитело
Визилизумаб	Связывание с рецепторами CD3T-клетками и индукция апоптоза	Моноклональное антитело
Даклизумаб, Basiliximab	Блокирование рецептора ИЛ-2 (CD25)	Моноклональное антитело
Абатацепт	Подавление активации Т-клеток	CTLA4 ECD-Fc, мутированный IgG1 Fc
Интерлейкин-10	Иммуносупрессия	Рекомбинатный цитокин
Интерферон β -1a	Противовоспалительное действие	Рекомбинатный цитокин
Сарграмостин (GM-CSF)	Иммуностимуляция	Рекомбинатный цитокин
Аликафорсен	Подавление адгезии лейкоцитов	Антисмысловой олигонуклеотид
Такролимус (FK-506)	Подавление активации Т-клетки выработки ИЛ-2	Малая молекула
Росиглитазон	Связывание с рецепторами, активируемыми пролифератом пероксисом- γ и подавление активности ядерного фактора NF- κ B	Малая молекула
SC12267	Блокирование пиримидинового синтетического пути	Малая молекула
ORE1001	Подавление ангиотензин-превращающего фермента-2	Малая молекула
Тетомиласт	Подавление активности фосфодиэстеразы и провоспалительной активности лейкоцитов	Малая молекула
CP-690550	Подавление Janus-киназы-3 (JAK3), активации лейкоцитов и продукции цитокинов	Малая молекула
АЕВ071	Подавление протеинкиназы С и активации Т-клеток	Малая молекула
HE3286	Подавление активности NF- κ B	Малая молекула
AG011	Секреция иммуносупрессивного цитокина ИЛ-10 бактериями Lactococcuslactis	Генетически модифицированный пробиотик
Trichuris suis	Модуляция ответа Т-хелперов	Яйца гельминтов
Лейкоферез	Удаление гранулоцитов, моноцитов, макрофагов	Экстракорпоральное сорбционное устройство
Трансплантация стволовых клеток	Перезагрузка иммунного гомеостаза	Клеточная терапия

ления подгрупп больных ВЗК, определяемых не только степенью клинических фенотипических вариантов, но и на основании генотипа, состава микрофлоры и уровня иммунитета, необходимо проведение большого числа исследований и разработка новых подходов. Это позволит создать специфические «биологические подписи», уникальные для каждого больного ЯК или БК, после чего пациент сможет получать рациональную, специально подобранную терапию, направленную на специфические дефекты или нарушения, лежащие в основе механизма воспаления у данного человека. Разработка такого алгоритма не является столь далеким от реальности, как может показаться, поскольку интеграция различных концепций и сведений уже ведется, приводя к быстрому развитию «системной биологии» [146], которая, в конечном итоге, станет заменой изучению отдельных молекул и патогенетических путей в отрыве от остальных факторов – искусственному и неэффективному подходу к изучению патогенеза заболевания [147,148].

ЛИТЕРАТУРА

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: therapeutic implications. *Chinese J. Dig. Dis.* – 2005;6:6-9.
2. Scaldaferrri F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J. Dig. Dis.* – 2007;8:171-178.
3. Kaser A., Zeissig S., Blumberg R.S. Inflammatory bowel disease. *Ann. Rev. Immunol.* – 2010;28:573-621.
4. Xavier R.J., Podolsky D. Unraveling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* – 2007;448:427-434.
5. Arend P., Martini G.A. Ulcerative colitis. Etiologic unity or polyetiologic syndrome? *Am. J. Proctol.* – 1970;21:331-336.
6. Wen Z., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin. Develop. Immunol.* – 2004;11:195-204.
7. Korzenik J.R. Past and current theories of etiology of IBD. Toothpaste, worms, and refrigerators. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005;39 (Supp. 2):S59-S65.
8. Fiocchi C. Susceptibility genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand? *Dig. Dis.*, Volume 27. – 2009:226-235.
9. Cadwell K., Patel K.K., Maloney N.S. et al. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell.* – 2010;141:1135-1145.
10. Baumgart D., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* – 2007;369:1641-1657.
11. Loftus E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* – 2004;126:1504-1517.
12. Ouyang Q., Tandon R., Goh K-L. et al. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2005;21:408-413.
13. Thia K.T., Loftus E.V., Sandborn W.J. et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am. J. Gastroenterol.* – 2008;103:3167-82.
14. Goh K.L., Xiao S-D. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. *J. Dig. Dis.* – 2009;10:1-6.
15. Wang Y.F., Ouyang Q., Hu R.W. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J. Dig. Dis.* – 2010;11:76-82.
16. Hilmi I., Singh R., Ganesanathan S. et al. Demography and clinical course of ulcerative colitis in a multiracial Asian population: a nationwide study from Malaysia. *J. Dig. Dis.* – 2009;10:15-20.
17. Ahuja V., Tandon R.K. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J. Dig. Dis.* – 2010;11:134-147.
18. Shanahan F. The gut microbiota—a clinical perspective on lessons learned. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012;9:609-14.
19. Muegge B.D., Kuczynski J., Knights D. et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science.* – 2011;332:970-4.
20. Dominguez-Bello M.G., Blaser M.J., Ley R.E. et al. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology.* – 2011;140:1713-9.
21. Hviid A., Svanstrom H., Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* – 2011;60:49-54.
22. Birrenbach T., Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2004;10:848-59.
23. Strachan D. Hay fever, hygiene, and household size. *Br. Med. J.* – 1989;299:1259-1260.
24. Yazdanbakhsh M., Kretsinger P.G., van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science.* – 2002;296:490-494.
25. Feillet H., Bach J-F. Increased incidence of inflammatory bowel disease: the price of the decline of infectious burden? *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2004;20:560-564.
26. Bernstein C.N., Shanahan F. Disorders of a modern

- lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. – 2008;57:1185-91.
27. Koloski N.A., Bret L., Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J. Gastroenterol.* – 2008;14:165-73.
 28. Lakatos P.L. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig. Dis.* – 2009;27:215-225.
 29. Orholm M., Munkholm P., Langholz E. et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* – 1991;324:84-88.
 30. Hugot J-P., Chamaillard M., Zouali H. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. – 2001;411:599-603.
 31. Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N. et al. A frameshift mutation in Nod2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. – 2001;411:603-606.
 32. Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R. et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. – 2006;314:1461-1463.
 33. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. – 2007;447:661-673.
 34. Cho J.H., Brant S.R. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. – 2011;140:1704-1712, e2.
 35. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L. et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* – 2008;40:955-962.
 36. McGovern D.P.B., Gardet A., Torkvist L. et al. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet.* – 2010;42:332-337.
 37. Imielinski M., Baldassano R.N., Griffiths A. et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* – 2009;41:1335-1340.
 38. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. – 2012;491:119-24.
 39. Yamazaki K., McGovern D., Ragoussis J. et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum. Mol. Genet.* – 2007;14:3499-3506.
 40. Thiebaut R., Kotti S., Jung C. et al. TNFSF15 polymorphisms are associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in a new European cohort. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009;104:384-91.
 41. Michelsen K.S., Thomas L.S., Taylor K.D. et al. IBD-associated TL1A gene (TNFSF15) haplotypes determine increased expression of TL1A protein. *PLoS One*. – 2009;4:e4719.
 42. Massey D., Parkes M. Common pathways in Crohn's disease and other inflammatory diseases revealed by genomics. *Gut*. – 2007;56:1489-1492.
 43. Cho J.H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol.* – 2008;8:458-466.
 44. Deretic V. Links between autophagy, innate immunity, inflammation and Crohn's disease. *Dig. Dis.* – 2009;27:246-251.
 45. Cadwell K., Stappenbeck T.S., Virgin H.W. Role of autophagy and autophagy genes in inflammatory bowel disease. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2009;335:141-167.
 46. Franchimont D., Vermeire S., El Housni H. et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*. – 2004;53:987-992.
 47. Kaser A., Lee A-H., Franke A. et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell*. – 2008;134:743-756.
 48. Cleyneen I., Mahachie John J.M., Henckaerts L. et al. Molecular reclassification of Crohn's disease by cluster analysis of genetic variants. *PLoS. One*. – 2010;5:e12952.
 49. von Stein P., Lofberg R., Kuznetsov N.V. et al. Multigene analysis can discriminate between ulcerative colitis, Crohn's disease, and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. – 2008;134:1869-1881.
 50. Weersma R.K., Stokkers P.C., van Bodegraven A.A. et al. Molecular prediction of disease risk in a large Dutch Crohn's disease cohort. *Gut*. – 2009;58:388-395.
 51. Arijs I., Li K., Toedter G. et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut*. – 2009;58:1612-1619.
 52. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. – 2009;461:747-53.
 53. Wang M.H., Fiocchi C., Ripke S. et al. A novel approach to detect cumulative genetic effects and genetic interactions in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013;19:1799-808.
 54. Wang M.H., Fiocchi C., Zhu X. et al. Gene-gene and gene-environment interactions in ulcerative colitis. *Hum. Genet.* – 2013.
 55. Chiodini R.J., Kruiningen H.J.V., Thayer W.R. et al. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* – 1984;29:1073-1079.
 56. Selby W., Pavli P., Crotty B. et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin,

- rifabutin, and clofazimine for Chron's disease. *Gastroenterology*. – 2007;132:2313-2319.
57. Darfeuille-Michaud A., Neut C., Barnich N. et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 1998;115:1405-1413.
58. Darfeuille-Michaud A., Boudeau J., Bulois P. et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 2004;127:412-421.
59. Rolhion N., Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. – 2007;13:1277-1283.
60. Elson C.O., McCracken V.J., Dimmit R.A. et al. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol. Rev*. – 2005;206:260-276.
61. Beaven S.W., Abreu M.T. Biomarkers in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol*. – 2004;20:318-327.
62. Mow W.S., Vasiliaskas E.A., Lin Y-C. et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 2004;126:414-424.
63. Dubinsky M.C., Kugathasan S., Mei L. et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2008;6:1105-11.
64. Duerkop B.A., Vaishnava S., Hooper L.V. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity*. – 2009;31:368-76.
65. Ivanov I.L., Littman D.R. Segmented filamentous bacteria take the stage. *Mucosal. Immunol*. – 2010;3:209-212.
66. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. – 2008;134:577-594.
67. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol*. – 2009;9:313-23.
68. Guarner F., Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*. – 2003;361:512-519.
69. Guarner F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal? *Curr. Opin. Gastroenterol*. – 2005;21:414-418.
70. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M. et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. – 2009;326:1694-1697.
71. Mazmanian S.K., Round J.L., Kasper D.L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. – 2008;453:620-625.
72. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. Faecalibacterium *prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. – 2008;105:16731-16736.
73. Schultz C., Van den Berg F.M., Kate F.W.T. et al. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology*. – 1999;117:1089-1097.
74. Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A. et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. – 2002;122:44-54.
75. Seksik P., Rigottier-Gois L., Gramet G. et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. – 2003;52:237-242.
76. Ott S.J., Musfeldt M., Wenderoth D.F. et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. – 2004;53:685-93.
77. Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic analysis. *Gut*. – 2006;55:205-211.
78. Sokol H., Seksik P., Rigottier-Gois L. et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. – 2006;12:106-111.
79. Menendez A., Ferreira R.B.R., Finlay B.B. Defensins keep the peace too. *Nat. Immunol*. – 2010;11:49-50.
80. Wehkamp J., Salzman N.H., Porter E. et al. Reduced Paneth cell α -defensins in ileal Crohn's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005;102:18129-18134.
81. Nuding S., Fellermann K., Wehkamp J. et al. Reduced mucosal antimicrobial activity in Crohn's disease of the colon. *Gut*. – 2007;56:1240-1247.
82. Sartor R.B. Key questions to guide a better understanding of host-commensal microbiota interactions in intestinal inflammation. *Mucosal. Immunol*. – 2011;4:127-32.
83. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. – 2010;464:59-65.
84. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. – 2010;107:14691-6.
85. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. – 2011;334:105-8.
86. Nickerson K.P., McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PLoS One*. – 2012;7:e52132.
87. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. *N. Engl. J. Med*. – 2000;343:338-344.

88. Abraham C., Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. – 2011;140:1729-37.
89. Smith P.D., Ochsenbauer-Jambor C., Smythies L.E. Intestinal macrophage: unique effector cells of the innate immune system. *Immunol. Rev.* – 2005;206:149-159.
90. Selby W.S., Poulter L.W., Hobbs S. et al. Heterogeneity of HLA-DR positive histiocytes of human intestinal lamina propria: a combined histochemical and immunological analysis. *J. Clin. Pathol.* – 1983;36:379-384.
91. Rugtveit J., Brandtzaeg P., Halstensen T.S. et al. Increased macrophage subsets in inflammatory bowel disease: apparent recruitment from peripheral blood monocytes. *Gut*. – 1994;35:669-674.
92. Rugtveit J., Nilsen E.M., Bakka A. et al. Cytokine profiles differ in newly recruited and resident subsets of mucosal macrophages from inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. – 1997;112:1493-1505.
93. Kamada N., Hisamatsu T., Okamoto S. et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J. Clin. Invest.* – 2008;118:2269-2280.
94. Korzenik J.R., Dieckgraefe B.K. Is Crohn's disease an immunodeficiency? A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* – 2000;45:1121-1129.
95. Smith A.M., Rahman F.Z., Hayee B. et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *J. Exp. Med.* – 2009;206:1883-1897.
96. Casanova J.-L., Abel L. Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages. *J. Exp. Med.* – 2009;206:1839-1843.
97. Rescigno M., di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J. Clin. Invest.* – 2009;119:2441-2450.
98. Bilsborough J., Viney J.L. Gastrointestinal dendritic cells play a role in immunity, tolerance, and disease. *Gastroenterology*. – 2004;127:300-309.
99. Hart A.L., Al-Hassi H.O., Rigby R.J. et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. – 2005;129:50-65.
100. Hoebe K., Janssen E., Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat. Immunol.* – 2004;5:971-974.
101. MacDermott R.P., Nash G.S., Bertovich M.J. et al. Alterations of IgM, IgG, and IgA synthesis and secretion by peripheral blood and intestinal mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 1981;81:844-852.
102. MacDermott R.P., Nash G.S., Bertovich M.J. et al. Altered patterns of secretion of monomeric IgA and IgA subclass 1 by intestinal mononuclear cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. – 1986;91:379-385.
103. Scott M.G., Nahm M.H., Macke K. et al. Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: differences between ulcerative colitis, Crohn's disease, and controls. *Clin. Exp. Immunol.* – 1986;66:209-215.
104. Perosa F., Prete M., Racanelli V. et al. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J. Intern. Med.* – 2010;267:269-277.
105. Goetz M., Atreya R., Ghalibafian M. et al. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. *Inflamm. Bowel Di.* – 2007;13:1365-1368.
106. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W. et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* – 1986;136:2348-2357.
107. Romagnani S. Human Th1 and Th2 subsets: doubt no more. *Immunol. Today*. – 1991;12:256-257.
108. Annunziato F., Romagnani S. Do studies in human better depict Th17 cells? *Blood*. – 2009;114:2213-2219.
109. Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V. et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.* – 2007;204:1849-1861.
110. Annunziato F., Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis Res. Ther.* – 2009;11:257.
111. Cosmi L., Maggi L., Santarlasci V. et al. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4(+) T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010;125:222-230.
112. O'Shea J.J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*. – 2010;327:1098-1102.
113. Jiang H., Chess L. An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. *J. Clin. Invest.* – 2004;114:1198-1208.
114. Feuerer M., Hill J.A., Mathis D. et al. Foxp3+ regulatory T cells: differentiation, specification, and subphenotypes. *Nat. Immunol.* – 2009;10:689-695.
115. Weaver C.T., Harrington L.E., Mangan P.R. et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. – 2006;24:677-688.
116. Weaver C.T., Hatton R.D. Interplay between the TH17 and Treg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. *Nat. Rev. Immunol.* – 2009;9:883-889.
117. Strober W., Fuss I.J. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. – 2011;140:1756-1767 e1.

118. Parronchi P., Romagnani P., Annunziato F. et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am. J. Pathol.* – 1997;150:823-832.
119. Monteleone G., Biancone L., Marasco R. et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology.* – 1997;112:1169-1178.
120. Fujino S., Andoh A., Bamba S. et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut.* – 2003;52:65-70.
121. Monteleone G., Monteleone I., Fina D. et al. Interleukin-21 enhances T-helper cell type I signaling and interferon-gamma production in Crohn's disease. *Gastroenterology.* – 2005;128:687-94.
122. Fuss I.J., Heller F., Boirivant M. et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* – 2004;113:1490-1497.
123. Heller F., Florian P., Bojarski C. et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology.* – 2005;129:550-564.
124. Fantini M.C., Monteleone G., MacDonald T.T. New players in the cytokine orchestra of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007;13:1419-1423.
125. Makita S., Kanai T., Oshima S. et al. CD4+CD25bright T cells in human intestinal lamina propria as regulatory cells. *J. Immunol.* – 2004;173:3119-3130.
126. Maul J., Loddenkemper C., Mundt P. et al. Peripheral and intestinal regulatory CD4+CD25+high T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* – 2005;128:1868-1878.
127. Brimnes J., Allez M., Dotan I. et al. Defects in CD8+ regulatory T cells in the lamina propria of patients with inflammatory bowel disease. *J. Immunol.* – 2005;174:5814-5822.
128. Rubartelli A., Lotze M.T. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol.* – 2007;28:429-36.
129. Rock K.L., Latz E., Ontiveros F. et al. The sterile inflammatory response. *Annu. Rev. Immunol.* – 2010;28:321-42.
130. Foell D., Wittkowski H., Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut.* – 2009;58:859-68.
131. Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E. et al. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* – 2012;481:278-86.
132. Elinav E., Henao-Mejia J., Flavell R.A. Integrative inflammasome activity in the regulation of intestinal mucosal immune responses. *Mucosal. Immunol.* – 2013;6:4-13.
133. Hao L.Y., Liu X., Franchi L. Inflammasomes in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2013;29:363-9.
134. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N. Engl. J. Med.* – 2008;358:1148-59.
135. Medzhitov R., Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response. *Nat. Rev. Immunol.* – 2009;9:692-703.
136. Scarpa M., Stylianou E. Epigenetics: Concepts and relevance to IBD pathogenesis. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012;18:1982-96.
137. Pekow J.R., Kwon J.H. MicroRNAs in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012;18:187-93.
138. Rebane A., Akdis C.A. MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013;132:15-26.
139. Coskun M., Bjerrum J.T., Seidelin J.B. et al. MicroRNAs in inflammatory bowel disease--pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *World J. Gastroenterol.* – 2012;18:4629-34.
140. Korzenik J.R., Podolsky D.K. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Drug Discovery.* – 2006;5:197-209.
141. Neurath M.F., Finotto S. Translating inflammatory bowel disease research into clinical medicine. *Immunity.* – 2009;31:357-61.
142. Rutgeerts P., Vermeire S., Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* – 2009;136:1182-97.
143. Schreiber S., Fedorak R.N., Nielsen O.H. et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology.* – 2000;119:1461-1472.
144. Hueber W., Sands B.E., Lewitzky S. et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* – 2012.
145. Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut.* – 2012;61:918-32.
146. (Editorial). Embrace the complexity. *Nat. Immunol.* – 2009;10:325.
147. Fraser I.D.C., Germain R.N. Navigating the network: signaling cross-talk in hematopoietic cells. *Nat. Immunol.* – 2009;10:327-331.
148. van der Greef J., McBurney R.N. Innovation: Rescuing drug discovery: in vivo systems pathology and systems pharmacology. *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2005;4:961-7.

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РУБЦОВЫХ СТРИКТУР МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Веселов В.В., Ачкасов С.И., Ваганов Ю.Е.,
Скридловский С.Н., Меркулова Е.С., Мтвралашвили Д.А.

ФГБУ «ГНЦК колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – профессор, д.м.н. Ю.А. Шелыгин)

Рубцовые стриктуры межкишечных анастомозов являются одним из осложнений, которые возникают как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить возможности эндоскопического лечения стриктур межкишечных анастомозов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование было включено 26 больных. Полная облитерация просвета анастомоза наблюдалась у 6 больных, стриктура диаметром 2-5 мм – у 10 пациентов и 6-9 мм – у 10 больных. Протяженность стриктуры менее 5 мм была выявлена у 18 больных, у 4 больных – 6-9 мм и у 4 больных – более 10 мм. У 15 больных была выполнена электродеструкция и аппаратное бужирование, у 7 – электродеструкция и механическое бужирование и у 4 – электродеструкция, аппаратное и механическое бужирование.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После проведения электродеструкции и механического бужирования у 5 пациентов коррекция стриктуры была достигнута за один этап бужирования, у 2-х – в несколько этапов. В результате электродеструкции стриктуры с аппаратным бужированием ширина просвета в зоне анастомоза в 6 случаях была восстановлена за 1 этап, а в 9 – после многоэтапного лечения. В случае применения электродеструкции с аппаратным и механическим бужированием (4 пациента) манипуляция была многоэтапной. Результат лечения считали отличным у 6 пациентов (ширина просвета более 20 мм), хорошим – у 11 пациентов (15-20 мм) и удовлетворительным – у 9 пациентов (10-14 мм).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эндоскопические методы являются эффективными при лечении стриктур в зоне межкишечных анастомозов.

**[Ключевые слова: стриктура в зоне анастомоза, электродеструкция,
механическое бужирование, аппаратное бужирование]**

ENDOSCOPIC TREATMENT OF CORROSIVE STRICTURES OF INTESTINAL ANASTOMOSIS

Veselov V.V., Achkasov S.I., Vaganov Y.E., Skridlevsky S.N., Merkulova E.S., Mtvralashvili D.A.

Strictures of intestinal anastomosis are the complications, which appear both in the short and late postoperative periods.

THE AIM OF THE STUDY. To evaluate the possibility of endoscopic treatment of strictures of intestinal anastomosis.

MATERIALS AND METHODS. 26 patients were included in the study. Complete obliteration of the lumen of the anastomosis was found in 6 patients, strictures with diameter of 2-5 mm in 10 patients, and of 6-9 mm – in 10 patients. The length of the stricture of less than 5 mm were found in 18 patients, 6-9 mm in 4 patients and more than 10 mm – in 4 patients. In 15 patients electric destruction and instrumental bougienage was performed, in 7 – electric destruction and mechanical bougienage, and in 4 – electric destruction, instrumental and mechanical bougienage.

RESULTS. After the electric destruction and the mechanical bougienage in 5 patients the correction of the stricture was achieved in 1 step, in 2 – after several manipulations. After the electric destruction and instrumental bougienage, the correction was achieved in 6 patients in 1 step, and in 9 patients – after a multi-stage treatment. In the case of electric destruction, instrumental and mechanical bougienage (4 patients) manipulation was multistage in all cases. The result of the treatment was considered excellent in 6 patients (width of anastomose is more than 20 mm), good – in 11 patients (15-20 mm), and satisfactory – in 9 patients (10-14 mm).

CONCLUSION. Endoscopic methods are effective in the treatment of strictures of intestinal anastomosis.

[Key words: stricture in the area of the anastomosis, electric destruction, instrumental bougienage, mechanical bougienage]

**Адрес для переписки: Ваганов Юрий Евгеньевич, ФГБУ ГНЦ колопроктологии Минздрава России, ул. Саяма Адиля, д. 2,
Москва, 123423, тел. 89262241233, e-mail: info@gnck.ru**

ВВЕДЕНИЕ

Рубцовые стриктуры межкишечных анастомозов являются одним из осложнений, которые возникают как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Наиболее часто такие стриктуры развиваются в сроки от 2 до 3 месяцев после резекции кишки [1,4,13]. Частота этого осложнения существенно возрастает при наложении аппаратных анастомозов с использованием циркулярного скрепочно-го шва, особенно в сочета-

нии с формированием превентивной коло- или илеостомы. Это обусловлено избыточным разрастанием соединительной ткани в местах локализации металлических скрепок и состоянием длительного функционального покоя зоны соустья [4,13]. Для восстановления пассажа кишечного содержимого по толстой кишке необходимо расширить ее просвет в зоне сужения, что может быть выполнено с помощью эндоскопической техники. Выделяют следующие виды эндоскопической коррекции рубцовых стриктур анастомозов:

- эндоскопическое аппаратное бужирование;
- лазерная деструкция и электродеструкция;
- стентирование;
- баллонная дилатация.

Бужирование эндоскопом редко применяется в качестве самостоятельного способа лечения. Чаще всего используется как дополнительная методика после частичного рассечения стриктуры. Это обусловлено узостью просвета, не пропускающего даже эндоскоп самого малого диаметра, низкой эластичностью кольца анастомоза, опасностью грубых разрывов, а также отсутствием набора эндоскопов различного диаметра.

Для электродеструкции стриктур используются диатермические петли, игольчатые электроды или диатермические ножи. Достоинствами методики являются: возможность регулирования силы тока, проведения рассечения в режиме резания и коагуляции, малая продолжительность сеанса деструкции [3,10].

Имеются сообщения о положительном опыте применения высокоэнергетического излучения **неодимового** лазера при лечении доброкачественных стриктур толстой кишки. Однако, данная методика не нашла широкого применения. При лазерном воздействии, как и при диатермокоагуляции, вследствие коагуляционного повреждения ткани имеется опасность возникновения перфорации. Глубокая проникающая способность и быстрота воздействия на ткани, а, следовательно, высокий риск возможных осложнений, регламентируют применение данной методики [1,7].

Методика стентирования, в основном, применяется для лечения кишечной непроходимости, вызванной злокачественным опухолевым процессом. Однако, имеются данные о применении её и при доброкачественных стриктурах. Используются саморасширяющиеся металлические стенты. Их установка происходит либо по проводнику параллельно эндоскопу при локализации стриктуры в дистальных отделах толстой кишки или через биопсийный канал под рентгенологическим контролем или без него [9,14]. Такие недостатки, как частая миграция стентов и их высокая стоимость, не позволяют использовать этот метод как рутинный.

Баллонная дилатация – один из методов коррекции стриктур анастомозов, применяющийся во многих клиниках. В настоящее время используют баллоны, устанавливаемые по проводнику под контролем рентгеновского исследования, проводимые через канал эндоскопа под контролем зрения и сочетающие в себе принципы баллонов первого и второго типов (баллоны для дилатации билиарных стриктур).

Для установки дилатационного баллона используется методика, разработанная Seldinger. Сначала в область стриктуры устанавливается гибкий проводник, по которому телескопически вводится баллонный дилататор. Баллон раздувается рентгеноконтрастной жидкостью (или водой), что позволяет легко дозировать степень воздействия на стриктуру. В отличие от эндоскопического бужирования, при баллонной дилатации, слизистая кишки не повреждается, и увеличение просвета происходит за счет расширения подслизистого и мышечного слоев.

Предназначенные для проведения через эндоскоп баллоны можно установить двумя способами. Если есть возможность провести аппарат за стриктуру, что бывает относительно редко, то после ее преодоления баллон полностью выводится из канала и затем аппарат извлекается вместе с баллоном до достижения его правильного расположения в стриктуре. При непреодолимости стриктуры аппаратом предпринимается попытка «канюляции» баллонном области стеноза. Об успешной дилатации судят по возможности движения баллона в раздутом состоянии вперед и назад через стриктуру [10].

Положительными сторонами этого метода являются возможность визуального контроля за ходом дилатации, дозированная подача воздуха или жидкости в баллон и простота методики. Использование прозрачных материалов в производстве баллонов позволяет осуществлять визуальный контроль за зоной его воздействия. Вместе с тем, не всегда можно использовать баллонную дилатацию как самостоятельный метод вследствие невозможности проведения дилататора проксимальнее уровня стриктуры анастомоза, если диаметр ее менее 0,4 см. При расширении плотных протяженных стриктур баллонная дилатация мало эффективна, так как рубцовые сращения вокруг анастомоза не позволяют полностью расправить баллон и достигнуть максимально возможного диаметра. На баллоне формируется «талия», поэтому степень расширения стриктуры значительно меньше, чем можно было ожидать. Чаще баллонная дилатация используется в комбинации с предварительным эндоскопическим рассечением рубцового кольца анастомоза диатермическим ножом или петлей до диаметра, позволяющего провести через анастомоз дилататор. Такая комбинация использования методов позволяет значительно повысить эффективность реканализации и снизить вероятность осложнений [2,5,6]. К сожалению, одним из лимитирующих моментов широкого использования баллонных дилататоров является их высокая стоимость.

Таким образом, для ликвидации стриктур межкишечных анастомозов и восстановления пассажа по толстой кишке, используются различные эндоскопические методики. Но даже с использованием самого дорогостоящего инструментария не всегда удается избежать осложнений и добиться успеха в лечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении эндоскопической хирургии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России за период с 2007 по 2013 гг. у 26 больных (12 женщин и 14 мужчин, в возрасте от 34 до 81 года) была выполнена эндоскопическая коррекция стриктур межкишечных анастомозов. По поводу рака толстой кишки были оперированы 23 больных, осложненного дивертикулеза – 2 и болезни Крона – 1.

По характеру и локализации анастомозов больные распределились следующим образом:

- колоректальный анастомоз – 24 больных;
- илеотрансверзоанастомоз – 1 больной;
- илеоилеоанастомоз – 1 больной.

Следует отметить, что колоректальные анастомозы находились в диапазоне от 7 до 18 см от ануса. В 4-х случаях анастомозы были сформированы ручным способом. В 22 наблюдениях – аппаратным. Кроме того, у 20 больных операции сопровождались наложением превентивной стомы: у 10 – илеостомы и у 10 – трансверзостомы.

Помимо эндоскопического исследования с биопсией из области стриктуры проводилось рентгенологическое исследование (проктография или ирригоскопия), УЗИ, КТ, определялся уровень опухолевых маркеров.

Данные комплексного предоперационного обследо-

вания позволили диагностировать полную облитерацию просвета анастомоза у 6 больных; диаметр стриктуры размерами от 0,2 до 0,5 см выявлен у 10 пациентов, а от 0,6 до 0,9 см – у 10 больных.

Клиническая картина нарушения кишечной проходимости проявлялась лишь у 6 из 26 пациентов, у которых не была сформирована стома.

Протяженность стриктуры, в основном, была не более 5 мм (18 больных), у 4 больных – 6-9 мм и в 4-х случаях протяженность стриктуры составляла 10 мм и более.

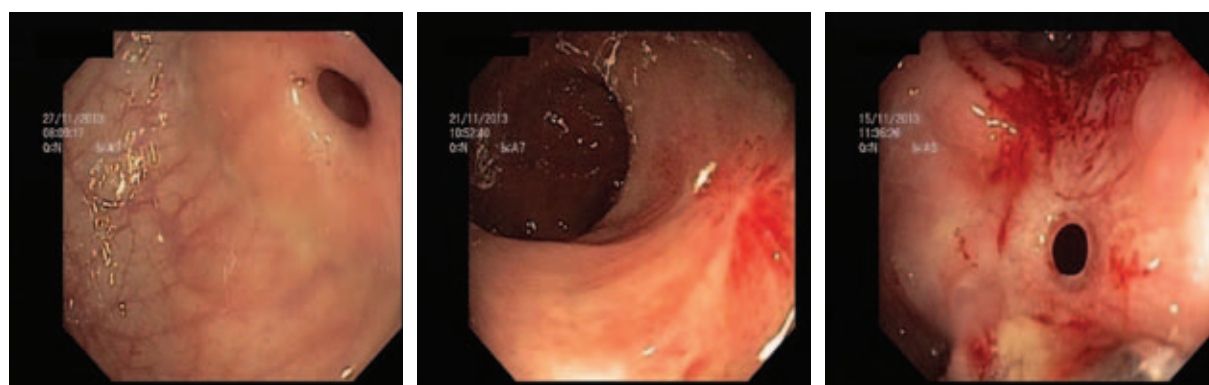
Целью нашего исследования явилось изучение возможности лечения стриктур межкишечных анастомозов с помощью рутинного эндоскопического оборудования, а именно:

- эндоскопов различного диаметра;
- эндоскопических шаровых электродов;
- металлических бужей.

Нами применялась комбинированная коррекция стриктур анастомозов:

- электродеструкция и аппаратное бужирование (15 больных);
- электродеструкция и механическое бужирование (7 больных);
- электродеструкция, аппаратное и механическое бужирование (4 больных).

Эндоскопическая коррекция стриктуры анастомоза начиналась с электродеструкции его центральной части. При полной облитерации просвета кишки шаровым электродом производилась электрокоагуляция рубцовой ткани в центральной зоне конвергенции мелких складок. Причем, если не удавалось контролировать процесс коагуляции колоноскопом, проведенным через стому, мы коагулировали область стриктуры до полного ее расчленения, так как даже в этом случае, через 1-2 дня, вследствие коагуляционного некроза, образывы-



1-1

1-2

1-3

Рисунок 1. Стриктуры межкишечных анастомозов:

1-1 Колоректальный анастомоз;

1-2 Илеотрансверзоанастомоз;

1-3 Илеоилеоанастомоз

вался раневой канал диаметром 0,2-0,3 см. Он подлежал дальнейшей циркулярной коагуляции с расширением просвета кишки в зоне анастомоза до 0,4-0,5 см. Аналогично выполнялось расширение анастомоза с имеющимся остаточным просветом. Далее, в зависимости от локализации зоны межкишечного анастомоза, выбирался способ бужирования.

Эндоскопическое (аппаратное) бужирование выполнялось последовательной сменой аппаратов с увеличением их диаметра от 6 мм до 18 мм: педиатрический гастроскоп (6 мм) – диагностический гастроскоп (8 мм) – педиатрический колоноскоп (11 мм) – диагностический колоноскоп (13 мм) – операционный колоноскоп (15 мм) – операционный сигмоскоп (18 мм).

При низких колоректальных анастомозах использовалось, преимущественно, механическое бужирование металлическими бужами под контролем колоноскопа, проведенного либо параллельно с ними, либо через стому. Эндоскопический контроль был необходим для безопасного бужирования, особенно, при проведении первого бужа, так как анастомоз часто располагался в зоне деформации или изгиба кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При электродеструкции стриктуры с аппаратным бужированием для достижения необходимой ширины просвета кишки в зоне анастомоза в 6 случаях достаточно было одного этапа лечения, а в 9 других случаях понадобилось от 2 до 5 этапов вмешательства.

При комбинации электрокоагуляции и механического бужирования в 5 случаях коррекция стрик-

туры была достигнута за один этап бужирования, в 2-х – в несколько этапов – 5 и 7, соответственно. В одном случае, при комбинации эндоскопического пособия и механического бужирования произошла перфорация стенки кишки в зоне сигморектального анастомоза (на 9 см от анального канала), которая потребовала оперативного вмешательства в объеме ушивания перфоративного отверстия.

Наряду с электродеструкцией стриктуры в 4 наблюдениях для достижения лечебного эффекта проводилось как аппаратное, так и механическое ее бужирование. Во всех случаях манипуляция проводилась многоэтапно.

Непосредственный результат лечения считали отличным у 6 пациентов, когда ширина просвета анастомоза превышала 20 мм. Хороший результат отмечен у 11 пациентов – при диаметре анастомоза 15-20 мм, у 9 пациентов зарегистрирован удовлетворительный результат лечения – ширина просвета составила 10-14 мм. У 17 из 20 больных со стомами после проведения бужирования произведено закрытие стомы с восстановлением пассажа по толстой кишке. В 2 наблюдениях после закрытия стомы была выявлена повторная стриктура анастомоза с последующим успешным рассечением. Одному пациенту стому не закрывали по медицинским показаниям.

Контрольные эндоскопические исследования в первые 1-3 месяца после бужирования были выполнены 24 больным, из них у 21 ширина просвета кишки в зоне анастомоза составляла 15-25 мм. При дальнейших контрольных исследованиях у 19 из 21 пациента с диаметром просвета анастомоза 15-25 мм в сроки от 6 месяцев до 3 лет ширина анастомоза оставалась неизменной. Двум пациентам контроль не проводился из-за малого срока после произведенной электродеструкции.

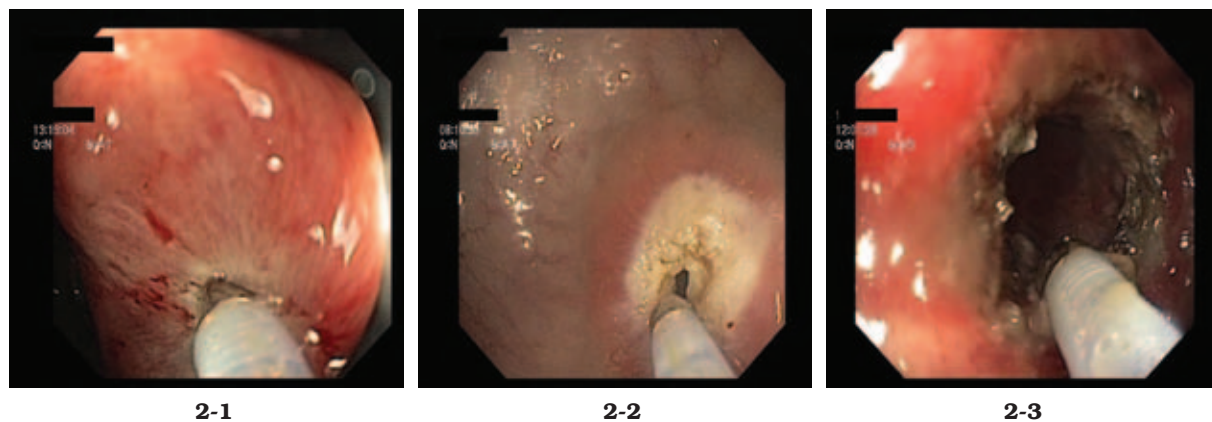
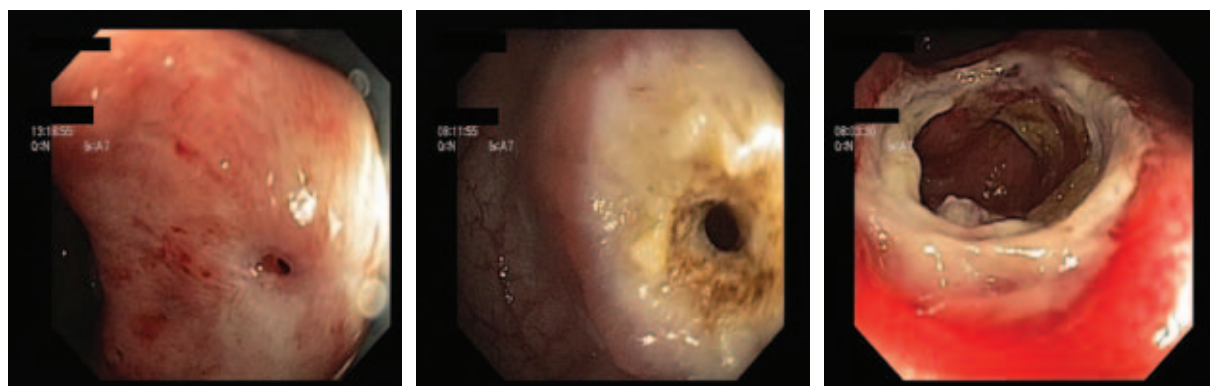


Рисунок 2. Электродеструкция стриктур анастомозов шаровым электродом:
2-1 Полная облитерация анастомоза, коагуляция в зоне конвергенции складок;
2-2 Электрокоагуляция стриктуры при остаточном просвете 0,2 см;
2-3 Второй этап рассечения стриктуры и расширения просвета кишки до 0,7 см

У 3-х из 9 пациентов с удовлетворительным результатом лечения, осмотренных через месяц после бужирования, выявлен рестеноз анастомоза с шириной просвета не более 3-4 мм. Двоим больным произведены сеансы повторного аппаратного и механического бужирования с расширением просвета анастомоза до 16-17 мм. Одного из них это привело к излечению, у другого после очередного бужирования вновь выявлен рестеноз, и выполнена резекция толстой кишки с зоной анастомоза. Третьему пациенту с выраженным сужением просвета кишки в зоне сигморектального анастомоза с существующей трансверзостомой проведение повторного бужирования сочли нецелесообразным из-за выявленного канцероматоза. Пациенту, который не явился на контрольный осмотр, через 6 месяцев после успешного бужирования стриктуры и ликвидации трансверзостомы, по месту жительства была выполнена экстрен-

ная операция по поводу кишечной непроходимости с повторным формированием колостомы. При госпитализации в ГНЦ колопроктологии выявлен рецидив опухоли в области анастомоза, по поводу чего была произведена резекция левых отделов толстой кишки с формированием трансверзоректального анастомоза.

У другого, наблюдавшегося нерегулярно пациента, при первом осмотре через 1 год после ликвидации стриктуры, выявлено сужение просвета кишки до 3 мм. Проводилось повторное эндоскопическое и механическое бужирование с удовлетворительным результатом. При контрольном обследовании через 2 месяца развился рестеноз анастомоза до 5 мм в диаметре. В связи с неэффективностью бужирования выполнено оперативное вмешательство в объеме резекция сигморектального анастомоза с формированием нового колоректального анастомоза.



3-1

3-2

3-3

Рисунок 3. Этапы рассечения стриктур анастомозов:

3-1 Стриктура колоректального анастомоза с остаточным просветом менее 0,3 см;

3-2 Первый этап электрокоагуляции рубцовой ткани в зоне анастомоза;

3-3 Второй этап циркулярной коагуляции с расширением просвета кишки в зоне анастомоза до 1,3 см



4-1

4-2

4-3

Рисунок 4. Вид стриктур после рассечения:

4-1 Рассеченная стриктура сигмосигмоидного анастомоза;

4-2 Рассеченная стриктура сигморектального анастомоза конец в бок;

4-3 Рассеченная стриктура сигморектального анастомоза конец в конец

Таким образом, из 26 пациентов, которым проводилась эндоскопическая коррекция по поводу стриктур межкишечных анастомозов, у 20 пациентов результаты расценены как удовлетворительные после первого курса бужирования и у одного – после второго курса лечения. У 5 пациентов результаты эндоскопического лечения рубцовых стриктур межкишечных анастомозов признаны неудовлетворительными.

Следует отметить, что у всех 5 пациентов с неудовлетворительными результатами эндоскопического лечения протяженность рубцовых стриктур составляла от 12 до 20 мм. У пациентов с удовлетворительными результатами лечения протяженность стриктур составляла: в 1 случае – 9 мм, в четырех – 5-6 мм и в шестнадцати – 2-4 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небольшой материал не позволяет дать статистически достоверных результатов, но проследить некоторые тенденции возможно. На основании проведенного исследования мы пришли к заключению, что эндоскопическое лечение является эффективным методом борьбы со стриктурами межкишечных анастомозов, а применение сразу нескольких эндоскопических методик позволяет получить стойкий, положительный результат. Эндоскопическое бужирование может являться альтернативой хирургического лечения стриктур межкишечных анастомозов, однако успех эндоскопического лечения рубцовых сужений анастомозов зависит от их протяженности. Так, например, при стриктурах более 12 мм результаты эндоскопических рассечений не удовлетворительны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьев В.Ю., Хасанова Д.Ш. Эндоскопическая лазерная коррекция стриктур анастомозов. Эндоскопическая хирургия. – 1999. – № 6. – с. 35.
2. Araujo S. E., Costa A. F., Seid V. E. Efficacy and Safety of Endoscopic Balloon Dilatation of Benign Anastomotic Strictures After Oncologic Anterior Rectal Resection –

Report On 24 Cases. *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2008. – April; 67 (4,5):AB325.

3. Brandimarte G., Tursi A., Gasbarrini G. Endoscopic treatment of benign anastomotic colorectal stenosis with electrocautery. *Endoscopy*. – 2000. – Jun;32 (6): 461-3.

4. Cady J. Strictures after stapled anastomosis in colo-rectal surgery. *European congress on stapling in surgery*. – 1991. – 127-131.

5. De Salvo L., Gianiorio F.E., Borgonovo G. et al. A new technique for endoscopic crossing lower digestive tract stenoses. *Endoscopy*. – 1996. 8: 60.

6. Garcea G., Sutton C.D., Lloyd T.D. et al. Management of benign rectal strictures: a review of present therapeutic procedures. *Dis. Colon Rectum*. – 2003. – Nov; 46 (11): 1451-1460.

7. Schmidt H., Pescatore P., Manegold B.C. Endoscopic laser therapy in rectal diseases. *Endoscopy*. – 1996. – 8: 61.

8. Suchan K.L., Muldner A., Manegold B.C. Endoscopic treatment of postoperative colorectal anastomotic strictures. *Surgical Endoscopy*. – 2003. – 17. (7):1110-1113.

9. Tamim W.Z., Ghellai A., Counihan T.C. et al. Experience with endoluminal colonic wall stents for the management of large bowel obstruction for benign and malignant disease. *Arch. Surg*. – 2000. – 135:434-8.

10. Truong S., Willis S., Schumpelick V. Endoscopic therapy of benign anastomotic strictures of the colorectum by electroincision and balloon dilatation. *Endoscopy*. – 1997. – 9: 845-849.

11. Tuson J.R., Everett W.G. A retrospective study of colostomies, leaks and strictures after colorectal anastomosis. *Int. J. Colorectal Dis*. – 1990. – 5:44-8.

12. Virgilio C., Cosentino S., Favara C. et al. Endoscopic treatment of postoperative colonic strictures using an achalasia dilator: short-term and long-term results. *Endoscopy*. – 1995. – 27: 219-22.

13. Wallstein C., Gross E. Compression anastomosis (AKA-2) in colorectal Surgery: Results in 442 consecutive Patients. *Br. J. Surg*. – 1999. – 87 (8): 1071-1075.

14. Guan Y-S., Long Sun, Xiao Li et al. Successful management of a benign anastomotic colonic stricture with self-expanding metallic stents: A case report. *World J. Gastroenterol*. – 2004. – 10 (23):3534-3536.

КАПСУЛЬНАЯ КОЛОНОСКОПИЯ. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Домарев Л.В., Русских А.Е., Шитиков Е.А.

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 50» ДЗ, г.Москва
(главный врач – к.м.н. О.В. Гриднев)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка информативности и достоверности исследования толстой кишки при помощи эндоскопической видеокапсулы PillCam COLON2, оценка качества подготовки толстой кишки к видеокапсульной колоноскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 18 больных. Были определены основные группы показаний к проведению капсульной колоноскопии. Подготовка больных осуществлялась по стандартной методике с использованием препарата «Фортранс®». Для объективизации данных и анализа полученных результатов использовались оценочные критерии качества проведенного исследования: полнота обследования толстой кишки и информативность исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Комфортность подготовки к исследованию большинством пациентов оценена, как хорошая. Информативность и достоверность метода при адекватной подготовке оценена как высокая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Метод капсульной колоноскопии обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Подготовка к исследованию требует особого внимания и должна проводиться с применением рекомендованных современных лекарственных препаратов, обеспечивающих высокое качество очистки кишечника. Видеокапсульное исследование может являться приемлемой альтернативой колоноскопии у ряда пациентов.

[Ключевые слова: видеокапсульная колоноскопия, подготовка к исследованию, полнота обследования, информативность исследования]

CAPSULE COLONOSCOPY: INITIAL EXPERIENCE

Domarev L.V., Russkikh A.E., Shitikov E.A.

Moscow State Clinical Hospital No. 50, Moscow, Russia

AIM OF STUDY. To assess the informational value and validity of colon examination carried out with the help of the PillCam COLON2 endoscopic videocapsule and the quality of colon preparation for videocapsule colonoscopy.

MATERIALS AND METHODS. 18 patients were included into the study. The main groups of indications for videocapsule colonoscopy were determined. The patients were prepared according to the standard method with Fortrans®. For data objectification and for the analysis of findings we used two criteria to assess the quality of the performed examination: completeness of colon examination and its informational value.

RESULTS. Most patients rated the comfort of preparation for the examination as high. The informational value and validity of our method of colon examination used with appropriate patient preparation were high.

CONCLUSION. The method of capsule colonoscopy has high values of sensitivity and specificity. Patient preparation for the examination requires special attention and should be performed using modern recommended medications which ensure high quality intestinal cleansing. Videocapsule examination may be an acceptable alternative to colonoscopy in certain patients.

[Key words: videocapsule colonoscopy, patient preparation for the examination, completeness of colon examination, informational value]

**Адрес для переписки: Домарев Леонид Вячеславович, ГБУЗ «ГКБ № 50»,
ул. Вучетича, д. 21, Москва, 127206, e-mail: leondom@inbox.ru.**

В последние годы отмечается неизменная тенденция к росту количества онкологических заболеваний. Особую настороженность вызывает рост опухолевых поражений толстой кишки, которые занимают 2-е место в структуре опухолевых заболеваний пищеварительного тракта в мире. Своевременная диагностика заболеваний толстой кишки является актуальной проблемой и требует применения различных методик, позволяющих произвести детальный осмотр слизистой толстой кишки и обнаружить заболевание на ранней стадии. «Золотым» стандартом в диагностике заболеваний толстой кишки является эндоскопическое исследование толстой кишки – колоноскопия.

Однако, у ряда пациентов, выполнение ее без общего обезболивания не представляется возможным в связи с низким болевым порогом и выраженной сопутствующей патологией. Это обусловлено тем, что колоноскопия, выполняемая по стандартной методике без общего обезболивания, связана с определенным физическим и психологическим дискомфортом, что является основополагающим фактором, заставляющим отказаться от необходимого обследования значительное количество потенциальных пациентов. Общее обезболивание связано с риском осложнений при проведении анестезии и возможного повреждения кишки вследствие отсутствия контакта с пациентом (спаеч-

ный процесс, аномалии развития, дивертикулез). Альтернативным методом эндоскопического обследования толстой кишки является капсульная колоноскопия.

В 1988 году Gavriel J. Iddan и Paul Swain С. была начата разработка беспроводной эндовидеосистемы и принципов дистанционной передачи видеоизображения при эндоскопическом исследовании. В октябре 1999 г. Paul Swain С. впервые провел испытание эндоскопической видеокапсулы на себе *in vivo* [9,12]. В 2000 г. Iddan G. и соавт. в журнале «Nature» опубликовали статью, посвященную принципиально новой методике исследования пищеварительного тракта – «беспроводной» капсульной эндоскопии, в ней описывались технические принципы и возможности капсульной эндоскопии для визуализации «глубоких» отделов пищеварительного тракта [9]. В том же 2000 г. журнал «Gastrointestinal Endoscopy» опубликовал статью «Wireless endoscopy», написанную Gong F. и соавт. и отражающую медицинские аспекты этой разработки [7]. В мае 2000 г. во время работы Американской недели гастроинтестинальных заболеваний (DDW) доктор Paul Swain С., продемонстрировал результаты экспериментов на животных, проведенных с помощью разработанной им рабочей модели, а уже в 2001 г. были проведены первые клинические испытания видеокапсульной эндоскопии у пациентов. Первые виды эндокапсул предназначались для обследования тонкой кишки, а впоследствии были разработаны пищеводная и толстокишечная видеокапсулы.

Необходимость наличия в арсенале современной медицины неинвазивного и комфортного метода обследования толстой кишки, ввиду социальной значимости заболеваний данного отдела пищеварительного тракта (2-е место среди онкологических заболеваний пищеварительного тракта, по данным ВОЗ), привело к созданию эндоскопической колонокапсулы.

Процедура видеокапсульной колоноскопии заключается в получении изображения на всем протяжении толстой кишки одноразовой эндоскопической видеокапсулой, и дальнейшей его интерпретации. Видеокапсула после проглатывания пациентом проходит через весь пищеварительный тракт, а затем выводится из организма естественным образом [2]. Разработанная компанией Given Imaging эндоскопическая видеокапсула PillColon (PillColon2) для обследования толстой кишки представляет собой две миниатюрных видеокамеры, заключенных в единую полимерную оболочку, размерами 11×31 мм. Транзит видеокапсулы через верхние отделы пищеварительного тракта (желудок, тощая кишка) происходит в «спящем» режи-

ме и затем активируется после попадания в терминальные отделы подвздошной кишки. В процессе исследования толстой кишки производится видеосъемка в виде захвата отдельных кадров – «фреймов» изображений двумя видеокамерами с частотой два кадра в секунду. Встроенные светодиоды осуществляют синхронизированное освещение исследуемой области. Полученное изображение передается на записывающее устройство Data Recorder. После завершения исследования происходит программная обработка полученных сигналов от видеокапсулы и формирование видеоряда. Анализ результатов исследования проводит квалифицированный специалист. Время полного обследования толстой кишки эндовидеокапсулой занимает 8-12 часов. Особенностью проведения капсульной эндоскопии является невозможность осуществления инсuffляции в просвет пищеварительного тракта и возможности аспирации содержимого, которое в значительной степени ухудшает качество изображения, а, следовательно, и информативность исследования [1,5]. Исходя из вышесказанного, качеству подготовки к исследованию уделяется особое внимание, и предъявляются более высокие требования, чем при проведении традиционных эндоскопических исследований [1,10]. Основными задачами при подготовке к видеокапсульному исследованию являются тщательная очистка толстой кишки от содержимого и наполнение ее просвета прозрачной жидкой средой, что является приемлемой альтернативой инсuffляции воздухом, а также естественным образом, мягко стимулирует моторику [4]. При соблюдении необходимых правил подготовки к видеокапсульной колоноскопии, удается произвести детальный неинвазивный осмотр толстой кишки на всем протяжении и выявить минимальные изменения ее слизистой [1,6,11]. Проведение видеокапсульной колоноскопии практически избавляет больного от дискомфорта в процессе исследования и не требует седации [1,10,11]. Капсульная колоноскопия, по мнению ряда авторов Америки и Западной Европы, является ведущим неинвазивным методом диагностики патологических изменений толстой кишки, обладающим достаточной информативностью [3,6,11]. По данным некоторых зарубежных источников, капсульная колоноскопия может быть использована в программе скрининга колоректального рака [8,13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе эндоскопического отделения ГКБ № 50 при помощи системы видеокапсульной диагностики

GIVEN IMAGING (Israel) было проведено 18 исследований толстой кишки: 11 мужчин и 7 женщин. Нами были определены основные группы показаний к проведению видеокапсульной колоноскопии. В I группу вошли пациенты с подозрением на колоректальный рак – 6 (33,3%) больных; II группа пациентов была сформирована по причине невозможности выполнения традиционной колоноскопии из-за низкого болевого порога у больных из группы риска развития колоректального рака (отягощенный наследственный анамнез, наличие полипов при ранее выполненном стандартном эндоскопическом исследовании) – 4 (22,2%) пациента; III группу образовали пациенты с необходимостью проведения дифференциальной диагностики между болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом – 4 (22,2%) больных; IV группа пациентов – контроль эффективности терапии болезни Крона составила 3 (16,67%) человека; V группа пациентов – без предъявляемых жалоб, которым с целью обследования (классический скрининг) необходимо проведение колоноскопии – 1 (5,56%) больной (Рис. 1).

Возрастная группа включала в себя пациентов от 28 до 69 лет, средний возраст пациента составил 49 лет.

Учитывая описанные ранее особенности проведения видеокапсульного эндоскопического исследования, подготовке к нему уделялось особое внимание. Для адекватной подготовки больных к видеокапсульной колоноскопии, использовалась определенная схема. Больные подробно инструктировались и могли готовиться в домашних условиях или в условиях дневного стационара. Применяемая нами стандартная методика включала в себя следующие условия: соблюдение бесшлаковой диеты и ограничение пищи, вызывающей повышенное

газообразование, в течение 3-5 дней до исследования, и полный отказ от приема пищи за 12 часов до исследования (пациенту разрешалось пить негазированную воду); с целью уменьшения газообразования в кишечнике больным назначался прием препарата симетикон по 80 мг 3 раза в день – за два дня до исследования. Максимально полная качественная очистка толстой кишки от содержимого обеспечивалась приемом слабительного препарата с осмотическими свойствами. Для лаважа кишечника при подготовке к видеокапсульному исследованию нами использовался препарат на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярным весом 4000 – макрогол («Фортранс®»). Препарат применяется в разведении 1 пакет (64 г) на 1 литр воды в количестве 3-х литров. Два литра (2 пакета) препарата необходимо было выпить накануне исследования, а один – утром в день исследования за 3-4 часа до его начала.

Вторым этапом в обеспечении качественной визуализации при видеокапсульной колоноскопии является своевременная стимуляция перистальтики различных отделов желудочно-кишечного тракта и наводнение толстой кишки. Стимуляция верхних отделов желудочно-кишечного тракта достигается приемом препарата домперидон (лингвальная форма) в дозе 10 мг за 30 мин. до исследования.

Через 1 час от начала исследования осуществлялся контроль локализации видеокапсулы в просвете пищеварительного тракта в on-line режиме. При локализации видеокапсулы в просвете желудка предлагалось однократное применение домперидона в дозировке 20 мг сублингвально. После попадания эндовидеокапсулы в тонкую кишку осуществлялось добавочное введение осмотического слабительного средства – 1 литра раствора ПЭГ

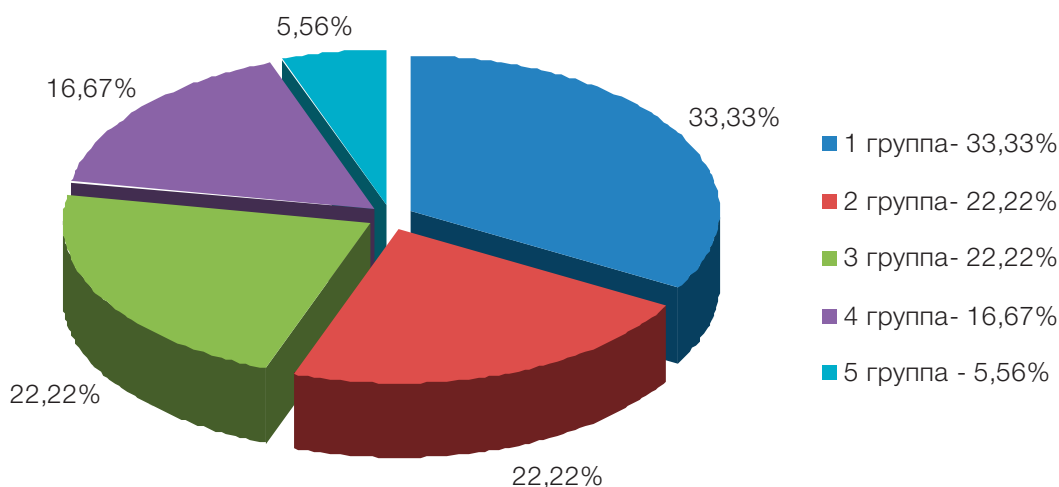


Рисунок 1. Распределение больных по группам показаний к видеокапсульной колоноскопии

(«Фортранс®») в дозировке 1 пакет /1 литр воды. Через 3 часа после приема первой порции препарата осуществлялось повторное его введение по описанной выше методике. На финальном этапе исследования допускалось однократное применение ректальной свечи «Бисакодил» в дозировке 10 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Использование вышеописанной методики при подготовке к исследованию обеспечивает высокий уровень визуализации слизистой толстой кишки на всем ее протяжении и значительно уменьшает время пребывания видеокапсулы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, таким образом, позволяет добиться ощутимых улучшений в качестве получаемого изображения и повышение информативности данного исследования. Комфортность подготовки к исследованию 15 (83,3%) пациентами оценена, как хорошая, 3 (16,7%) пациентами – удовлетворительная. Переносимость исследования всеми пациентами оценена как хорошая.

Для объективизации данных и анализа полученных результатов использовались оценочные критерии качества проведенного исследования.

Полнота обследования толстой кишки – фактор, при котором оценивались следующие параметры: наличие и характер содержимого в просвете толстой кишки (препятствует или не препятствует осмотру); равномерная визуализация всех стенок толстой кишки при продвижении видеокапсулы; прохождение видеокапсулой определенных анатомических ориентиров (достижение видеокапсулой терминальных отделов прямой кишки или выход ее из пациента). При соблюдении всех критериев

исследование оценивалось как полное, при отсутствии одного из критериев – неполное.

Вторым оценочным критерием исследования являлась информативность. Данный показатель оценивался путем анализа выявленных патологических изменений и возможности установки диагноза на их основании. При оценке полученных данных выделены следующие группы проведенных исследований: Полное информативное исследование – исследование, при котором процент достоверной визуализации слизистой всех стенок кишки был 90% и более. Результат анализа выявленных изменений позволил установить или подтвердить диагноз, полученный другими методами исследования (ранее выполненное стандартное эндоскопическое исследование – колоноскопия). Полное малоинформативное исследование – исследование, при котором процент достоверной визуализации был таким же, однако выявленные изменения не соответствовали данным, полученным другими методами обследования, которые были более информативны. Неполное информативное исследование – исследование, при котором по ряду причин не удалось достоверно осмотреть слизистую толстой кишки на всем ее протяжении, однако изменения, выявленные на осмотренных участках, позволили установить или подтвердить ранее установленный диагноз.

Неполное малоинформативное исследование – исследование, при котором достоверно произвести осмотр слизистой толстой кишки на всем протяжении не удалось, и полученные на осмотренных участках данные не выявляли изменения, зарегистрированные другими методами обследования [1]. Среднее время транзита видеокапсулы по толстой кишке составило 2 часа 21 минуту (от 33 минут до 13 часов 54 минут), среднее время исследова-

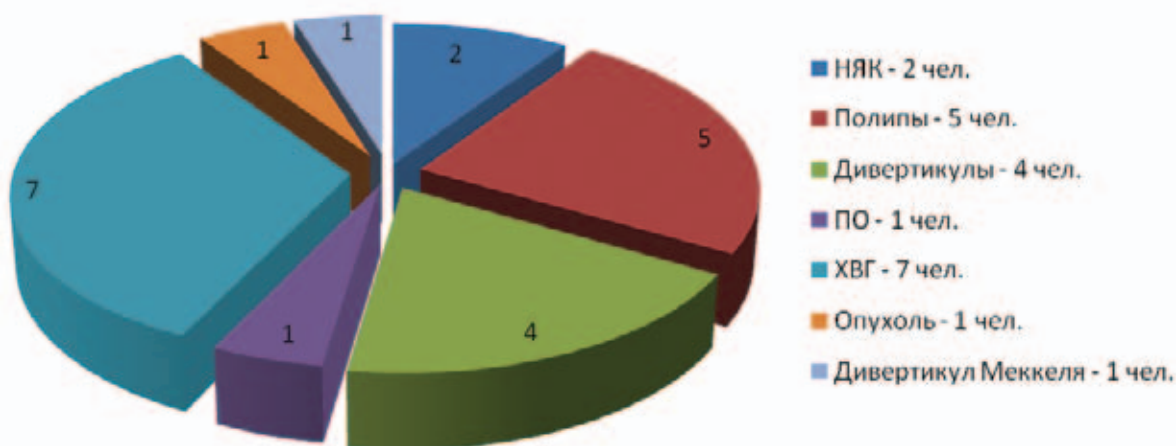


Рисунок 2. Нозологические формы, выявленные при видеокапсульной колоноскопии

ния – 8 ч. 34 мин. Полным исследование было у 15 пациентов (полное информативное исследование) – у 13 из них капсула покинула пищеварительный тракт, у 2 – достигла прямой кишки. У 3-х пациентов достоверно осмотрены правые отделы толстой кишки (2 – неполное информативное исследование, 1 – неполное малоинформативное исследование), что было связано с гипомоторной функцией верхних отделов пищеварительного тракта и толстой кишки.

В ходе исследования были выявлены следующие нозологические формы: у двоих пациентов были определены эндоскопические признаки неспецифического язвенного колита; опухоль сигмовидной кишки была диагностирована у одного больного; у 5 пациентов визуализировались полипы различных отделов толстой кишки; дивертикулез толстой кишки определен у четверых; у одного больного был диагностирован дивертикул подвздошной кишки (дивертикул Меккеля); так же у одного больного выявлено подозрение на подслизистое образование восходящей ободочной кишки (ПО); диагноз хронического внутреннего геморроя (ХВГ) был установлен семерым пациентам (Рис. 2).

10-ти обследуемым, по результатам капсульной колоноскопии, выполнено стандартное эндоскопическое исследование – колоноскопия. У 9-ти пациентов изменения, выявленные эндовидеокапсулой, подтверждены колоноскопией, у 7-х проведена морфологическая верификация диагноза, у 1 пациента диагноз при колоноскопии не подтвержден (подслизистое новообразование).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашему мнению, метод капсульной колоноскопии обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Подготовка к видеокapsульному исследованию требует особого внимания и должна проводиться с применением рекомендованных современных лекарственных препаратов, обеспечивающих высокое качество очистки кишечника. Информативность метода при адекватной подготовке оценена как высокая, в связи с чем, видеокapsульное исследование может являться приемлемой альтернативой колоноскопии у группы пациентов, которым стандартное исследование провести не представляется возможным. Выявление патологических изменений, требующих морфологической оценки после проведения видеокapsульного исследования, может послужить дополнительной мотивацией для пациентов, которым необходимо стандартное эндоскопическое исследование толстой кишки. Благодаря

всему вышеперечисленному, мы расширяем круг больных, которым может быть проведено полноценное обследование, исключаяющее физический и психологический дискомфорт, что способствует своевременному выявлению и лечению заболеваний толстой кишки на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Домарев Л.В., Старков Ю.Г. Подготовка к видеокapsульным исследованиям пищеварительного тракта. Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 1. – с. 4-8.
2. де-Франкис Р., Льюис Б.С., Мишкин Д.С. Капсульная эндоскопия понятным языком. Под ред. Е.Д.Федорова, Е.В. Ивановой. М.: Практическая медицина. – 2012.
3. Abbadessa B., Leitman I.M. Is there a role for colon capsule endoscopy in acute disease? Open Journal of Gastroenterology. – 2012. – 2:163-167.
4. Alarcón-Fernández O., Ramos L., Adrián-de-Ganzo Z. et al. Effects of colon capsule endoscopy on medical decision making in patients with incomplete colonoscopies. Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – 11 (5): 534-40.
5. Dai N., Gubler C., Hengstler P., et al. Improved capsule Endoscopy after bowel preparation. Gastrointestinal Endoscopy. – 2005. – Vol. 61. – 1:28-31.
6. Deviere J.M., Munoz-Navas M.A., Fernandez-Urien I. et al. PillCam colon capsule endoscopy compared to colonoscopy in detection of colon polyps and cancers [abstract]. Gastroenterology. – 2008. 134: AB 282.
7. Ginsberg G.G. et al. Wireless capsule endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy. – 2002. – 56:621-624.
8. Health plan of Nevada, Sierra health and life United Healthcare company. Wireless capsule endoscopy. Protocol: GAS017, Effective Date: April 8. – 2013.
9. Iddan G., Meron G., Glukhovskiy A. et al. Wireless capsule endoscopy. Nature. – 2000. – 405:417.
10. Sieg A. Capsule endoscopy compared with conventional colonoscopy for detection of colorectal neoplasms. World J. Gastrointest. Endoscopy. – 2011. – 3 (5): 81-85.
11. Spada C., Neuhaus H., Dumonceau J.M. et al. //DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291717> / Endoscopy. (Published online: 2012).
12. Swain P. The role of enteroscopy in clinical practice. Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. – 1999. – 9:135-144.
13. Wun-Chung Teoh, Shehan Abey, Jenny McDonald. Pill Cam colon capsule endoscopy: the patient's perspective. Gastrointestinal endoscopy. – Vol. 70. – Issue 1. – p. 194-195.

ПРОПУЩЕННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Завьялов Д.В., Кашин С.В.

ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», г. Ярославль
(директор – к.м.н. И.И. Груздева)

Колоноскопия не всегда обеспечивает получение идеального результата. Вопрос о том, насколько точно выполненная колоноскопия отображает реальное состояние толстой кишки, остается открытым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Оценивались результаты повторного эндоскопического осмотра прямой и ободочной кишки, выполненного пациентом перед проведением ЭРС по поводу колоректальных неоплазий у 387 пациентов.*

РЕЗУЛЬТАТЫ. *У 47 (12,1%) пациентов были диагностированы ранее не выявленные колоректальные полипы. Общее количество ранее недиагностированных полипов составило 81. Размеры 33 (40,7%) из общего числа пропущенных при первичной диагностической колоноскопии полипов были <5 мм, 39 (48,1%) – от 6 до 10 мм и 9 (11,2%) – ≥10 мм. Аденоматозные полипы были пропущены в 9,3% случаев, в одном случае (0,26%) – рак.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. *Колоноскопия – сложный диагностический метод, и на ее результаты оказывают влияние многие факторы (качество подготовки, использованное оборудование, дополнительные методики контрастирования слизистой оболочки, квалификация врача и др.) и в настоящее время считать ее абсолютно надежным способом индикации новообразований ободочной и прямой кишки нельзя.*

[Ключевые слова: колоноскопия, пропущенные полипы толстой кишки, колоректальные неоплазии]

UNDETECTED COLORECTAL LESIONS

Zavyalov D., Kashin S.

Yaroslavl regional oncological hospital

AIMS. to determine the number of missed colorectal neoplasia and to evaluate the factors that led to it.

PATIENTS AND METHODS. *We prospectively enrolled 387 patients with colorectal adenoma who underwent EMR. Tandem initial colonoscopy and colonoscopy with EMR was carried out within 3 months.*

RESULTS. *In 47 patients (12%) previously not identified colorectal polyps were diagnosed. The total number of previously undiagnosed polyps was 81: 37 polyps (45,7%) had a flat type of growth, 44 (54,3%) – polypoid. From all primary unrecognized primary polyps 33 (40,7%) had a size less than 5 mm, 39 (48,1%) – from 6 to 10 mm and 9 (of 11,2%) – 1.0 cm and more. 53 polyps in 35 patients were adenomas (65,4%). It was 9,3% of the total number of patients. Only one case (0,26% of the total number of patients) of the colon cancer was diagnosed.*

CONCLUSION. *Colonoscopy is a complex diagnostic method and its results are affected by many factors (quality of bowel cleansing, technique and equipment, applying additional methods of contrasting mucosal, qualification of the doctor, etc.). This should be taken into consideration when evaluating the results of the colonoscopy.*

[Keywords: Colonoscopy, Colorectal neoplasia, adenoma, miss colon polyps]

**Адрес для переписки: Завьялов Дмитрий Вячеславович, ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница»,
проспект Октября, д. 67, Ярославль, 150049, тел. (4852) 91-40-20, e-mail: zavialoff@mail.ru**

Колоноскопия считается «золотым стандартом» диагностики неоплазий ободочной и прямой кишки [5], поэтому к диагностической точности метода обоснованно предъявляются высокие требования. Тем не менее, даже в самых опытных руках колоноскопия не всегда обеспечивает получение идеального результата. Вопрос о том, насколько точно выполненная колоноскопия отображает реальное состояние толстой кишки, остается открытым. В зарубежных медицинских изданиях регулярно публикуются работы, посвященные оценке уровня пропущенных и нераспознанных при колоноскопии патологических изменений. Ретроспективный анализ подобных работ показал, что данные о частоте пропущенных при колоноскопии патологических образований очень вариабельны. Так, Waye J.D. с соавт. в своей работе, опубликованной в 1982 году, показал, что при проведении колоно-

скопии частота пропущенных аденом, размерами ≥10 мм, достигает 10% [8]. По данным Rex D. с соавт. (1997), этот показатель зависит от размера полипов и составляет: для аденом ≤5 мм – 27%, для аденом 6–9 мм – 13%, для аденом ≥10 мм – 6% [6]. При мета-анализе результатов шести исследований, выполненных в двухтысячных годах и основанных на обследовании 465 пациентов [2], установлено, что объединенный уровень пропущенных полипов любого размера составил от 19 до 26% (в среднем, 22%), в т.ч.: для аденом ≥ 10 мм – от 0,3 до 7,3% (в среднем 2,1%), для аденом 5–10 мм – от 8,0 до 18% (в среднем, 13%) и для аденом <5 мм от 27 до 35% (в среднем, 26%). В трех исследованиях сообщались данные о нераспознанных полипах, уровень которых составлял для образований ≥10 мм – до 26%, для образований <10 мм – до 36,9% [7]. Leufkens A. с соавт. (2012 г.), используя

методику ретроградного осмотра («третий глаз»), установил, что количество пропущенных неаденоматозных полипов и аденом составляет 25% и 26%, соответственно, при этом в левом фланге ободочной кишки аденомы были пропущены чаще, чем в правом [4].

Следует отметить, что большинство проведенных исследований на эту тему было сделано с использованием методики «back-to-back» – колоноскопии. Суть ее состоит в том, что после завершения первой диагностической колоноскопии пациентам в этот же день выполнялось повторное исследование другим врачом. Обычно вторую колоноскопию осуществляли высококвалифицированные эндоскописты, но и это не исключало вероятность того, что и они могли пропускать патологические образования.

Ferrández A. с соавт. (2010 г.) опубликовал результаты большого исследования, основанного на результатах 16 866 колоноскопий, выполненных в течение 5 лет [3]. Объектом оценки являлись патологические образования, выявленные любым способом (ирригоскопия, хирургическое вмешательство, повторная колоноскопия и т. д.), предпринятым после исходной колоноскопии, в ходе которой не было выявлено неопластических изменений толстой кишки. При этом интервал времени после первичной колоноскопии был ограниченным: для аденом он составил 2 года, для колоректального рака (КРР) – 3 года. При использовании такого подхода авторы установили, что после проведения колоноскопии, при которой не было выявлено патологических изменений толстой кишки, в дальнейшем были диагностированы: колоректальные аденомы – в 13,5%, КРР – в 6,7% случаев. При этом 20% от числа «новых» аденом были выявлены в прямой кишке, 40,7% – в левом и 39,3% – в правом фланге ободочной кишки, 44,4% случаев ранее не диагностированного КРР выявлено в прямой кишке, 33% – в левом и 22% – в правом фланге ободочной кишки. Авторы объясняют высокий уровень пропущенного рака прямой кишки невнимательным, «поверхностным осмотром», а так же возрастом пациентов (большинство из них старше 70 лет). Основными причинами допущенных при первичной колоноскопии диагностических ошибок авторы считают плохую подготовку кишечника к исследованию, «беглый осмотр» при быстром выведении эндоскопа из слепой кишки, наличие других полипов, отвлекающих внимание врача, а так же выполнение исследования врачом-эндоскопистом без достаточного опыта.

Качество современной колоноскопии, являющейся сложным методом диагностики, зависит от множества факторов. Одним из них является время,

затраченное после достижения слепой кишки на осмотр при выведении эндоскопа из толстой кишки. Согласно современным представлениям, этап выведения колоноскопа из купола слепой кишки до ануса, исключая время, затраченное на выполнение хромокопии, биопсии, полипэктомии и иных технических действий, должен составлять не менее 6-8 минут. Длительность этого этапа рассматривается как один из критериев качества проведенной колоноскопии, напрямую ассоциированный с гарантированным «непропущением» аденом и КРР [5]. Другим важным фактором, обеспечивающим качество современной колоноскопии, является техническая оснащенность врача-эндоскописта. В последние годы технические усовершенствования приводят к улучшению качества получаемых эндоскопических изображений, а цифровые технологии позволяют значительно повысить «полноту» выявления неоплазий и, соответственно, снизить количество пропущенных новообразований. Контрастирование поверхности слизистой оболочки толстой кишки (хромокопия, узкоспектральная и аутофлюоресцентная эндоскопия и др.) позволяет повысить диагностическую ценность колоноскопии и объективизировать выявление колоректальных аденом [1].

Данные зарубежной литературы (отечественные публикации отсутствуют) свидетельствуют об актуальности проблемы пропущенных при проведении колоноскопии патологических образований и стимулируют к поиску путей ее решения.

Целью проведенного нами исследования стало изучение влияния условий, рассматриваемых в качестве способствующих «идеальному» с диагностической точки зрения выполнению колоноскопии: в какой степени соблюдение этих условий гарантирует «полноту» обнаружения и исключает возможность нераспознавания неоплазий прямой и ободочной кишки.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценивались результаты повторного эндоскопического осмотра прямой и ободочной кишки, выполненного пациентам в Ярославской областной клинической онкологической больнице (ЯОКОБ) перед проведением эндоскопических резекций слизистой (ЭРС) по поводу колоректальных неоплазий. Оценены результаты первичного осмотра толстой кишки у 387 пациентов в течение последних 5 лет: из этого числа 318 пациентам первичная диагностическая колоноскопия была выполнена в отделении эндоскопии ЯОКОБ, а 69 – в эндоскопических отделениях общебольничной сети региона.

Таблица 1. Характеристика пропущенных полипов по локализации и типу роста

	слепая кишка	восходящая кишка	поперечная кишка	нисходящая кишка	сигмовидная кишка	прямая кишка	всего
Всего	12	29	11	12	15	2	81
Плоский тип роста	7	15	5	4	6	0	37
Полиповидный тип роста	5	14	6	8	9	2	44

У всех пациентов при первичной колоноскопии было выявлено от одной до шести колоректальных аденом различной локализации, размерами от 0,6 до 0,3 см.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все 387 пациентов, включенных в исследование, были предварительно госпитализированы и осмотрены врачом-анестезиологом. Эндоскопический осмотр и последующая ЭРС выполнялись в сроки от 1 до 3 месяцев после первичной диагностической колоноскопии врачами-эндоскопистами с опытом выполнения более 3000 колоноскопий. Диагностический этап, предшествующий ЭРС, включал в себя несколько моментов:

1. Предварительная качественная подготовка толстой кишки методом кишечного лаважа. Для подготовки к исследованию использовали сплит-дозу препарата Фортранс, который применяется в клинике ЯОКОБ в течение 12 лет и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство для подготовки кишечника к диагностическим исследованиям и к лечебным эндоскопическим вмешательствам. В течение 2-3 дней до начала кишечного лаважа пациенты соблюдали бесшлаковую диету и питьевой режим, включающий в себя прием 1,5-2,0 литров жидкости в сутки (бульон, фруктовые соки без мякоти, чай, вода). Пациентам после ранее перенесенных хирургических вмешательств по поводу КРР, в том числе, с формированием колостомы, подготовка была идентичная, за исключением того, что период соблюдения бесшлаковой диеты был увеличен до 4-5 дней.

2. Во всех случаях эндоскопический осмотр и последующая ЭРС выполнялась в условиях внутривенной седации: пропофол в дозе 1,0-1,5 мг/кг для индукционной анестезии и дальнейшее поддержание седации болюсами по 20-40 мг пропофола и мидазолам (2,5-5,0 мг), применялись спазмолитики неселективного действия.

3. Для выполнения исследования использовалась эндоскопическая система Olympus CF H 180AL EVIS EXERA II с возможностью 8-ми уровневой структуризации слизистой оболочки, позволяющая проводить осмотр в узком спектре световой

волны (415 и 445 нм).

4. При проведении осмотра слизистой оболочки кишки выполнялось тщательное отмывание слизистой оболочки раствором пеногасителя. У 116 (29,9%) пациентов отмывание слизистой оболочки выполнялось с использованием водной помпы.

5. У всех 387 пациентов выполнено проведение эндоскопа в слепую кишку. Среди пациентов, включенных в исследование, не было случаев неполного осмотра толстой кишки.

6. У 237 (61,2%) пациентов выполнялась хромокопия с 0,2% раствором индигокармина. Мы не пользовались какими-либо сложными методиками контрастирования слизистой оболочки и визуализации патологических изменений (ZOOM-эндоскопия, аутофлуоресцентная эндоскопия и т. д.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке результатов эндоскопического осмотра прямой и ободочной кишки у 387 пациентов перед проведением ЭРС мы установили, что у 47 (12,1%) пациентов были диагностированы ранее не выявленные колоректальные полипы. Средний возраст пациентов составил 69 лет, среди них 27 женщин и 20 мужчин. Общее количество ранее недиагностированных полипов составило 81. Установлено, что 37 (45,7%) «новых» полипов характеризовались плоским типом роста, а 44 (54,3%) – полиповидным: характеристика по локализации и типу роста полипов представлена в таблице 1.

У 318 пациентов первичные диагностические колоноскопии были выполнены в отделении эндоскопии ЯОКОБ, в этой группе количество пропущенных полипов составило 32 (10,1%). У 69 больных первичные исследования были выполнены в эндоскопических кабинетах общей больничной сети ярославского региона: количество недиагностированных полипов – 14 (18,9%).

Размеры 33 (40,7%) из общего числа пропущенных при первичной диагностической колоноскопии полипов были <5 мм, 39 (48,1%) – от 6 до 10 мм и 9 (11,2%) – >10 мм. 53 (65,4%) «новых» полиповидных образования морфологически были вери-

Таблица 2. Количественная характеристика пропущенных аденом по локализации

слепая кишка	восходящая кишка	поперечная кишка	нисходящая кишка	сигмовидная кишка	прямая кишка	всего
6 (11,4%)	19 (35,8%)	9 (16,9%)	7 (13,2%)	12 (22,6%)	0 (0%)	53 (100%)

фицированы как аденомы, они были обнаружены при повторной колоноскопии у 35 (9,3%) из 387 пациентов, при этом у 8 пациентов были пропущены одиночные аденомы, а у 13 – две и более аденомы: характеристика по локализации представлена в рисунке 1 и таблице 2.

В большинстве (53,7%) пропущенных при первичной колоноскопии аденом выявлены признаки дисплазии 1-й степени, в 21 (39,6%) аденоме – 2-й степени и в 3 (6,7%) аденомах – тяжелая дисплазия. У одного (0,26%) пациента был выявлен нераспознанный при первичном исследовании рак ободочной кишки: опухоль полиповидного типа роста, 0,8×0,6 см, располагалась на медиальной стенке слепой кишки, морфологически верифицирована как высоко дифференцированная аденокарцинома. Ретроспективный анализ показал, что в случаях, когда при первичной колоноскопии были пропущены неоплазии толстой кишки:

- у 13% пациентов подготовка толстой кишки к исследованию была удовлетворительной, а у 10% – плохой.
- В 46,8% случаев диагностическая колоноскопия выполнялась эндоскопами, не обладающими разрешением высокой четкости.
- У большинства пациентов (32 случая, 68,1%) первичная колоноскопия выполнялась без внутривенной седации.
- У 12 (14,8%) пациентов были другие патологические изменения и состояния толстой кишки: 7 из них ранее перенесли хирургические вмешательства по поводу КРР (в 2 случаях – с формированием колостомы), у 4 пациентов выявлен дивертикулез толстой кишки, у 1 – выраженное усиление тонуса сфинктеров толстой кишки.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

При выбранном нами дизайне исследования мы установили:

- У 12% пациентов выявлены ранее недиагностированные колоректальные полипы, а в одном случае (0,26%) – рак.
- Аденоматозные полипы были пропущены в 9,3% случаев.
- У 12 (3,1%) пациентов были выявлены пропущенные распространенные аденомы*, имеющие высокий потенциал развития аденокар-

циномы: из них 3 аденомы с тяжелой дисплазией эпителия и 9 аденом размерами >1,0 см. Наиболее частой (64,2%) локализацией пропущенных полипов был правый фланг кишки. Большинство пропущенных аденом (64,8%) также локализовались в правом фланге толстой кишки. Единственный случай (0,26%) пропущенного рака ободочной кишки был выявлен на медиальной стенке слепой кишки. Эта область часто бывает трудна для визуализации, особенно, для врача с небольшим опытом выполнения колоноскопий.

Анализ причин, обусловивших нераспознавание патологических образований толстой кишки при первичной колоноскопии, показал, что одной из них является размер полипов. Наиболее часто недиагностированными оказывались полипы от 6 до 10 мм (48,1%) и <5 мм (40,7%). Причиной диагностических ошибок было и ненадлежащее качество подготовки кишки к исследованию: при первичной колоноскопии у 23% пациентов подготовка толстой кишки была удовлетворительной или плохой. Патологические образования толстой кишки были пропущены и из-за недостаточной технической оснащенности эндоскопических подразделений (либо из-за использования технологически устаревшего оборудования): около половины первичных колоноскопий (45,7%) были выполнены эндоскопами, не обладающими разрешением высокой четкости. В 69,1% случаев исследования проводились без внутривенной седации. В 14,8% случаев были установлены другие патологические процессы в толстой кишке (ранее выполненные хирургические операции и дивертикулез), что, возможно, затрудняло проведение осмотра слизистой оболочки и отвлекало внимание врача.

По-видимому, еще одним важным фактором является то, где была проведена первичная колоноскопия. Так, количество пропущенных полипов при колоноскопиях, проведенных врачами-эндоскопистами общей больничной сети региона, было почти в два раза выше (18,9% vs 10,1%), чем при колоноскопиях, выполненных в специализированном эндоскопическом отделении ЯКОБ. Возможно, это связано с тем, что клиника ЯКОБ, специализирующаяся на выявлении предраковой патологии толстой кишки и КРР и являющаяся экспертным центром Российского эндоскопического общества, использует другие подходы и более современные стандарты, чем эндоскопические подразделения, ориентированные на паци-

ентов, преимущественно, терапевтического профиля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что колоноскопия считается «золотым стандартом» в диагностике патологических состояний толстой кишки, результаты применения этого метода, всё же не идеальны. Большинство исследований, относящихся к оценке качества колоноскопии, указывают на то, что даже при выполнении исследования наиболее опытными специалистами, использующими самые современные эндоскопические технологии, определенная часть патологических колоректальных изменений может быть не диагностирована, и в этой связи 100% диагностическая точность метода колоноскопии представляется идеализированной. Оценки частоты случаев пропущенных при колоноскопии патологических образований значительно варьируют, а диагностические ошибки зависят от множества факторов, которые не ограничиваются исключительно технической оснащённостью и квалификацией специалистов. Даже используемые методики оценки и учета нераспознанных при колоноскопии патологических изменений толстой кишки не являются совершенными. К примеру, методика «back-to-back» – колоноскопии, которая наиболее часто использовалась в исследованиях, направленных на изучение проблемы «пропущенных» колоректальных неоплазий, не является абсолютно точной. Отсутствуют гарантии того, что эксперт, выполняющий повторную колоноскопию, обнаружит абсолютно все реально имеющиеся патологические образования толстой кишки в каждом конкретном клиническом случае. К тому же исследователю, выполняющему такую работу, необходимо обладать определенной смелостью, чтобы объективно оценить и опубликовать отнюдь не повышающие профессиональный рейтинг честные данные о личных ошибках, допущенных в работе. Тем не менее, проведение подобных работ необходимо и крайне важно, т. к. позволяет осмыслить масштабы проблемы, понять причины ошибок и способы их недопущения.

Подготовка кишечника считается одним из основных факторов, обеспечивающих качество эндоскопического исследования. Литературные сведения, а также наши собственные данные указывают на то, что качественная подготовка кишечника важна для диагностики колоректальных полипов. Применение кишечного лаважа с использованием препарата Фортранс является эффективным методом подготовки кишечника, как для первичной

диагностической колоноскопии, так и для повторных исследований, направленных на исключение существования ранее нераспознанных полипов. Применение сплит-дозы Фортранса позволяет качественно подготовить кишечник к выполнению уточняющих методик диагностики (хромоскопия, узкоспектральная эндоскопия), а также к проведению эндоскопического удаления колоректальных полипов и ранних форм рака толстой кишки.

По данным литературы, нет однозначного вывода о наиболее частой локализации «пропущенных» неоплазий толстой кишки. В наших наблюдениях большинство недиагностированных неаденоматозных полипов и аденом локализовались в правом отделе толстой кишки (64,2% и 64,8%, соответственно), при этом в 12 (14,8%) случаях пропущенные полипы и пропущенный рак локализовались в слепой кишке. Эти данные демонстрируют, что достижение колоноскопом купола слепой кишки и детальный осмотр всех отделов толстой кишки при методичном выведении эндоскопа из кишечника представляет собой одну из основных задач колоноскопии и является одним из ключевых показателей ее эффективности. Только при достижении эндоскопом купола слепой кишки может быть осмотрена ее медиальная стенка между илеоцекальным клапаном и устьем червеобразного отростка, что невозможно при осмотре слепой кишки из позиции эндоскопа на уровне баугиниевой заслонки (из этого положения означенная часть слепой кишки недоступна для визуализации). Невыполнение требования к обязательному проведению колоноскопа в купол слепой кишки (на медицинском сленге – «поцеловать эндоскопом устье аппендикса») может привести к пропуску полипов или рака правого фланга толстой кишки. Кроме того, полный осмотр толстой кишки, выполненный с учетом изложенных условий, является свидетельством высокого профессионального уровня врача-эндоскописта.

Сведения о зависимости результатов колоноскопии от уровня клиники, в которой они проводятся, нашли подтверждение и в нашей работе. Направленность диагностического поиска на выявление предраковой патологии и ранних форм рака отражается и на результатах эндоскопического обследования толстой кишки. Обучение врача-эндоскописта и ориентация его на выявление минимальных патологических изменений при колоноскопии должны повысить диагностическую ценность выполняемых им исследований и способствовать обретению им высокого профессионального рейтинга. В большинстве зарубежных национальных рекомендаций оговариваются особые требования к врачу, выполняющему колоно-

скопии с целью скрининга предраковой патологии и КРР. К примеру, в Великобритании (Bowel Cancer Screening Programme) обязательными условиями являются: достаточный опыт врача (выполнение не менее 150 скрининговых колоноскопий в год), выполнение рекомендаций национального общества по обеспечению качества колоноскопии и проведение статистического анализа своей работы. Разработка и принятие российских Рекомендаций по организации и качеству колоноскопии, выполняемой с целью скрининга колоректальных полипов и рака, являются, безусловно, актуальными. Наличие таких рекомендаций даст врачам-эндоскопистам в масштабе всей страны четкие ориентиры и инструкции по выполнению качественной колоноскопии и, что следует ожидать, позволит снизить частоту недиагностированных патологических изменений толстой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоноскопия в настоящее время является основным методом диагностики колоректальных неоплазий, однако считать метод абсолютно надежным способом индикации новообразований ободочной и прямой кишки нельзя. Причина заключается в том, что колоноскопия – сложный диагностический метод, и на ее результаты оказывают влияние многие факторы (качество подготовки, использованное оборудование, дополнительные методики контрастирования слизистой оболочки, квалификация врача и др.). Возможность такого влияния нужно учитывать при оценке результатов проведенной колоноскопии, понимая, что реально существующие неопластические изменения могут оказаться необнаруженными даже в диагностическом центре экспертного уровня. Возможным путем решения проблемы «пропущенных» неоплазий толстой кишки должно стать введение национальных рекомендаций по обеспечению качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга колоректальной патологии. Второй возможный путь – рекомендовать пациентам с выявленными колоректальными полипами

их эндоскопическое удаление в региональных центрах, в которых перед выполнением эндоскопического малоинвазивного лечебного вмешательства проводится современный комплекс дополнительных диагностических методик (хромоскопия, узкоспектральная эндоскопия, аутофлюоресцентная эндоскопия и т. д.), направленных, в том числе, и на обнаружение возможно недиагностированных ранее патологических образований (неаденоматозных полипов, аденом, рака).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Надежин А.С. и соавт. Новые методики эндоскопического скрининга предопухолевой патологии и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике. – Клиническая эндоскопия. – 2009. – 3. – с. 7-13.
2. Faiss S. The missed colorectal cancer problem. Dig. Dis. 2011; 29 Suppl 1:60-3. doi: 10.1159/000331119. Epub. – 2011. Nov. 15. – Review.
3. Ferrández A., Navarro M., Díez I M. et al. Risk factors for advanced lesions undetected at prior colonoscopy: not always poor preparation. Endoscopy. – 2010. – 42:1071-1076.
4. Leufkens M., van Oijen M.G.H., Vleggaar F.P. et al. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. Endoscopy. – 2012. – 44 (05): 470-475.
5. Rembacken B. et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Endoscopy. – 2012. – 44: 957-968.
6. Rex D., Cutler C.S., Lemmel G.T. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. Gastroenterology. – 1997. – 112: 24-8.
7. van Rijn J.C., Reitsma J.B., Stoker J. et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Feb; 101 (2): 343-50.
8. Waye J.D., Braunfeld S. Surveillance intervals after colonoscopic polypectomy. Endoscopy. – 1982. – 14:79-81.

* – распространенная аденома (англ. Advanced adenoma) – тубулярная аденома размером 1,0 см и более или любая ворсинчатая аденома, либо аденома любого размера с высокой степенью дисплазии.

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ОБТУРАЦИОННОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Захарченко А.А., Соляников А.С., Винник Ю.С., Попов А.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ», г. Красноярск
(ректор – профессор, д.м.н. И.П. Артюхов)

В статье представлены результаты хирургического лечения 121 пациента с обтурационной толстокишечной непроходимостью (ОТКН) на фоне обтурирующего рака дистальных отделов толстой кишки (ТК) II и III стадии. У всех больных, после обструктивного этапа и проведения интраоперационной декомпрессии ТК (лаваж/мануальная декомпрессия) сформированы первичные колоректальные анастомозы (КРА). У 35 пациентов – прямой КРА с протекцией ТахоКомбом, у 86 – бесшовный позадипрямокишечный (ППК) КРА с избытком низведенной ободочной кишки (ОК). Технология формирования ППК КРА с избытком низведенной ОК при ОТКН, обусловленной КРР дистальных отделов ТК, минимизирует риск его несостоятельности, избавляет больного от колостомы и отсроченного реконструктивно-восстановительного вмешательства.

[Ключевые слова: рак толстой кишки, кишечная непроходимость, хирургическое лечение, интраоперационная декомпрессия, первичный колоректальный анастомоз]

OPTIMIZED SURGICAL APPROACH TO OBSTRUCTED DISTAL COLORECTAL CANCER

Zakharchenko A.A., Solyanikov A.S., Vinnik Ju.S., Popov A.V.

State Medical University named prof. V.F.Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

121 patients with obstructed distal colorectal cancer are included in the study. All patients underwent oncological resection, intraoperative bowel decompression and bowel continuity restoration. Straight «End-to-end» colorectal anastomosis with additional application of Tachocomb on suture line was created in 35 (42,35%) pts. Modified Duhamel procedure was performed in 86 (71,07%) pts. Modified Duhamel procedure minimizes risk of anastomotic leak, bowel stoma and multistage surgical treatment.

[Keywords: colon cancer, obstruction, surgical treatment, intraoperative decompression, primary colorectal anastomosis]

Адрес для переписки: Захарченко Александр Александрович, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, ул. Карла Маркса, д. 126, кв. 20, Красноярск, 660021, тел. 8 (913) 534-15-42, e-mail: proctomed@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частым осложнением колоректального рака (КРР) является обтурационная толстокишечная непроходимость (ОТКН). До 40% больных КРР поступают в стационары по срочным и экстренным показаниям с клиническими явлениями суб- и декомпенсированной ОТКН [2].

Одной из актуальных задач современной абдоминальной хирургии, в том числе и онкологической колопроктологии, является улучшение качества жизни пациентов, определяющееся возможностью выполнения сфинктеро- и функционально-сохраняющих операций на толстой кишке (без абдоминальной колостомии) не в ущерб онкологическому радикализму [4]. Основной и этиологически многофакторной проблемой при этом является несостоятельность швов толстокишечных анастомозов [5].

Проблема значительно усугубляется у пациентов с резекциями дистальных отделов толстой кишки, выполняемых по поводу суб- и декомпенсированной ОТКН по срочным и экстренным показаниям, когда ведущими причинами этого грозного осложнения становятся: повышение внутрибрюшного давления (ВБД), синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), раковая интоксикация, прогрессирующий парез кишечника, эндотоксикоз, биологическая проницаемость анастомоза и т. д. [1,3].

Окончательно не решены тактические вопросы хирургического лечения больных КРР в условиях опухолевой толстокишечной непроходимости: в какие сроки оперировать больного, какой выбрать объем хирургического вмешательства и способ декомпрессии кишечника, а также всегда ли следует неукоснительно соблюдать принципы

онкологического радикализма в условиях кишечной непроходимости?

К настоящему времени существует 4 вида хирургических вмешательств при обтурирующем раке дистальных отделов толстой кишки: 1 – реканализация просвета кишки; 2 – формирование проксимальной разгрузочной стомы; 3 – обструктивная резекция толстой кишки с формированием колостомы (операции Гартмана или типа Гартмана); 4 – резекция толстой кишки с формированием первичного колоректального анастомоза (КРА).

Первые два вида операций относятся к симптоматическим вмешательствам и направлены на купирование таких осложнений ОТКН, как повышение ВБД и СИАГ, пареза кишечника и эндотоксикоза, что позволяет после их купирования выполнить резекцию толстой кишки с опухолью в плановом порядке с возможностью формирования КРА.

Третий вид вмешательств, на первом этапе, предполагает удаление опухоли, устраняет раковую интоксикацию и снижает риски других вышеописанных осложнений ОТКН. При этом варианте хирургического лечения реабилитация пациента возможна на втором этапе (реконструктивно-восстановительная операция).

Наиболее интересным для хирурга и мотивированным для больного вариантом лечения обтурирующего рака дистальных отделов ТК является четвертый вид хирургических вмешательств (одноэтапный). Однако, до сих пор, окончательно не решен вопрос о возможности формирования первичных толстокишечных анастомозов с минимальным риском их несостоятельности в срочных и экстренных ситуациях.

С целью профилактики несостоятельности швов толстокишечных анастомозов предложены различные технологии и средства, такие как укрепление кишечных швов фибрин-коллагеновой субстанцией «ТахоКомб», применение аутофибринового клея, биоклея «ЛАБ», интубационная декомпрессия кишечника, интраоперационный декомпрессионный лаваж толстой кишки и др. [1].

В статье предложены варианты тактики хирургического лечения больных раком дистальных отделов толстой кишки в условиях обтурационной толстокишечной непроходимости, разработанные и используемые в клинике для профилактики несостоятельности первичных колоректальных анастомозов [4,6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить возможность первичной хирургической реабилитации больных при обтурационной

толстокишечной непроходимости, обусловленной опухолевым стенозом дистальных отделов толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты хирургического лечения 121 пациента с ОТКН на фоне обтурирующего рака дистальных отделов ТК (сигмовидная кишка, средний и в/ампулярный отдел ПК) II (ТЗ-4N0M0) и III (ТЗ-4N1-2M0) стадии.

Мужчин было в 1,5 раза больше, чем женщин. Средний возраст составил $56,0 \pm 4,1$ года. Субкомпенсированная ОТКН имела место у 88 (72,7%) больных, декомпенсированная – у 33 (27,3%). Сроки непроходимости: субкомпенсированной – $4,2 \pm 0,8$ месяца, декомпенсированной – $1,9 \pm 0,7$ суток. У всех больных, после обструктивного этапа и проведения интраоперационной декомпрессии ТК, сформированы первичные КРА (Табл. 1).

В зависимости от характера декомпрессии и вида анастомоза пациенты разделены на 3 группы. В группе клинического сравнения (ГКС, n=35) проводили интраоперационный лаваж ТК гипертоническим раствором NaCl (450 осмоль/л) и формировали прямой КРА однорядным непрерывным швом викрилом 3/0 с протекцией ТахоКомбом. В исследуемой группе 1 (ИГ 1, n=31) – мануальная декомпрессия ТК и бесшовный ППК КРА с избытком низведенной ободочной кишки. В исследуемой группе 2 (ИГ 2, n=55) – интраоперационный лаваж ТК (аналогично, как в ГКС) и бесшовный ППК КРА (как в ИГ 1).

Предоперационная подготовка включала проведение соответствующей корригирующей терапии волемических, электролитных и белковых нарушений, сопутствующих заболеваний, коррекцию анемии. При наличии явлений субкомпенсированной обтурационной толстокишечной непроходимости (72,7% случаев) в предоперационном периоде подготовку толстой кишки к операции (механическая очистка) проводили традиционным способом: бесшлаковая диета, прием слабительных средств, очистительные клизмы. В остальных случаях (27,3%), при декомпенсированной непроходимости проведение механической очистки – нецелесообразно. Оперировали больных, в первом случае по срочным показаниям (через 3-4 суток с момента госпитализации), во втором – через 4-6 часов после проведения интенсивной инфузионной терапии, направленной на нивелирование явлений гиповолемии, электролитных, белковых нарушений и эндотоксикоза.

Обследование пациентов включало: сбор жалоб,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n = 121)

Группы сравнения	ГКС (n = 35)		ИГ 1 (n = 31)		ИГ 2 (n = 55)	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Стадия заболевания						
ТЗ-4N0M0 (II стадия)	13	37,1 (1)	12	38,7 (2)	21	38,2 (3)
ТЗ-4N1-2M0 (III стадия)	22	62,9 (1)	19	61,3 (2)	34	61,8 (3)
Локализация опухоли						
Сигмовидная кишка	12	34,3 (1)	11	35,5 (2)	19	34,5 (3)
Верхнеампулярный отдел прямой кишки	15	42,8 (1)	13	41,9 (2)	23	41,8 (3)
Среднеампулярный отдел прямой кишки	8	22,9 (1)	7	22,6 (2)	13	23,7 (3)
Стадия толстокишечной непроходимости						
Субкомпенсированная	25	71,4 (1)	23	74,2 (2)	40	72,7 (3)
Декомпенсированная	10	28,6 (1)	8	25,8 (2)	15	27,3 (3)
Показатели ВБД и степень СИАГ						
Субкомпенсированная толстокишечная непроходимость	ВБД (мм рт. ст.) 12,4±1,3 (1) СИАГ – I степень 25 (71,4%) (1)		ВБД (мм рт. ст.) 12,8±1,2 (2) СИАГ – I степень 23 (74,2%) (2)		ВБД (мм рт. ст.) 13,7±1,5 (3) СИАГ – I степень 40 (72,7%) (3)	
Декомпенсированная толстокишечная непроходимость	ВБД (мм рт. ст.) 16,7±1,4 (1) СИАГ – II степень 6 (17,1%) (1)		ВБД (мм рт. ст.) 16,4±1,1 (2) СИАГ – II степень 5 (16,1%) (2)		ВБД (мм рт. ст.) 17,6±1,3 (3) СИАГ – II степень 9 (16,4%) (3)	
	ВБД (мм рт. ст.) 21,9±1,8 (1) СИАГ – III степень 4 (11,4%) (1)		ВБД (мм рт. ст.) 22,8±1,9 (2) СИАГ – III степень 3 (9,7%) (2)		ВБД (мм рт. ст.) 23,4±2,4 (3) СИАГ – III степень 6 (10,9%) (3)	

Примечание: недостоверные различия показателей между ГКС, ИГ 1, ИГ 2, p 1, 2, 3 > 0,05

изучение анамнеза, физикальное обследование, оценку тяжести состояния больного по шкале ECOG. Лабораторный метод предусматривал рутинные исследования унифицированными методами: общего анализа крови и мочи, определение группы крови, Rh-фактора, уровня общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы крови, электролитов, исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты, показателей коагулограммы (АЧТВ, МНО, содержание фибриногена, ВСК). Инструментальные методы: эндоскопические исследования прямой и сигмовидной кишки осуществляли при помощи ректосигмоидоскопа или фиброколоноскопа. По данным эндоскопии предварительно определяли локализацию, протяженность опухоли, степень обтурации просвета кишки, предварительно оценивали стадию заболевания, выполняли биопсию.

Техника вмешательств. Интубационный наркоз с перидуральной анестезией. Срединная лапаротомия. Сигмовидную кишку и мезоколон и/или прямую кишку и мезоректум (по технологии ТМЭ с высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии) чрезбрюшинно наданально мобилизовали, резецировали (Рис. 1).

Интраоперационную декомпрессию ободочной кишки проводили по трем методикам. Пациентам в ГКС (n = 24/35; 68,6%) и в ИГ 2 (n = 38/55; 69,1%) – антеградный лаваж ОК гиперосмолярным раствором через аппендикостому. Дистальный конец обо-

дочной кишки (ОК) интубировали трубчатым дренажом в замкнутый контейнер (Рис. 2а).

У больных, которым ранее была выполнена аппендэктомия, соответственно, в ГКС (n = 11/35; 31,4%) и в ИГ 2 (n = 17/55; 30,9%), дистальные отделы ОК интубировали двухпросветным трубчатым дренажом и проводили ретроградный лаваж (Рис. 2б). В ИГ 1 (n = 31/31; 100%) – мануальная декомпресс-

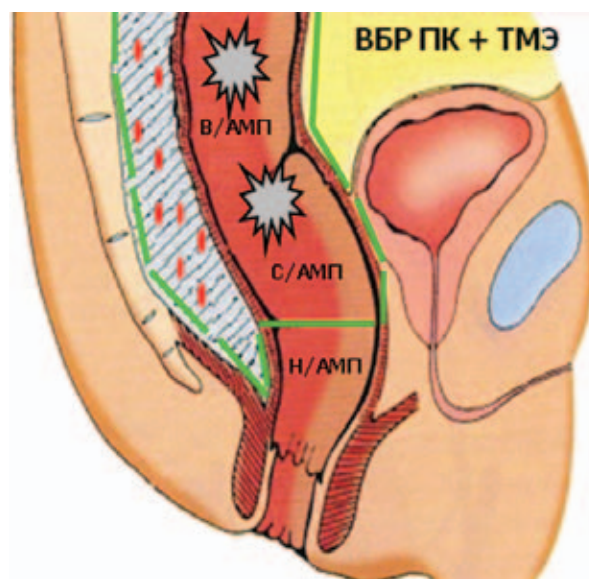


Рисунок 1. Схема оперативного вмешательства с соблюдением условий онкологического радикализма. Мобилизация прямой кишки по технологии ТМЭ

сия ОК через трубчатый дренаж в замкнутый контейнер (Рис. 2в). Вышележащие (левые) отделы ободочной кишки после декомпрессии мобилизовали (колотрансплантат).

У пациентов всех групп культю прямой кишки (нижнеампулярный отдел) ушивали наглухо, ретроградно санировали. Позади культи в процессе мобилизации ПК по технологии ТМЭ формировался «тоннель» (Рис. 3а).

Трансанально в культе (по задней стенке) на 2-3 см выше зубчатой линии создавали отверстие (адекватного диаметра) для низведения на промежность мобилизованных левых отделов ОК (Рис. 3б). Через это отверстие в культе ПК колотрансплантат низводили на промежность за пределы анального канала с избытком (Рис. 3в).

Избыток кишки, выведенный через анальный канал сначала фиксировали отдельными швами в

проекции белой линии Хилтона (Рис. 4а) и окончательно (с разбортовкой) к коже промежности, без наложения швов между краями отверстия в культе ПК и колотрансплантатом (Рис. 4б).

Отсечение избытка низведенной ОК на уровне позадипрямокишечного колоректального соустья в культе прямой кишки выполняли на 10-13 сутки (в среднем, $11,4 \pm 1,3$ суток) после основного этапа (срок естественного формирования бесшовного анастомоза). Краевой сосуд брыжейки колотрансплантата лигировали, а избыток кишки отсекали электроскальпелем над анастомозом на высоте до 0,5 см, что нивелировало риск кровотечения и способствовало адекватной адаптации слизистых оболочек культи ПК и колотрансплантата в области межкишечного соустья (Рис. 4в).

Для оценки непосредственных результатов хирургического лечения учитывали частоту и характер

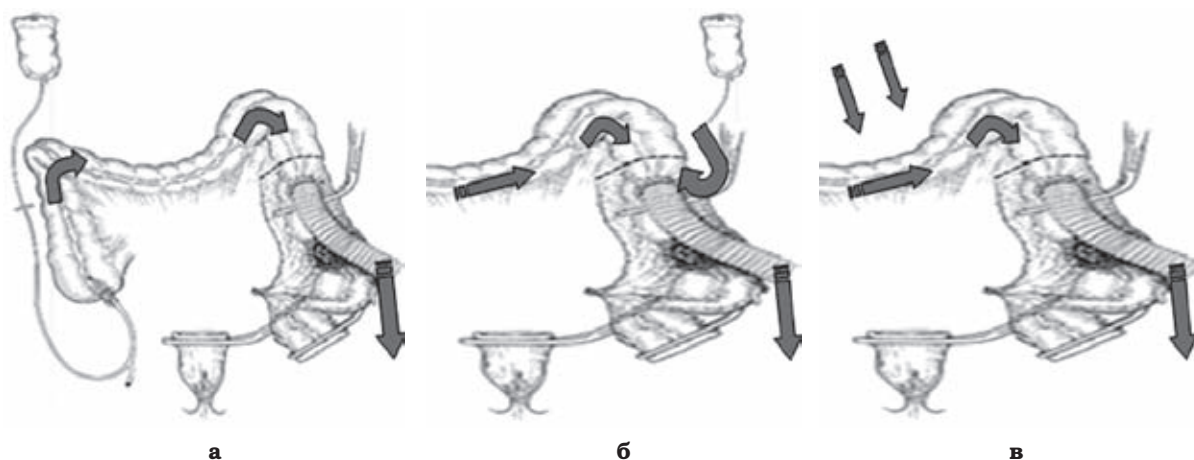


Рисунок 2. Схема интраоперационной декомпрессии ободочной кишки. а – антеградный лаваж ОК через аппендикостому, б – ретроградный лаваж ОК, в – мануальная декомпрессия

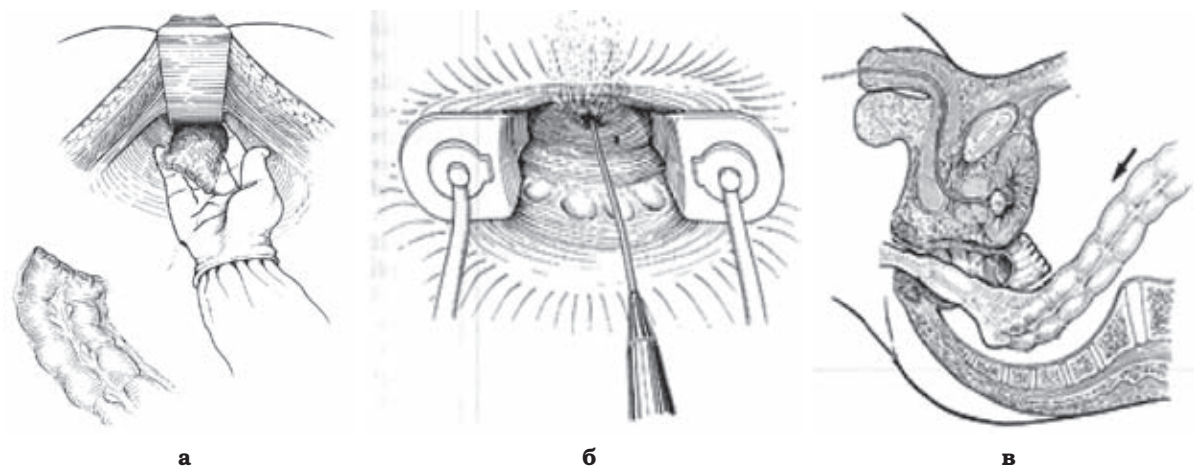


Рисунок 3. Схемы этапов операции: а – ушитая культя ПК и сформированный «тоннель» позади культи ПК, б – создание отверстия в культе для низведения на промежность мобилизованных левых отделов ОК, в – низведение колотрансплантата через культю ПК на промежность за пределы анального канала с избытком

Таблица 2. Комплекс мер профилактики послеоперационной гнойной хирургической инфекции

Предоперационные мероприятия
Коррекция нарушений гомеостаза (водно-электролитного баланса, диспротеинемии, анемии)
Механическая подготовка толстой кишки (традиционная: очистительные клизмы, слабительные препараты)
Интраоперационные мероприятия
Адекватная антибактериальная профилактика (за 30 мин. до лапаротомии – в/венная инфузия 400 мг 0,5% раствора диоксидина на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, повторная инфузия – через 3 часа оперативного вмешательства)
Фракционное орошение операционных зон антисептиком (1% раствор диоксидина)
Санация брюшной полости и полости таза (0,2% водный раствор хлоргексидина – 3 л)
Использование атравматичных абсорбирующихся шовных материалов (викрил, полисорб)
Щадящие методы оперирования (мобилизация острым путем с использованием электрокоагуляции или ультразвукового диссектора)
Единое аспирационное дренирование брюшной полости и полости таза через боковые стенки живота функционально-активными дренажными системами
Послеоперационные мероприятия
Продолжение антибактериальной профилактики (препараты с анти аэробно-анаэробным действием, в течение 3-5 суток, в зависимости от клинической ситуации)
Адекватная инфузионная терапия (коррекция водно-электролитного баланса, диспротеинемии, анемии, в течение 5-7 суток)
Перидуральный блок (норалин 2 мг/мл, по 3-4 мл/час, в течение 2-3 суток, критерий отмены: восстановление активной перистальтики)
Медикаментозная стимуляция кишечной моторики (прозерин 0,05% – 1 мл х 3 раза/сутки, в течение 2-3 суток, критерий отмены: восстановление активной перистальтики)
Раннее энтеральное питание (с первых суток послеоперационного периода: стол 0 + вазелиновое масло по 20 мл х 3 раза/сутки + энтеральная нутритивная поддержка, расширение диеты до стола 1 по мере восстановления активной перистальтики)
Ранняя активизация больных (к 3-4 суткам, совпадает с удалением дренажей)

послеоперационных гнойных осложнений, показатели летальности. Клиническая оценка течения послеоперационного периода основывалась на общих и местных признаках. Особенности течения раннего послеоперационного периода контролировали стандартными клиническими, биохимическими методами, показателями лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и уровнем молекул средней массы (МСМ) – критерии объективной оценки тяжести эндотоксикоза.

Для определения величины ВВД с целью диагностики СИАГ использовали непрямую методику измерения давления в мочевом пузыре, предложенную Kron I. с соавт., которая считается «золотым стандартом» измерения давления в брюшной полости [7].

С целью контроля над уровнем послеоперационной гнойной хирургической инфекции во всех группах использовали комплекс мер профилактики [4] (Табл. 2).

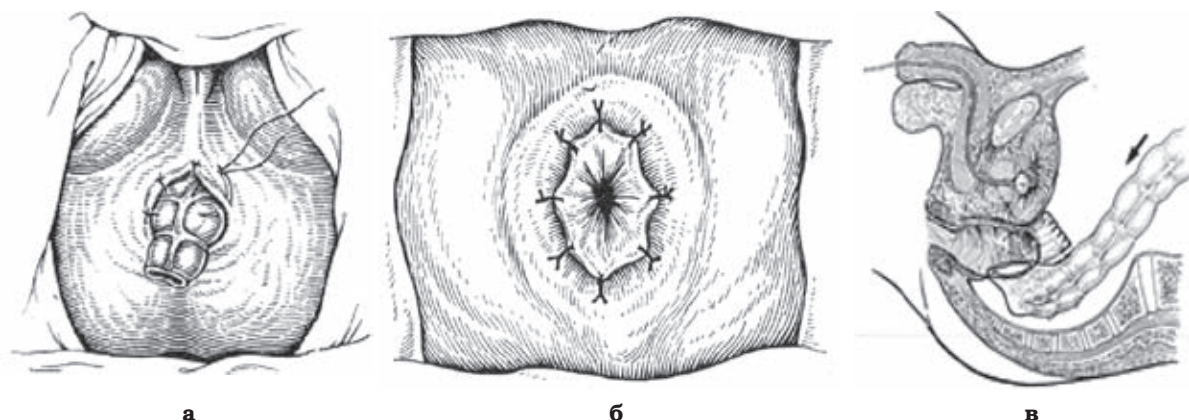


Рисунок 4. Схема этапов операции: а – фиксация избытка низведенной ОК в проекции белой линии Хилтона, б – фиксация избытка низведенной ОК к перианальной коже (с развороткой), в – окончательный вид сформированного позадипрямокишечного бесшовного колоректального анастомоза

Таблица 3. Клинические параметры неосложненного течения раннего послеоперационного периода (n= 121)

Параметры	Группы сравнения		
	ГКС (n= 35)	ИГ 1 (n= 31)	ИГ 2 (n= 55)
Сроки купирования болевого синдрома (сутки)	3,5±0,5 (1)	3,4±0,4 (2)	3,6±0,5 (3)
Сроки восстановления перистальтики кишечника (часы)	34,2±12,3 (1)	33,8±11,7 (2)	33,5±11,9 (3)
Сроки полной активизации пациентов (сутки)	3,6±0,4 (1)	3,5±0,5 (2)	3,6±0,3 (3)
Послеоперационный койко-день	8,2±0,5 (1)	8,1±0,4 (2)	7,9±0,2 (3)

Примечание: недостоверные различия показателей между ГКС, ИГ 1, ИГ 2, p 1, 2, 3 > 0,05

Таблица 4. Динамика показателей ЛИИ и МСМ в раннем послеоперационном периоде (n= 121)

Показатели	До операции	Сутки послеоперационного периода		
		1	3	6
ГКС (n= 35)				
ЛИИ (ед.)	1,25±0,03 (1)	1,29±0,05 (2)	1,05±0,04 (3)	0,81±0,07 (4)
МСМ (у. е.)	0,262±0,03 (1)	0,264±0,04 (2)	0,258±0,02 (3)	0,239±0,01 (4)
ИГ 1 (n= 31)				
ЛИИ (ед.)	1,27±0,05 (1)	1,30±0,06 (2)	1,04±0,03 (3)	0,82±0,06 (4)
МСМ (у. е.)	0,264±0,04 (1)	0,266±0,02 (2)	0,261±0,03 (3)	0,242±0,03 (4)
ИГ 2 (n= 55)				
ЛИИ (ед.)	1,28±0,04 (1)	1,31±0,05 (2)	1,02±0,01 (3)	0,80±0,09 (4)
МСМ (у. е.)	0,266±0,02 (1)	0,268±0,03 (2)	0,260±0,03 (3)	0,242±0,06 (4)

Примечание: недостоверные различия показателей ЛИИ и МСМ между ГКС, ИГ 1, ИГ 2, p > 0,05; – достоверные различия показателей ЛИИ в группах сравнения, p 1,2 и 3, 4 < 0,05; – достоверные различия показателей МСМ в группах сравнения, p 1, 2, 3 и 4 < 0,05

Описательные статистики для количественных нормально распределенных учетных признаков были представлены средними значениями и стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$). Определение достоверности различий для параметрически распределенных вариационных рядов определяли по критерию Стьюдента для связанных и не связанных признаков с учетом равенства дисперсий и поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку полученных результатов осуществляли с помощью программного обеспечения STATISTIKA 6.1 (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность интраоперационной механической очистки ободочной кишки в ИГ 1 (мануальная декомпрессия) составила 17,2±2,1 мин. и была в 2,4 раза короче, чем при проведении лаважа в ГКС и ИГ 2 (40,5±5,7 мин.) ($p < 0,05$). Клиническая картина неосложненного течения раннего послеоперационного периода в группах сравнения достоверно не различалась, как при срочных, так и экстренных ситуациях (Табл. 3). Сроки купирования болевого синдрома на фоне пролонгированной перидуральной анестезии в группах сравнения: ГКС, ИГ 1 и ИГ 2, соответственно, в течение 3,5±0,5; 3,4±0,4 и 3,6±0,5 суток ($p > 0,05$).

Сроки восстановления полноценной перистальтики кишечника также не имели достоверных отличий в группах, соответственно, через 34,2±12,3; 33,8±11,7 и 33,5±11,9 часа. Сроки полной активизации пациентов – через 3,6±0,4; 3,5±0,5 и 3,6±0,3 суток ($p > 0,05$), обычно совпадали с моментом удаления дренажных трубок.

Показатели эндотоксикоза (ЛИИ и МСМ) (Табл. 4), обусловленные транслокацией эндогенной микрофлоры и эндогенным инфицированием, имели недостоверную тенденцию к росту в первые 28,8±4,3 часа послеоперационного периода (соответственно, 1,30±0,08 ед. и 0,266±0,04 у. е.), по сравнению, с предоперационными показателями (1,27±0,6 ед. и 0,264±0,05 у. е.), как при суб-, так и при декомпенсированной толстокишечной непроходимости и достоверно не отличались в группах сравнения. Нормализовались к 3-4 суткам после операции.

Динамика показателей ВБД представлена в таблице 5. У 88 (72,7%) пациентов с явлениями субкомпенсированной ОТКН уровень ВБД составил, в среднем, 12,8±1,2 мм рт. ст. (I степени СИАГ). У 23 (19,0%) больных с декомпенсированной непроходимостью – 17,6±1,3 мм рт. ст. (II степень). У 10 (8,3%) пациентов в той же группе – 23,4±2,4 мм рт. ст. (III степень).

В раннем послеоперационном периоде (1-2 сутки) у больных (88) при субкомпенсированной ОТКН уровень ВБД составил, в среднем, 3,8±0,5 мм рт. ст.,

Таблица 5. Динамика показателей ВБД в раннем послеоперационном периоде (n= 121)

Группы сравнения	Показатели (мм рт. ст.)	До операции	Сутки послеоперационного периода			
			1	2	4	7
Субкомпенсированная непроходимость (СИАГ I ст., n=88)						
ГКС (n=25)		12,4±1,3 (1)	5,2±0,9 (2)	3,8±0,4 (3)	3,7±0,3 (4)	3,5±0,2 (5)
ИГ 1 (n=23)		12,8±1,2 (1)	6,5±0,3 (2)	4,3±0,3 (3)	4,1±0,1 (4)	3,8±0,3 (5)
ИГ 2 (n=40)		13,4±2,5 (1)	5,8±0,7 (2)	3,4±0,5 (3)	3,5±0,4 (4)	3,6±0,5 (5)
Декомпенсированная непроходимость (СИАГ II ст., n=20)						
ГКС (n=6)		16,7±1,4 (1)	10,4±0,8 (2)	5,4±0,7 (3)	4,2±0,2 (4)	3,6±0,3 (5)
ИГ 1 (n=5)		16,4±1,1 (1)	11,2±0,4 (2)	6,3±0,5 (3)	4,5±0,4 (4)	3,8±0,2 (5)
ИГ 2 (n=9)		17,6±1,3 (1)	10,6±0,7 (2)	5,7±0,7 (3)	4,1±0,5 (4)	3,5±0,4 (5)
Декомпенсированная непроходимость (СИАГ III ст., n=13)						
ГКС (n=4)		21,9±1,8 (1)	13,2±0,9 (2)	10,2±0,8 (3)	5,1±0,1 (4)	4,2±0,3 (5)
ИГ 1 (n=3)		22,8±1,9 (1)	14,9±0,3 (2)	11,4±0,3 (3)	5,3±0,2 (4)	4,4±0,2 (5)
ИГ 2 (n=6)		23,4±1,5 (1)	13,5±0,7 (2)	10,5±0,5 (3)	4,9±0,3 (4)	4,3±0,4 (5)

Примечание: недостоверные различия показателей ВБД между ГКС, ИГ 1, ИГ 2, $p > 0,05$; – достоверные различия показателей ВБД в группах сравнения, p_1 и $2, 3, 4, 5 < 0,05$

Таблица 6. Частота и характер послеоперационных осложнений (n= 121)

Вид осложнения	Группы сравнения	ГКС (n= 35)	ИГ 1 (n= 31)	ИГ 2 (n= 55)
Эвентрация	1 (2,9%)	0	0	
Гематома в области таза	0	0	1 (1,8%)	
Несостоятельность анастомоза	2 (5,7%)	0	0	
Всего		4 (11,5%) (1)	1 (3,2%) (2)	3 (5,4%) (3)

Примечание: недостоверные различия показателей между ИГ 1 и ИГ 2, $p_2, 3 > 0,05$, – достоверные различия показателей между ГКС и ИГ 1, ИГ 2, p_1 и $2, 3 < 0,05$

что находилось в рамках физиологической нормы. У 33 пациентов при явлениях декомпенсации нормализация ВБД после операции наступала позже – к 3-4 суткам (в среднем, $5,1 \pm 0,2$ мм рт. ст., по мере восстановления полноценной перистальтики).

На основании полученных данных о динамике показателей ВБД и эндотоксикоза можно считать, что интраоперационный лаваж и интенсивная терапия до и после операции оказывают положительное влияние на течение послеоперационного периода.

Подтверждением целесообразности и безопасности использования разработанной технологии хирургического лечения больных с суб- и декомпенсированной ОТКН на фоне обтурирующего рака дистальных отделов толстой кишки являются непосредственные результаты оперативных вмешательств (Табл. 6).

Послеоперационные осложнения в ГКС, ИГ 1 и ИГ 2, соответственно, 4/35 (11,5%), 1/31 (3,2%) и 3/55 (5,4%). Несостоятельности бесшовного ППК КРА, протяженного некроза низведенной ОК (проксимальные зоны бесшовного соустья) в ИГ 1 и ИГ 2 (86 пациентов) не наблюдали.

У 4/86 (4,6%) пациентов – дистальный некроз избытка низведенной ОК до уровня наружной

границы анального канала (разбортованный участок). Эти случаи мы не включили в структуру ранних послеоперационных осложнений потому, что отрицательного влияния на положительный исход операции они не оказывают. Причиной такого вида некроза было нарушение микроциркуляции в избытке на фоне сдавления кишки в анальном канале. В ГКС несостоятельность прямого КРА – у 2/35 (5,7%) больных. Летальности в группах сравнения не зарегистрировано. Послеоперационный койко-день составил, в среднем, $8,1 \pm 0,3$. Пациентов выписывали на 7-8 сутки после операции с избытком низведенной кишки ОК. Избыток иссекали на 10-12-е сутки при повторной госпитализации (в день госпитализации). Выписывали больных на следующий день после иссечения избытка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технология формирования первичного бесшовного позадипрямокишечного колоректального анастомоза с избытком низведенной ободочной кишки при суб- и декомпенсированной ОТКН, обусловленной колоректальным раком дистальных отделов толстой кишки (сигмовидная кишка, средний и в/

ампулярный отдел прямой кишки), минимизирует риск его несостоятельности, избавляет больного от колостомы и отсроченного реконструктивно-восстановительного вмешательства.

Интраоперационная декомпрессия ободочной кишки (лаваж/мануальная декомпрессия) приводит к быстрому устранению синдрома интраабдоминальной гипертензии и способствует сокращению сроков купирования явлений эндотоксикоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Э.К. Профилактика несостоятельности швов кишечных анастомозов методом перманентной внутрибрюшной блокады и лимфотропной терапии. Вестник хирургии. – № 7. – 2013. – с. 81-84.
2. Алекперов С.Ф., Пугаев А.В., Калачев О.А. и соавт. Диагностика и хирургическое лечение опухолевой толстокишечной непроходимости. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – № 11. – 2012. – с. 38-44.
3. Алиев С.А. Синдром интраабдоминальной гипертензии у больных осложненным раком ободочной кишки и его хирургическая коррекция. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – № 11. – 2012. – с. 45-52.
4. Захарченко А.А., Винник Ю.С., Штоппель А.Э. и соавт. Рак прямой кишки: современные аспекты комбинированного лечения. – Новосибирск. – Наука. – 2013. – 132 с.
5. Попов Д.Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки (обзор литературы). Колопроктология. – № 2 (48). – 2014. – с. 48-56.
6. Штоппель А.Э., Захарченко А.А. Наложение первичного колоректального анастомоза при низкой обтурационной толстокишечной непроходимости. Проблемы колопроктологии. Сборник научных трудов. М.: ГНЦК. – № 17. – 2000. – с. 237-241.
7. Kron I.L., Hartman P.K., Nolan S.P. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal reexploration. Ann. Surg. – 1984. – 199: 28-30.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УЛЬТРАЗВУКОВОГО И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПОЛНЫХ ВНУТРЕННИХ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

Полякова Н.А., Орлова Л.П., Тихонов А.А., Черножукова М.О.

ФГБУ «ГНЦК колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – профессор, д.м.н. Шелыгин Ю.А.)

ЦЕЛЬ. Улучшить результаты диагностики и лечения неполных внутренних свищей прямой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В статье представлен опыт наблюдения за 50 пациентами с неполными внутренними свищами прямой кишки, находившимися на стационарном лечении за период 2011-2013 годы. Среди них 35 мужчин и 15 женщин в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст $48 \pm 12,5$).

Всем больным проводилось УЗИ с применением ректального датчика, у 20 пациентов выполнена проктофистулография. Полученные сведения сопоставлялись с данными интраоперационной ревизии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Точность выявления локализации внутреннего свищевого отверстия неполных внутренних свищей, по данным пальцевого исследования, составила 94%, по данным УЗИ – 90%, по данным рентгенологического исследования – лишь 35%. Информативность выявления гнойных полостей, по данным УЗИ, составила 40%, по данным рентгенологического исследования – 25%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при обследовании больных с неполными внутренними свищами прямой кишки предпочтение следует отдавать ультразвуковым методам, как более информативным, по сравнению с рентгенологическими методиками, и не сопровождающимися лучевой нагрузкой на пациентов.

[Ключевые слова: неполные внутренние свищи прямой кишки, УЗИ, проктофистулография]

COMPARATIVE EVALUATION OF ULTRASOUND AND X-RAY METHODS OF EXAMINATION IN DIAGNOSTICS OF INTERNAL ANAL INCOMPLETE FISTULAS

Polyakova N.A., Orlova L.P., Tikhonov A.A., Chernozhukova M.O.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

In this study we examine 50 (35 males; aged 23-67; median age $48 \pm 12,5$) patients with anal incomplete internal fistulas of rectum in period 2011-2013. All patients were on hospital treatment. Ultrasound examination was carried out on SSD-630 and SSD-4000 devices with linear rectal transducer (7.5 MHz) and biplane transducer (5 and 7.5 MHz). Proctofistulography with using perforated intrarectal tube was carried out on 20 patients. All data were compared to intraoperatively revision.

Accuracy in fistula inner opening detection was 94% by digital rectal examination (DRE), 90% by ultrasound and 35% by proctofistulography. Accuracy of purulent cavity detection was 40% by ultrasound and 25% by proctofistulography.

All collected data show us that ultrasound with linear rectal transducer as a primary method of examination of the patients with internal anal incomplete fistulas is the most informative in comparison to X-ray method and in terms of radiation exposure.

[Key words: internal anal incomplete fistulas, ultrasound, proctofistulography]

**Адрес для переписки: Полякова Надежда Анатольевна, ФГБУ ГНЦК колопроктологии Минздрава России,
ул. Салыма Адила, д. 2, Москва, 123423, e-mail: Ivanhockey @ yandex.ru**

ВВЕДЕНИЕ

Особое место среди криптогенных свищей прямой кишки занимают неполные внутренние свищи, характеризующиеся наличием только одного внутреннего отверстия. Свищевой ход, как и при полных свищах прямой кишки, может проходить кнутри от сфинктера, через его волокна или огибать сфинктер. При неполных внутренних свищах дистальная часть свищевого хода оканчивается слепо или переходит в полость, располагающуюся в параректальной клетчатке [1,3,4,13].

Для диагностики неполных внутренних свищей в клинической практике используют пальцевое исследование прямой кишки и анального канала, зондирование свища с помощью изогнутого металлического зонда [1-5,9,13,14].

Однако, этими приемами удастся выявить только внутреннее отверстие свища. Топография самого свищевого хода, его расположение по отношению к волокнам анального сфинктера, чаще остаются неизвестными, что является причиной рецидивов заболевания после предпринятого хирургического лечения, достигающих, по данным ряда авторов,

5-30% [10-12,15-17].

До недавнего времени основным способом выявления неполных внутренних свищей прямой кишки являлся рентгенологический метод, при котором процент их выявления составлял не более 10%, что объясняется трудностями заполнения свищевого хода и патологических полостей параректальной клетчатки при наличии лишь внутреннего свищевого отверстия, расположенного в анальном канале [13].

По данным Тихонова А.А. и соавт. [11], при хроническом парапроктите, проявляющемся неполным внутренним свищом, проктофистулография оказалась неэффективной у каждого пятого пациента, а при определении хода свища по отношению к волокнам сфинктера, расхождение рентгенологического и клинического диагноза отмечено у 3,3% больных.

Применяемый рентгенологический метод, к тому же, обладает рядом недостатков, таких как определенная инвазивность и лучевая нагрузка на пациента.

Поиск иных, не инвазивных, но достаточно информативных методов для диагностики хронического парапроктита, в том числе неполных внутренних свищей, привел к более широкому использованию в подобных ситуациях ультразвукового исследования (УЗИ) с применением механического радиального ректального датчика [7].

Однако, в литературе отсутствуют сведения об эффективности УЗИ при обследовании больных с неполными внутренними свищами, так и о сравнительной оценке информативности ультразвукового и рентгенологического методов диагностики таких свищей.

Научных разработок в изучении диагностических возможностей УЗИ при неполных внутренних свищах не проводилось, что послужило поводом для выполнения данного исследования, целью которого является улучшение результатов диагностики криптогенных неполных внутренних свищей прямой кишки на основании сравнительной оценки эффективности ультразвукового и рентгенологического методов исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели проведена сравнительная оценка эффективности результатов обследования различными методами 50 пациентов с неполными внутренними свищами, находившихся на стационарном лечении в ГНЦ колопроктологии за период 2011-2013 годы. Среди них 35 мужчин и 15 женщин в возрасте от 23 до 67 лет.

Средний возраст больных составил $48 \pm 12,5$ лет.

Всем больным выполнялось пальцевое исследование прямой кишки и анального канала, исследование свищевого хода зондом, эндоректальное ультразвуковое обследование. У 20 пациентов, наряду с ультразвуковой диагностикой эндоректальным датчиком, проведена проктофистулография.

Результаты инструментального обследования были сопоставлены с данными клинического исследования больных и данными интраоперационной ревизии.

Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом диагностическом приборе ССД-630 и 4000 с использованием линейного ректального датчика частотой 7,5 МГц и бипланового – частотой 5 и 7,5 МГц.

При этом определяли локализацию внутреннего свищевого отверстия, расположение свищевого хода по отношению к волокнам анального сфинктера, наличие или отсутствие затеков, располагающихся в различных пространствах параректальной клетчатки.

Рентгенологическое исследование включало проведение проктофистулографии с помощью перфорированной трубки, введенной в анальный канал. Через нее в анальный канал вводится контрастное вещество в виде жидкой бариевой взвеси, которое, при наличии внутреннего свищевого отверстия, проникает внутрь его и контрастирует свищевой ход.

Лучевая нагрузка на пациента измерялась дозиметром ДРК-1 и находилась в пределах от 2,2 до 6,3 мЗв, что является допустимой при данном исследовании в соответствии со СНИП от 2005 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для правильной диагностики при неполных внутренних фистулах важно определить локализацию внутреннего отверстия свища, особенности ветвления свищевого хода, отношение его к наружному сфинктеру, расположение гнойных полостей в параректальных клетчаточных пространствах, выраженность рубцового и воспалительного процесса.

Этим требованиям наиболее полно соответствовали данные УЗИ ректальным датчиком, при котором для неполного внутреннего свища прямой кишки была характерна визуализация его хода на всем протяжении, в виде продолговатого свищеподобного жидкостного образования, располагающегося либо межсфинктерно ниже зубчатой линии, либо подслизисто выше зубчатой линии, либо трансфинктерно (Рис. 1).

Таблица 1. Частота выявления внутреннего свищевого отверстия при пальцевом, УЗи методах исследования и данным интраоперационной ревизии (n=50)

Локализация внутреннего отверстия	Методы исследования	Пальцевое исследование	УЗИ	Интраоперационная ревизия
Передняя крипта		17 (34%)	17 (34%)	17 (34%)
Задняя крипта		24 (48%)	23 (46%)	24 (48%)
Боковая крипта		7 (14%)	8 (16%)	9 (18%)
Всего		48 (96%)	48 (96%)	50 (100%)

На данной ультрасонограмме представлен неполный внутренний свищ прямой кишки (2), проявляющийся затеком, который имеет подслизистое расположение и прилежит к внутреннему сфинктеру (1).

Для оценки эффективности УЗИ исследования в диагностике локализации свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру заднего прохода, гнойных полостей и инфильтратов в клетчаточных пространствах малого таза, а так же локализации внутреннего отверстия при неполных внутренних свищах прямой кишки, проведено сопоставление результатов ультразвукового исследования с данными пальцевого обследования и интраоперационной ревизии.

Результаты проведенных исследований в диагностике внутреннего свищевого отверстия представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, внутреннее свищевое отверстие во время интраоперационной ревизии выявлено у всех 50 (100%) оперированных больных. По данным УЗИ, внутреннее отверстие выявлено у 48 (96%) оперированных больных, по данным пальцевого исследования – у 48 (96%) оперированных больных.

При рентгенологическом исследовании для неполного внутреннего свища было характерно наличие свищевого хода, оканчивающегося слепо или полностью в параректальной клетчатке и наличие внутреннего свищевого отверстия, локализующегося в области анальной крипты (Рис. 2).

На данной рентгенограмме выявляется выход контрастной взвеси через неполный внутренний свищ (1). Свищ оканчивается слепо в виде небольшой полости (2) в параректальной клетчатке на уровне средней трети анального канала.

Для оценки эффективности рентгенологического исследования в диагностике внутреннего свищевого отверстия у больных неполными внутренними свищами проведено сопоставление результатов рентгенологического исследования с данными пальцевого обследования и интраоперационной ревизии (Табл. 2).

Как видно из таблицы, по данным рентгенологического обследования, внутреннее свищевое отверстие удалось визуализировать у 7 из 20 оперированных больных, на основании наличия контрастированного свищевого хода, оканчивающегося слепо, или выявляющегося депо бариевой взвеси в анальном канале, что составило 35% от всех оперированных больных.

При изучении сравнительных результатов эффективности диагностики внутреннего свищевого отверстия, по данным пальцевого, ультразвукового и рентгенологического методов исследования, было установлено, что пальцевой метод исследования в диагностике выявления внутреннего свищевого отверстия оказался эффективным в 96% наблюдений, однако его точность зависит от тактильной чувствительности исследователя. Ультразвуковой метод исследования в диагностике выявления внутреннего свищевого отверстия оказался инфор-

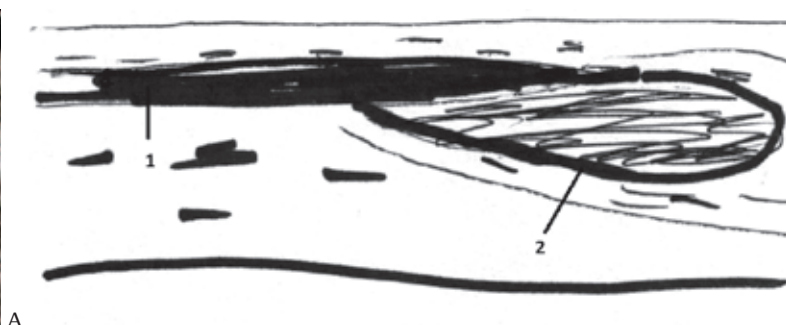
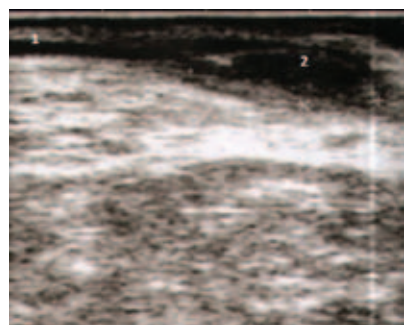


Рисунок 1. Эхограмма (А) и схема (Б) неполного внутреннего свища прямой кишки. 1 – внутренний сфинктер, 2 – свищеподобный затек

Таблица 2. Частота выявления внутреннего свищевого отверстия при пальцевом, рентгенологическом методах исследования и данных интраоперационной ревизии (n= 20).

Локализация внутреннего отверстия	Методы исследования	Пальцевое исследование	Рентгенологическое исследование	Интраоперационная ревизия
Передняя крипта		7 (35%)	2 (10%)	7 (35%)
Задняя крипта		10 (50%)	4 (20%)	10 (50%)
Боковая крипта		3 (15%)	1 (5%)	3 (15%)
Всего		20 (100%)	7 (35%)	20 (100%)

Таблица 3. Частота выявления гнойных полостей при пальцевом, УЗИ методах исследования и данных интраоперационной ревизии (n= 25)

Методы исследования	Локализация гнойных полостей			
	Подкожно	Параректально	Ишиоректально	Всего
Пальцевое исследование	3 (12%)	-	-	3 (12%)
УЗИ	3 (12%)	10 (40%)	7 (28%)	20 (80%)
Интраоперационная ревизия	3 (12%)	14 (56%)	8 (32%)	25 (100%)

мативным у 96%, тогда как рентгенологический метод исследования оказался информативным лишь в 35% наблюдений, что свидетельствует о его низкой эффективности при выявлении внутреннего свищевого отверстия у больных с неполными внутренними свищами прямой кишки.

Во время проведения интраоперационной ревизии у 50 пациентов с неполными внутренними свищами, только у 25 (50%) выявлялись гнойные полости, которые локализовались в различных клетчаточных пространствах полости таза.

Учитывая, что «золотым стандартом» в выявлении локализации гнойных полостей является интраоперационная ревизия, мы приняли количество выявленных при этом полостей за 100% и сопоста-

вили результаты операций с пальцевым и ультразвуковым методами исследования.

При сопоставлении результатов исследований в диагностике гнойных полостей следует отметить, что при пальцевом исследовании в 3 (12%) из 25 случаев удалось выявить инфильтрат, который локализовался подкожно. Полости и затеки, локализующиеся более глубоко в клетчатке, пальцевым методом выявить не удастся. Данные УЗИ и интраоперационной ревизии не совпали в 5 (20%) случаях.

При ретроспективном анализе этих наблюдений установлено, что случаи несовпадения данных УЗИ и интраоперационной ревизии объясняются, скорее всего, разницей во времени проведения мани-

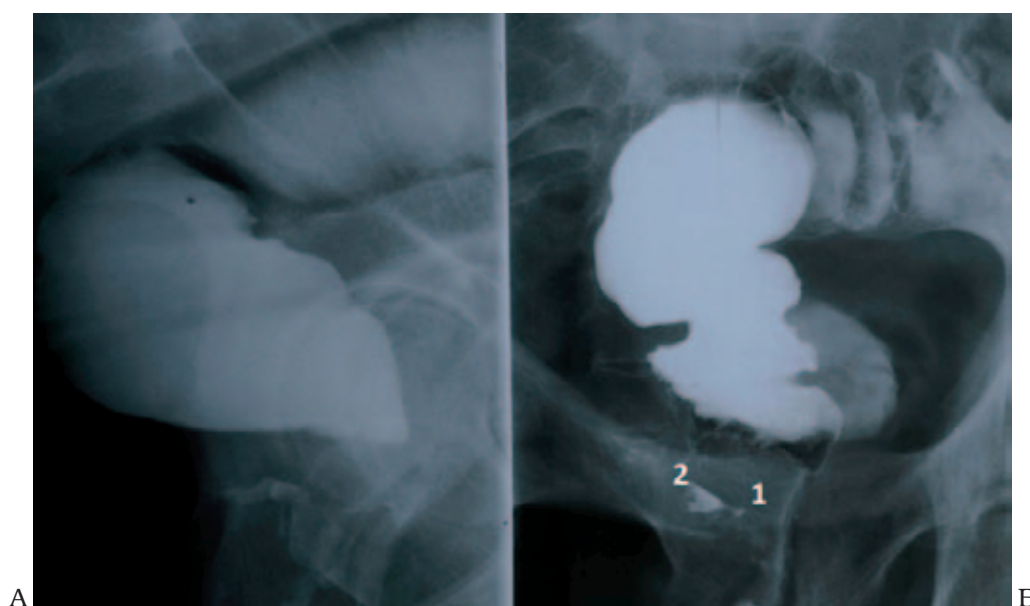


Рисунок 2. Рентгенограмма прямой кишки и анального канала у пациента с неполным внутренним свищом прямой кишки. А – боковая проекция, Б – прямая проекция. 1 – свищевой ход, 2 – полость в параректальной клетчатке

Таблица 4. Частота выявления гнойных полостей при пальцевом, рентгенологическом методах исследования и данных интраоперационной ревизии (n= 11)

Методы исследования	Локализация гнойных полостей			Всего
	Подкожно	Параректально	Ишеоректально	
Пальцевое исследование	2 (18%)	-	-	2 (18%)
Рентгенологическое исследование	2 (18%)	2 (18%)	1 (9%)	5 (45%)
Интраоперационная ревизия	2 (18%)	6 (55%)	3 (27%)	11 (100%)

пуляций и хирургического вмешательства, которая составила от 1,5 до 3 месяцев, что не исключает возможности формирования дополнительных гнойных полостей и затеков.

Из 50 оперированных больных рентгенологическое обследование проведено у 20 пациентов. У 11 из 20 больных во время операции, были выявлены гнойные полости в различных клетчаточных пространствах полости таза. Принимая за «золотой стандарт» интраоперационную ревизию, мы приняли количество выявленных при этом полостей за 100% и сопоставили результаты операции с пальцевым и рентгенологическим методами исследования.

При сопоставлении результатов исследований в диагностике гнойных полостей следует отметить, что при пальцевом исследовании в 2 (18%) случаях удалось выявить инфильтрат, который локализовался подкожно. Данные рентгенологического исследования и интраоперационной ревизии совпали в 5 (45%) случаях.

При изучении сравнительных результатов эффективности выявления гнойных полостей, по данным пальцевого, ультразвукового и рентгенологического методов исследования, нами установлено, что пальцевой метод позволил диагностировать гнойные полости, располагающиеся подкожно в 12-18% наблюдений. Гнойные полости, локализованные более глубоко в тканях, не были при этом доступны для выявления. Ультразвуковой метод исследования, оказался эффективным в 80% случаев, тогда как рентгенологический метод позволил выявить гнойные полости лишь в 45% наблюдений, что свидетельствует о более низкой диагностической ценности рентгенологического обследования при выявлении гнойных полостей у больных с неполными внутренними свищами прямой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенная сравнительная оценка эффективности УЗИ и рентгенологического исследования у больных с неполными внутренними свищами позволила нам сделать заключение, что эндоректальное ультразвуковое исследование на этапе предоперационного обследования больных с неполными внутренними свищами прямой

кишки позволяет выявить внутреннее свищевое отверстие у 96% обследованных больных, тогда как рентгенологический метод оказался информативен только у 35% пациентов. При этом гнойные полости удалось диагностировать в 80% и 45%, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2006. – с. 135-153.
2. Воробьев Г.И., Никитин В.Л., Ривкин В.Л. и соавт. Обследование проктологического больного. Методические рекомендации. – М, 1993. – 28 с.
3. Дульцев Ю.В., Саламов К.Н. Парапроктит. – М.: Медицина. – 1981. – 208 с.
4. Кузьминов А.М., Бородкин А.С., Волков М.В. и соавт. Результаты хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки путем низведения полнослойного сегмента стенки прямой кишки в анальный канал. Колопроктология. – 2004. – № 4. – с. 8-12.
5. Кузьминов А.М., Бородкин А.С., Чубаров Ю.Ю. и соавт. Свищи прямой кишки (хронический парапроктит). Хирургия (приложение к Consilium Medicum). – 2007. – № 2 – с. 47-50.
6. Канделаки С.М., Гаджиев Г.И., Богомазов Ю.К. и соавт. Возможности эндоректальной эхографии с контрастным усилением в диагностике свищевой формы парапроктитов. SonoAce-Ultrosoud. – № 12. – 2004. – с. 138-141.
7. Орлова Л.П., Филиппов Д.Ю., Турутин Ф.Д. и соавт. Первый опыт применения ультрасонографии в диагностике острого парапроктита. Ультразвуковая диагностика. – 1998. – № 2. – с. 39-43.
8. Орлова Л.П., Тихонов А.А., Титов А.Ю. и соавт. Ультразвуковой и рентгенологический методы исследования в диагностике трансфинктерных и экстрасфинктерных свищей прямой кишки. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – № 1. – с. 24-31.
9. Польшинский А.А., Либуркин М.М. Хронический парапроктит. Свищи прямой кишки. 4 Республиканская научно-практическая конферен-

- ция с международным участием по проктологии. – Минск. – 2001. – с. 67-68.
10. Попков О.В., Рычагов Г.П., Русинович В.М. Лечение свищей прямой кишки. Колопроктология. – 2011. – № 3 (приложение). – с. 45.
11. Тихонов А.А., Кузьминов А.М., Полетов Н.Н. и соавт. Рентгенологический метод в обследовании больных со свищами промежности. Вестник рентгенологии и радиологии. – 2001. – № 4. – с. 43-47.
12. Туйджанов Х.К., Шнигер Н.И. Рентгенодиагностика свищей прямой кишки и параректальной области. – М.: Медицина, 1974. – с. 239.
13. Шешаберидзе М.С. Оперативное лечение сложных экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей прямой кишки. Хирургия. – 2001. – № 10. – с. 43-46.
14. Buchanan G.N., Halligan S., Williams A.B. et al. Magnetic resonance imaging for primary fistula in ano. Br. J. Surg. – 2003. – 90:877-888.
15. Buchanan G.N., Bartram C.I., Williams A.B. et al. Value of hydrogen peroxide enhancement of three dimensional fistula-in-ano. Dis. Colon Rectum. – 2005. – 48: 141-147.
16. Bartram C., Buchanan G.N. Imaging anal fistula. Radiol Clin N Am. – 2003. – 41 (2):443-457.
17. Tan K.K., Kaur G., Burne C.M. et al. Long – term outcome of the anal fistula plug for anal fistula of cryptoglandular origin. Colorectal Dis. – 2013. – 15 (12):1510-1514.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА БРЮШНОЙ СТЕНКЕ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ

Помазкин В.И.

Свердловский областной клинический госпиталь для ветеранов войн,
г. Екатеринбург
(начальник госпиталя – Соловьев Р.В.)

Целью работы был анализ результатов одноэтапного хирургического лечения дефектов брюшной стенки с использованием синтетических материалов при операциях на толстой кишке у 74 больных. У 66 пациентов с ранее сформированной кишечной стомой проведена восстановительная операция с ликвидацией стомы. У 6 больных выполнена резекция толстой кишки и герниопластика при ранее существующей вентральной грыже. У 2 пациентов выполнена резекция толстой кишки и брюшной стенки с первичным закрытием ее дефекта. У 55 (74,3%) больных сетчатый эндопротез размещался ретромукулярно, у 15 (20,3%) фиксирован сверху апоневроза, у 4 (5,4%) пациентов в положении «in-lay». Послеоперационная летальность составила 1,4%. Раневые осложнения отмечены у 9 (12,2%) больных. Рецидив грыжи наблюдался у 1 (1,4%) пациента. Сделан вывод о том, что использование синтетических эндопротезов для восстановления брюшной стенки при операциях на толстой кишке не приводит к значительной частоте послеоперационных осложнений.

[Ключевые слова: послеоперационные грыжи, герниопластика, сетчатые эндопротезы]

REPAIR OF THE OF ABDOMINAL WALL AT OPERATIONS ON THE COLON

Pomazkin V.I.

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans, Yekaterinburg

The purpose of this report is to analyze of results of one-stage surgical treatment of defects of the abdominal wall with use of synthetic materials at operations on the colon at 74 patients. At 66 patients with earlier made intestinal stoma repair operation with liquidation of stoma were executed. At 6 patients the resection of the colon and hemiorrhaphy were made at earlier exist ventral incisional hernia. At 2 patients the resection of the colon and abdominal wall treated with primary closing of the formed defect. At 55 (74,3%) patients synthetic mesh prosthesis were to place in retromuscular space, at 15 (20,3%) in position «on lay», at 4 (5,4%) patients in position «in-lay». The postoperative death rate making 1,4%. Wounds complications was at 9 (12,2%) patients. Relapse of a hernia were observed at 1 patient (1,4%). The conclusion: Use synthetic mesh prosthesis for restoration of the abdominal wall at operations on the colon did not lead to considerable frequency of postoperative complications.

[Keywords: Incisional hernias, hemiorrhaphy, mesh prosthesis]

Адрес для переписки: Помазкин Вадим Игоревич, ул. Викулова д. 63/3, кв. 3, Екатеринбург, 620043,

тел: 8-343-3769416, +79193706044, e-mail: yunker@yandex.ru

Проблема лечения послеоперационных вентральных грыж сохраняет свою актуальность вследствие достаточно большого числа их возникновения. Частота образования грыж после плановых операций на органах брюшной полости составляет от 0,5 до 15%, а после экстренных вмешательств может достигать 55% [2,5]. Необходимость хирургического лечения заболеваний толстой кишки у пациентов, ранее перенесших операций на брюшной полости и имеющих послеоперационные грыжи, возникает достаточно часто. Этому способствует рост неотложной колоректальной патологии, приводящий к увеличению числа больных с временными кишечными стомами в сочетании с дефектами брюшной стенки [5]. Самым частым поздним осложнением при формировании илео- и колостом являются парастомальные грыжи, образующиеся в 15-58% случаев [8]. Кроме того, имеется группа больных с выявленной патологией толстой кишки,

требующей оперативного лечения при наличии у них вентральных грыж, после ранее выполненных операций на брюшной полости. Наконец расширение показаний к оперативному лечению местнораспространённого рака толстой кишки создало проблему закрытия дефекта брюшной стенки после ее резекции.

Спорным вопросом остается выбор оптимального способа устранения дефектов брюшной стенки при операциях с потенциальной раневой микробной контаминацией. Как известно, пластика местными тканями при больших послеоперационных грыжах связана с высоким риском возникновения их рецидивов. Применение современных сетчатых эндопротезов при герниопластике приводит к значительному уменьшению частоты образования повторных грыж [1,2]. Однако, существует исторически сложившееся мнение, что применение инородного материала для ликвидации дефек-

тов брюшной стенки в условиях потенциально инфицирования, в частности, при операциях на «открытой» толстой кишке, может приводить к увеличению количества раневых инфекционных осложнений [6]. Целью нашей работы являлся ретроспективный анализ результатов одномоментного хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж с использованием синтетических материалов при операциях на толстой кишке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2004 по 2013 гг. операции на толстой кишке с одновременным восстановлением послеоперационных дефектов брюшной стенки, требовавших использования синтетических материалов, произведены у 74 больных. Средний возраст пациентов составил $60,6 \pm 8,3$ лет. Мужчин из них было 45 (60,8%), женщин – 29 (39,2%).

Основным показанием к оперативному лечению у 66 (89,2%) больных являлось восстановление целостности кишечного тракта, с ликвидацией сформированной кишечной стомы. Ведущей патологией, приведшей к необходимости формирования стомы, являлся осложненный рак ободочной и прямой кишки (58 больных). Ранее этим пациентам выполнялась обструктивная резекция кишки по типу Гартмана. Концевая колостома была у 56 больных, илеостома – у 2.

У 6 пациентов стома была наложена по поводу осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки. У 2 больных, ранее оперированных по поводу язвенного колита с тяжелым течением, на первом этапе лечения была выполнена субтотальная колэктомия с формированием одностовольных илео- и сигмостомы.

Вентральную грыжу без кишечной стомы, возникшую после предыдущих операций на брюшной полости, имели 6 (8,1%) пациентов. У 3 из них показанием к оперативному лечению являлся первичный рак ободочной кишки. У 2 больных требовалось оперативное лечение по поводу осложнений болезни Крона. У 1 пациентки был местный рецидив рака прямой кишки.

У 2 больных дефект брюшной стенки был образован при ее резекции по поводу местнораспространенного рака ободочной кишки.

Площадь грыжевого дефекта у оперированных пациентов была от 120 до 520 см², как правило, с распространением на весь бывший лапаротомный разрез. У 59 (79,7%) больных срединная вентральная грыжа сопровождалась парастомальной. Основным показанием к использованию синтетического эндопротеза для пластики брюшной

стенки являлась ширина грыжевого дефекта, при которой сведение его краев сопровождалось бы значительным натяжением тканей и уменьшением объема брюшной полости. Все пациенты были оперированы в плановом порядке, с подготовкой толстой кишки. Операции производили не ранее, чем через 6 месяцев после первичного вмешательства, при ликвидации воспалительного процесса в брюшной стенке и брюшной полости.

Объем основного этапа операции при наличии одностовольной кишечной стомы у 63 больных заключался в наложении межкишечного анастомоза с ликвидацией стомы. У 2 из этих пациентов объем операции был расширен в связи с выявлением местнораспространенного рецидива рака в культе прямой кишки, у 2 больных потребовалась резекция стомированной кишки вследствие метастазно возникших опухолей. У 6 пациентов с дивертикулярной болезнью толстой кишки и колостомой была выполнена левосторонняя гемиколэктомия с ликвидацией стомы. У 2 больных после субтотальной колэктомии по поводу язвенного колита произведена брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием илео-анального резервуарного анастомоза с ликвидацией илеостомы. У пациентов без сформированной ранее стомы, у 3 при раке левой половины ободочной кишки была выполнена левосторонняя гемиколэктомия, у 2 больных с болезнью Крона – передняя резекция прямой кишки, у 1 пациентки с рецидивом рака прямой кишки – ее резекция с экстирпацией матки. В 2 случаях применение сетчатого эндопротеза было связано с резекцией брюшной стенки при правосторонней гемиколэктомии по поводу местнораспространенного рака правой половины ободочной кишки.

Для восстановления целостности кишечного тракта у 59 (79,7%) пациентов был использован ручной межкишечный анастомоз, у 15 (20,3%) – аппаратный. К особенностям восстановительных операций при кишечных стомах мы отнесли необходимость висцеролиза, протекавшего с техническими трудностями у 22 больных, что было связано с тотальным спаечным процессом в брюшной полости. При этом в 3 случаях было интраоперационное нарушение целостности тонкой кишки, что потребовало у 2 больных ушивания ее дефектов, а у одного пациента – дополнительной резекции тощей кишки.

После выполнения основного этапа вмешательства на толстой кишке производили подготовку грыжевых ворот для пластики и места внедрения синтетического сетчатого эндопротеза. Для пластики дефектов апоневроза использовали сетки с монофиламентной структурой: «Prolene» (Ethicon) и «Линтекс

эсфил» (ООО «Линтекс», Санкт-Петербург, Россия). У 55 (74,3%) больных эндопротез размещался ретромускулярно по методу Rives-Stoppa [9]. У 15 (20,3%) пациентов сетка была фиксирована сверху апоневроза и остатков грыжевого мешка («on-lay» методика). В 4 (5,4%) случаях фиксация эндопротеза производилась в «in-lay» положении. Из 59 больных, имеющих парастомальные грыжи, закрытие дефекта апоневроза в области лапаротомного доступа и в месте существования стомы производили отдельно у 45 пациентов. В 14 случаях была использована пластика единым эндопротезом как срединного дефекта, так и дефекта в области стомы. В брюшную полость всегда устанавливали контрольные дренажи. Подкожная клетчатка активно дренировалась у 20 (27,0%) больных. Общее время оперативного вмешательства при дополнении его герниопластикой сетчатым эндопротезом увеличивалось от 30 до 55 минут, в зависимости от величины грыжевого дефекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационная летальность составила 1,4%. Погибла одна больная от острого артериального мезентериального тромбоза с некрозом тонкой кишки. Мы не склонны считать, что пластика брюшной стенки спровоцировала его развитие. Раневые осложнения отмечены у 9 (12,2%) больных. Все они наблюдались при восстановительных операциях с ликвидацией кишечных стом. У 5 (6,8%) из них были ограниченные скопления серозного экссудата в срединной ране, потребовавшие неоднократного их опорожнения, но не приведшие к значительному ухудшению процесса ее заживления. У 2 (2,7%) пациентов развилось поверхностное нагноение подкожной клетчатки в месте существования стомы. У 2 (2,7%) больных был ограниченный краевой кожный некроз лапаротомной раны, приведший к частичному обнажению сетки, расположенной сверху апоневроза. Заживление происходило частично вторичным заживлением, удаления эндопротеза не потребовалось. Средний срок послеоперационного пребывания таких больных в стационаре составил $13,5 \pm 1,8$ дней.

Отдаленные результаты удалось проследить у 54 больных в сроки от 4 до 42 месяцев. Отдаленных инфекционных осложнений не отмечено ни у одного из них. Рецидив грыжи выявлен у 1 (1,4%) пациента. В 2 (2,7%) случаях появление грыжи возникло в месте существования стомы при обычном ушивании дефекта апоневроза, вне зоны расположения эндопротеза.

Несмотря на развитие оперативной техники и применение современных шовных материалов, послеоперационные вентральные грыжи продолжают оставаться частым осложнением вмешательств на органах брюшной полости [2,5]. Особенно это касается неотложных операций на толстой кишке, что связано с интраоперационным инфицированием как брюшной полости, так и послеоперационной раны, длительным парезом желудочно-кишечного тракта, необходимостью вмешательства у больных ослабленных наличием онкологического процесса или нарушениями, вызванными тяжелым течением воспалительных заболеваний. Нарушение целостности брюшной стенки у таких пациентов связано и с наличием кишечной стомы, формированием которой часто заканчиваются такие вмешательства [5,8]. Очевидно, что одномоментная ликвидация грыжевых дефектов при операциях на толстой кишке, особенно при реконструктивно-восстановительных операциях с ликвидацией колостомы, позволило бы уменьшить сроки реабилитации таких пациентов и существенно повысить качество их жизни.

Однако, показания к пластическим операциям на брюшной стенке при вмешательствах на толстой кишке традиционно рассматриваются осторожно, что связано с потенциальной возможностью интраоперационного инфицирования. Так раневые инфекционные осложнения могут возникать в 2-35% случаев после резекции толстой кишки [3,5]. Особенности опасения при этом касаются применения синтетических эндопротезов, использование которых стало «золотым стандартом» в современной герниологии. Без них невозможна ликвидация больших апоневротических дефектов. Даже при обширных грыжах использование синтетических материалов позволяет значительно сократить число рецидивов [1,2].

В известной литературе есть сообщения об успешном применении сетчатых эндопротезов в потенциально инфицированных областях: при ущемленной паховой грыже с некрозом тонкой кишки [10], холецистэктомии [7]. Кроме того, теперь не вызывает сомнения правомочность использования сеток при парастомальных грыжах [8]. Но использование синтетических материалов при операциях на «открытой» толстой кишке некоторыми авторами рекомендуется на втором этапе лечения [6]. Есть относительно немного работ, касающихся восстановления брюшной стенки при операциях на толстой кишке с хорошими результатами [4,5,11]. Наше исследование также показывает относительно небольшое количество осложнений герниопластики с использованием синтетических эндопротезов при операциях на толстой кишке. Хотя и мы

придерживаемся мнения, о том, что, безусловно, использования инородного материала нужно избегать в случаях явного инфицирования тканей (при перитоните, перфорации кишки). Мы также хотели бы подчеркнуть важность соблюдения принципов асептики при выполнении таких оперативных вмешательств, аккуратность их исполнения и необходимость обязательной антибиотикопрофилактики, а возможно антибиотикотерапии.

ВЫВОД

Одномоментная ликвидация дефектов брюшной стенки при операциях на толстой кишке с применением синтетических материалов связана с низкой частотой послеоперационных осложнений и позволяет ускорить процесс полной реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егиев В.Н. Ненатяжная герниопластика. М: Медпрактика. – 2002. – 148 с.
2. Федоров В.Д., Адамян А.А., Гогия Б.Ш. Лечение больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж. Хирургия. – 2000. – № 1. – с. 11-14.
3. Birolini C., Utiyama E., Rodrigues A. et al. Elective colonic operation and prosthetic repair of incisional hernia: does contamination contraindicate abdominal wall prosthesis use? J.Am.Coll. Surg. – 2000. – vol. 191. – p. 366-372.
4. Campanelli G., Nicolosi F., Pettinary D. et al. Prosthetic repair, intestinal resection, and potentially contaminated areas: Safe and feasible? Hernia. – 2004. – vol. 8. – p. 190-192.
5. Geisler D. et al. Safety and outcome of use of nonabsorbable mesh for repair of fascial defects in the presence of open bowel. Dis. Colon Rectum. – 2003. – Vol. 46. – P. 1118-1123.
6. Leber G., Alexander A., Reed W. Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. Arch.Surg. – 1998. – vol. 133. p. 378-382.
7. Sarli L., Villa F., Marchesi F. Hernioplasty and simultaneous laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study of open tension-free versus laparoscopic inguinal hernia repair. Surgery. – 2001. – vol. 129. – p. 530-536.
8. Steele S. et al. Is parastomal hernia repair with polypropylene mesh safe? Am. J. Surg. – 2003. – vol. 185. – p. 436-440.
9. Stoppa R. et al. Current surgical treatment of postoperative eventrations. Int. Surg. – 1987. – vol. 72. – p. 42-44.
10. Wysocki A., Pozniczek M., Krzywon J. et al. Use of polypropylene prostheses for strangulated inguinal and incisional hernias. Hernia. – 2001. – vol. 5. – p. 105-106.
11. Vix J. The treatment of incisional and abdominal hernia with a prosthesis in potentially infected tissues: a series of 47 cases. Hernia. – 1997. – vol. 1. – p. 157-161.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА В СХЕМЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Расулов А.О.,¹ Гордеев С.С.,¹ Ткачев С.И.,² Кузьмичев Д.В.,¹ Мамедли З.З.,¹
Тамразов Р.И.,¹ Мадьяров Д.М.,¹ Джумабаев Х.Э.,¹ Козлов Н.А.³

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, г. Москва
(директор – академии РАН и РАМН М.И.Давыдов)

¹отделение проктологии

²отдел радиационной онкологии

³отделение патоморфологии

Метронидазол – гипоксический радиосенсибилизатор, который в доклинических испытаниях демонстрировал высокую эффективность усиления лучевых повреждений клеток солидных опухолей. Целью нашей работы было оценить эффективность добавления метронидазола к химиолучевой терапии локализованного рака прямой кишки.

МЕТОДЫ. В проспективное рандомизированное исследование включались больные *cmT2-3N0-2M0* раком прямой кишки. Всем пациентам проводилась химиолучевая терапия РОД 5 Гр, СОД 25 Гр на фоне химиотерапии фторпириимидинами, локальной гипертермии в дни 3, 5. В исследуемой группе пациентам интраректально вводилась композиция, содержащая 18 г метронидазола в дни 3, 5 лучевой терапии. Основными оцениваемыми параметрами были лечебный патоморфоз и токсичность, дополнительными – частота интра- и послеоперационных осложнений, частота сфинктеросохраняющих операций, рецидивов и метастазов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включено 44 пациента: 22 – в группу А (с добавлением метронидазола) и 22 – в группу В (без добавления метронидазола). Полный морфологический ответ опухоли на лечение отмечен у 3 (13,7%) пациентов в группе А и у 6 (27,3%) пациентов в группе В ($p=0,2622$). Токсичности 4-5 степени не отмечено. Токсичность 3 степени отмечена у 4 (18,2%) и 2 (9,1%) пациентов в группах А и В, соответственно, ($p=0,3796$). Общая частота послеоперационных осложнений составила 22,7% ($n=5$) в группе А и 18,2% ($n=4$) – в группе В ($p=0,7086$). Сфинктеросохраняющие операции были выполнены у 20 (90,9%) пациентов в группе А и у 20 (90,9%) пациентов в группе В. У 1 пациента в группе А развился рецидив.

ВЫВОДЫ. В нашем исследовании не удалось продемонстрировать преимущества добавления метронидазола в химиолучевую терапию локализованного рака прямой кишки.

[Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, гипоксическая радиосенсибилизация, метронидазол]

COMBINATION OF METRONIDAZOLE WITH CHEMORADIOTHERAPY IN LOCALIZED RECTAL CANCER: A PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL

Rasulov A., Gordeev S., Tkachev S., Kuz'michev D., Mamedli Z., Tamrazov R., Mad'yarov D., Dzhumambaev H., Kozlov N.
Blokhin's Oncology Research Center, Moscow

Metronidazole is a hypoxic radiosensitizer that demonstrated high radiosensitizing efficacy in preclinical trials in solid tumors. The aim of our study is to investigate efficacy of metronidazole combination with chemoradiotherapy for localized rectal cancer.

METHODS. *cmT2-3N0-2M0* rectal cancer patients were included in this prospective randomized clinical trial. All patients received 5x5 Gy radiotherapy with fluoropyrimidines and local hyperthermia on days 3 and 5. Patients Primary endpoints included tumor regression and toxicity, secondary – perioperative complications, sphincter preservation rate, local recurrence and distant metastasis rate.

RESULTS. 44 patients were enrolled: 22 in group A received metronidazole, 22 in group B received standard chemoradiotherapy. 3 (13,7%) patients in group A and 6 (27,3%) patients in group B had pCR ($p=0,2622$). No grade 4-5 toxicity was observed. 4 (18,2%) patients in group A and 2 (9,1%) patients in group B experienced grade 3 toxicity ($p=0,3796$). Postoperative complications rate was 22,7% ($n=5$) and 18,2% ($n=4$) accordingly. Sphincter-sparing surgery was performed in 20 (90,9%) in each group. 1 patient in group A developed a local recurrence.

CONCLUSIONS. In this trial we did not observe any benefits from addition of metronidazole to localized rectal cancer chemoradiotherapy.

[Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, hypoxic radiosensitization, metronidazole]

**Адрес для переписки: Гордеев Сергей Сергеевич, РОНЦ им.Н.Н.Блохина, Каширское ш., д. 23, Москва, 115478,
моб. тел.: 8-910-450-12-13, e-mail: ss.netoncology@gmail.com**

Несмотря на совершенствование методов хирургического и комбинированного лечения, рецидивы рака прямой кишки развиваются у 5-15%

радикально оперированных пациентов, а полного морфологического эффекта после химиолучевой терапии удаётся добиться только у 10-20% боль-

ных [1]. Возможным направлением исследований для решения этой проблемы является селективное воздействие на радиорезистентные гипоксические клетки опухоли.

Радиорезистентность является одной из основных проблем лучевой терапии злокачественных новообразований. Ключевым механизмом развития радиорезистентности является гипоксия. Вследствие непропорционального увеличения объёма ткани и неоангиогенеза в солидных опухолях в их структуре появляются участки с плохим кровоснабжением и низким парциальным давлением кислорода. Клетки в этих зонах становятся гипоксическими, приобретают радиорезистентность, и, часто, более агрессивный фенотип [2,3]. Впервые феномен радиорезистентности, вследствие гипоксии, описал в 1909 году Gottwald Schwarz [4]. Он назвал его «компрессионной анемией» и описал возможность подведения более высоких доз облучения при предварительной перевязке соответствующей конечности эластичным жгутом. Гипоксия, как механизм радиорезистентности злокачественных новообразований, была определена только в 1953 году Gray L.H. [5]. Многие авторы считают наличие маркёров гипоксии важным негативным прогностическим фактором, так как именно гипоксические клетки имеют наибольший потенциал для метастазирования [2,3,6]. Дозы лучевой терапии, необходимые для гибели гипоксических клеток, в 2-3 раза превышают таковые для клеток с нормальной оксигенацией [7].

Возможность селективного воздействия на наиболее агрессивную и радиорезистентную гипоксическую субпопуляцию опухоли долгое время была в центре внимания исследователей [8]. Одними из наиболее изучаемых и наиболее доступных гипоксических радиосенсибилизаторов являются препараты группы нитроимидазолов. К 1981 г. было проведено более 50 исследований нитроимидазолов в качестве радиосенсибилизаторов, при этом в лабораторных условиях их эффективность была подтверждена на всех моделях с различными культурами клеток [9]. Пик активности их изучения приходится на 1970-90 гг., затем интерес постепенно снижался, в первую очередь, из-за отсутствия поддержки соответствующих научных направлений и низкого коммерческого интереса к недорогим клиническим решениям [10].

Первыми изучаемыми препаратами этой группы были 2-нитроимидазолы (мизонидазол), однако, из-за высокого риска развития периферических нейропатий, вскоре были оставлены в пользу 5-нитроимидазолов (метронидазол, ниморазол) [11].

Несмотря на успешное исследование 3 фазы

ниморазола для лечения опухолей головы и шеи DAHANCA, сравнительно небольшой клинический эффект и отсутствие коммерческой поддержки не позволили методу продвинуться в клиническую практику, хотя он рутинно используется при лечении опухолей головы и шеи в ряде клиник Дании [11].

Сочетанное использование лучевой терапии, гипертермии и нитроимидазолов может взаимно повышать эффективность каждого из компонентов лечения [12-15].

Метронидазол, как и все нитроимидазолы, в качестве радиосенсибилизатора, по сути, является пролекарством и оказывает эффект за счёт предоставления электронов для формирования радикальных анионов на фоне лучевой терапии. Такую группу препаратов также называют электрон-акцепторными соединениями.

Сложность применения нитроимидазолов состоит в том, что требуется их высокая концентрация в ткани опухоли непосредственно в момент проведения сеанса лучевой терапии [16], а в клетках с достаточным содержанием кислорода эффект от их применения полностью отсутствует [17] (кислород имеет значительно большую реактивность и быстрее связывается со свободными радикалами повреждённой ДНК, не оставляя место для радиосенсибилизаторов). Закономерно, что доставляемый с кровью препарат, преимущественно, будет накапливаться в хорошо кровоснабжаемых оксигенированных клетках (где его присутствие не требуется), а для достижения терапевтической концентрации в гипоксических клетках будет требоваться более высокая дозировка.

Максимально высокие использованные в клинических исследованиях дозы метронидазола достигали 6 г/м^2 , при этом авторы констатировали отсутствие значимых побочных эффектов и возможности безопасного применения препарата в дозах 9,5-11 г/сут. до 3 раз в неделю [18].

Метронидазол потенциально может оказывать и самостоятельное прямое цитотоксическое действие на гипоксические клетки опухоли, у мышей в сравнительно небольших дозах он способен вызывать задержку роста опухоли более чем в 2 раза [26]. Тем не менее, на клинических моделях этого эффекта никогда не удавалось продемонстрировать. В сравнительном ретроспективном исследовании химиолучевой терапии локализованного рака прямой кишки и в несравнительном проспективном исследовании химиолучевой терапии местнораспространённого рака прямой кишки, проведённых в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», схемы лечения с использованием метронидазола демонстрировали высокие непосредственные

и отдалённые результаты [19-27]. Однако степень доказательности этих работ, различные временные периоды сбора материала, отсутствие проспективной рандомизации и наличие других компонентов лечения, способных оказать влияние на клинические результаты, не позволяют на основании этих данных судить о самостоятельной роли метронидазола как радиосенсибилизатора.

Ещё в 1961 г. Gray L.H. писал, что «критическим фактором для успеха и поражения в лучевой терапии может быть распределение кислорода в опухоли и весьма печально, что мы до сих пор столь невежественны в этом вопросе» [28].

Целью нашего исследования было изучить эффективность добавления метронидазола в составе полимерной композиции к химиолучевой терапии больных локализованным раком прямой кишки на основании показателя лечебного патоморфоза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. В исследование включались пациенты с локализованным раком прямой кишки cT2-3N0-2M0. Клиническое стадирование осуществлялось по системе TNM (7-я редакция) на основании данных МРТ малого таза. Другими критериями включения были общий статус по шкале Карновского 80 и выше, отсутствие отдалённых метастазов и метакронных злокачественных новообразований, отсутствие в анамнезе курсов лучевой или химиотерапии. Всем больным лечение проводилось в отделении проктологии РОНЦ имени Н.Н.Блохина в период с марта 2013 года по сентябрь 2014 года. Критериями исключения были беременность и лактация, установленная индивидуальная непереносимость компонентов лечения. В обязательную программу обследования входило проведение пальцевого ректального исследования, колоноскопии с биопсией, МРТ малого таза, КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием или УЗИ органов брюшной полости и малого таза и рентгенографии органов грудной клетки, определения уровней маркеров РЭА и СА 19.9. Все исследования за исключением КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, колоноскопии и рентгенографии лёгких повторялись перед оперативным вмешательством.

Схема лечения. Всем пациентам проводился курс химиолучевой терапии СОД 25 Гр на фоне 1 курса химиотерапии фторпиримидинами и (при технической доступности) 3 сеансов локальной гипертермии. Все пациенты методом «конвертов» были рандомизированы на 2 группы. Пациенты в группе

А (исследуемая) дополнительно получали метронидазол в дозе 18 г в составе полимерной композиции per rectum в дни 3, 5 за 5 часов до сеанса лучевой терапии, с экспозицией препарата 4-5 часов на фоне водной нагрузки. Пациентам в группе Б (контрольная) проводилась только химиолучевая или термехимиолучевая терапия.

Лучевая терапия. Дистанционная лучевая терапия проводилась с использованием 3D планирования и технологий IMRT и RapidArc. Клинический объём облучения включал первичную опухоль и все регионарные лимфатические узлы таза – параректальные, внутренние, наружные и общие подвздошные лимфатические узлы, obturatorные лимфатические узлы. Лучевое воздействие проводилось 5 раз в неделю с РОД 5 Гр до СОД 25 Гр.

Радиомодификаторы. Пациенты получали один из 3 режимов химиотерапии фторпиримидинами: капецитабин в дозе 2000 мг/м²/сут per os дни 1-14 или 5-фторурацил 425 мг/м² в/в 24-часовая инфузия дни 1-5 или тегафур в дозе 800 мг/м² per os дни 1-21. Дозы препаратов подбирались для достижения одинакового клинического эффекта. При технической доступности в дни 3,5 проводилась локальная гипертермия в течение 60 минут при температуре 41-45°C на аппарате «Яхта-4», «Ягель» или Synchrotherm. Температура в опухоли во время сеанса локальной гипертермии оценивалась при помощи термодатчика, находящегося на верхушке гибкого зонда диаметром 1 мм. Метронидазол в составе полимерной композиции в концентрации 18 г вводился внутриванально в дни 3,5 с экспозицией 5 часов перед сеансом лучевой терапии.

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение проводилось через 6-8 недель после окончания курса лучевой терапии. После лапаротомии выполняли ревизию органов брюшной полости. Выбор объёма операции оставался за хирургом. Стандартными операциями были низкая передняя резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция с низведением сигмовидной кишки и брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы Statistica Software (Statsoft, Tulsa, OK), версии 7.1. Конечными точками исследования были повышение частоты лечебного патоморфоза 3-4 степени более чем на 10% в исследуемой группе и наличие осложнений 3-4 степени не более чем у 25% пациентов. Дополнительно изучалась частота выполнения сфинктеросохраняющих операций, частота интра- и послеоперационных осложнений, рецидивов и метастазов.

Для оценки влияния различных параметров иссле-

Таблица 1. Общие данные об исследуемых группах пациентов

	Группа А n (%)	Группа Б n (%)	p
Кол-во пациентов	22	22	
Пол			
Мужчины	7 (31,8)	15 (68,2)	0,015
Женщины	15 (68,2)	7 (31,8)	
Медиана возраста, лет	63,4	62,3	
Min-Max	30-75	40-84	
Морфологическое строение			
Высоко-дифференцированная а/к	1 (4,5)	6 (27,3)	0,039
Умеренно-дифференцированная а/к	18 (81,8)	16 (72,7)	0,471
Низко-дифференцированная а/к	1 (4,5)	-	0,317
Слезеобразующая а/к	2 (9,2)	-	0,147
Расстояние от переходной складки			
<5 см	6 (27,3)	5 (22,7)	0,727
5-10 см	11 (50)	11 (50)	1,0
10-15 см	5 (22,7)	6 (27,3)	0,727
Стадия T			
T2	2 (9,2)	1 (4,5)	0,549
T3	20 (90,8)	21 (95,5)	
TNM			
IIВ	13 (59,1)	15 (68,2)	0,530
IIIВ	7 (31,8)	5 (22,7)	0,498
IIIС	2 (9,1)	2 (9,1)	1,0

дуемой группы на вероятность достижения лечебного патоморфоза использовалась биномиальная регрессия. Токсичность лечения определялась от момента начала лечения до дня хирургического лечения по шкале NCI-CTC v. 3.0. Для сравнения качественных признаков использовался X²-тест с поправкой Йетса или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты. В исследование было включено 44 пациента: 22 пациента в группу А и 22 пациента в группу Б. Общие данные об исследуемой группе представлены в таблице 1.

В исследуемой группе было достоверно больше пациентов женского пола и меньше пациентов с высокой степенью дифференцировки опухоли.

Неoadьювантное лечение. Все пациенты завершили лечение в соответствии с протоколом. 6 пациентам в исследуемой группе и 17 пациентам в контрольной группе по техническим причинам не проводилась локальная гипертермия (p=0,009). Таким образом, пациенты в исследуемой группе достоверно чаще получали дополнительный радиосенсибилизатор. В качестве химиотерапии капецитабин получали 9 (40,9%) пациентов в исследуемой

и 12 (54,5%) – в контрольной группе (p=0,4), 5-фторурацил – 6 (27,4%) и 5 (22,7%) пациентов (p=0,7), тегафур – 7 (31,8%) и 5 (22,7%) пациентов (p=0,4), соответственно.

Токсичность лечения. Побочные эффекты лечения отмечались у 18 (81,8%) из 22 пациентов в исследуемой группе и у 13 (59,1%) из 22 пациентов в контрольной группе (p=0,0985). Распределение по степеням токсичности (Табл. 2).

Таблица 2. Токсичность лечения в исследуемых группах

Степень токсичности	Группа А (n = 22) N (%)	Группа Б (n = 22) N (%)	p
0	4 (18,2)	9 (40,9)	0,0985
1	5 (22,7)	4 (18,2)	0,7086
2	9 (40,9)	7 (31,8)	0,5308
3	4 (18,2)	2 (9,1)	0,3796

Таким образом, отмечалась тенденция к повышению числа осложнений в исследуемой группе, но различия не достигли статистической достоверности.

В структуре осложнений преобладала диарея – у 13 (59,1%) пациентов исследуемой группы и у 10 (45,5%) пациентов контрольной группы (p=0,3652); реже отмечался проктит – у 4 (18,2%) и 1 (4,5%), соответственно, (p=0,1542) и цистит – у 1 пациента в исследуемой группе и развитие нестабильной

стенокардии – у 1 пациента в контрольной группе. Гематологической токсичности не отмечено. Токсичность 3 степени в исследуемой группе была представлена диареей у 3 пациентов и проктитом у 1 пациента, в контрольной группе – диареей у 1 пациента и эпизодом нестабильной стенокардии у 1 пациента непосредственно после завершения курса химиолучевой терапии.

Хирургическое лечение. Интра- и послеоперационные осложнения.

Медиана времени до хирургического лечения в исследуемой группе составила 45 дней и 49,5 дней – в контрольной группе.

У 1 пациента в группе А интраоперационно отмечено кровотечение из крестцовых вен, в связи с чем после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с колостомой выполнена тампонада полости малого таза. Других интраоперационных осложнений не отмечено.

Общая частота послеоперационных осложнений составила 22,7% (n=5) в группе А и 18,2% (n=4) в группе Б (p=0,7086). Несостоятельность анастомоза развилась у 2 (9,1%) пациентов в исследуемой и у 2 (9,1%) пациентов в контрольной группе. В контрольной группе у 1 пациента сформировалась гематома в пресакральном пространстве (осложнение было купировано консервативно промыванием растворами антисептиков через дренажи) и у 1 пациента развился панкреатит (также консервативное лечение с положительным эффектом). У 3 (13,65%) пациентов в группе А после операции развилась атония мочевого пузыря (p=0,07). У всех пациентов самостоятельное мочеиспускание было восстановлено после курса электростимуляции.

Сфинктеросохраняющее лечение было выполнено у 20 (90,9%) пациентов в исследуемой группе и у 20 (90,9%) пациентов в контрольной группе.

Патоморфологическое исследование. У всех пациентов в обеих группах операции были выполнены в объеме R0.

Распределение пациентов в исследуемых группах по частоте лечебного патоморфоза представлено в таблице 3.

Таблица 3. Патоморфоз

Степень патоморфоза	Группа А (n = 22) N (%)	Группа Б (n = 22) N (%)	p
1	3 (13,65)	4 (18,2)	0,68
2	7 (31,8)	4 (18,2)	0,29
3	9 (40,9)	7 (31,8)	0,53
4	3 (13,65)	6 (27,3)	0,26

Таким образом, несмотря на использование метронидазола и достоверно более частое использование локальной гипертермии в исследуемой группе, тен-

денция к более высокой частоте полного морфологического ответа (в два раза) была в контрольной группе. Суммарно частота полного и почти полного (3+4 степень) ответа на лечение составила 54,65% в группе А и 59,6% – в группе Б. Несмотря на наличие описанных выше различий в исследуемых группах, ни один из параметров – пол пациентов, степень дифференцировки опухоли при анализе с использованием биномиальной регрессии достоверно не влиял на вероятность достижения полного лечебного патоморфоза или патоморфоза 3-4 степени.

Отдалённые результаты лечения. Медиана наблюдения составила 8,2 месяца, что не позволяет на данном этапе судить о показателях выживаемости. За этот период у 1 пациента в исследуемой группе развился рецидив заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, многообещающие результаты лабораторных исследований очень редко находят подтверждение в реальной клинической практике. Ярким примером может служить история препарата тирапазамин, который был селективно направлен против гипоксических клеток, прошёл успешные доклинические и клинические испытания вплоть до исследований III фазы, но не смог продемонстрировать преимущества для пациентов [29-31].

Использование метронидазола в нашей работе не только не привело к повышению лечебного патоморфоза, но в исследуемой группе была тенденция к меньшему ответу на лечение и более высокой токсичности. Тем не менее, при условии эффективности метронидазола как радиосенсибилизатора у больных раком прямой кишки следовало ожидать хотя бы минимальной тенденции к усилению степени лучевых повреждений в опухоли. Отмеченные в нашей работе различия в составе исследуемых групп не были достоверны при регрессионном анализе и не могли повлиять на результаты в пользу контрольной группы. Для окончательного суждения об эффективности препарата необходимы отдалённые результаты исследования. С точки зрения возможного применения аналогичных доз метронидазола для других клинических моделей, мы можем говорить о наличии тенденции к увеличению числа побочных эффектов, но приемлемом профиле токсичности химиолучевой терапии с этим радиосенсибилизатором. В нашем исследовании ни у одного пациента не отмечено токсичности 4 степени, токсичность 3 степени в исследуемой группе составила всего 18,2%.

Проблемой для внедрения предложенной методики является гетерогенность структуры опухолей в исследовании. Использование гипоксических радиосенсибилизаторов основывается на абстрактном предположении о наличии клинически значимых участков гипоксии у всех пациентов. В то же время при объективном измерении маркёров гипоксии в других работах соответствующие изменения отмечаются только у 30-70% больных [32-34]. Хотя такой разброс значений в литературе может свидетельствовать о несовершенстве диагностических методов определения гипоксии, очевидно, что наличие клинически значимых гипоксических участков характерно не для всех солидных опухолей. Кроме того, плоскоклеточные раки, развивающиеся из исходно маловаскуляризованного эпителия, более склонны к гипоксии, чем аденокарциномы [8]. Вполне возможно, что метронидазол, как гипоксический радиосенсибилизатор, мог бы показать эффект при соответствующей предварительной селекции пациентов. Остаётся и вопрос о клинической значимости гипоксии. Есть экспериментальные данные о том, что в процессе лучевой терапии происходит реоксигенация гипоксических участков опухоли, и роль исходного состояния, таким образом, минимизируется [35-37].

Ряд других отличий экспериментальных и клинических моделей также требует рассмотрения. Основным механизмом действия метронидазола, как радиосенсибилизатора, является образование свободных радикалов и разрыв с их помощью цепей ДНК. В то же время повышение разрыва цепей ДНК далеко не всегда коррелирует с клоногенной выживаемостью клеток опухоли [38].

Гипоксические клетки остаются интересной мишенью для дальнейших исследований. Так, антигипоксическая ARCON-лучевая терапия продемонстрировала достоверное улучшение регионального контроля у больных раком гортани в исследовании III фазы [39]. При этом терапевтический эффект отмечался только у больных с положительным маркёром гипоксии пимонидазолом. Другой препарат из группы 5-нитроимидазолов – нимуразол – показал высокие результаты в исследовании III фазы лучевой терапии опухолей головы и шеи в 1998 году [11].

Интра ректальное введение метронидазола в дозе 1г в качестве радиосенсибилизатора запатентовано и используется в Уганде, где на эту тему завершено рандомизированное клиническое исследование больных раком шейки матки с сопутствующей анемией [40]. Там же Kibuuka подготовил к защите диссертацию, в которой говорится о повышении ответа на лечение при использовании метронидазола [41]. Отдалённые результаты исследования

пока недоступны, изучение продолжается.

Преимуществом нашей работы является то, что это единственное за последние 30 лет клиническое исследование использования гипоксических радиосенсибилизаторов в онкопроктологии. При этом применение метронидазола обосновано предшествующим изучением его фармакодинамики. Проспективный дизайн и наличие рандомизации делают его результаты особенно значимыми. Кроме того, это первое рандомизированное исследование, в котором продемонстрирована удовлетворительная переносимость метронидазола в крайне высокой дозе (18 г), хотя вопрос о его биологической доступности в составе полимерной композиции требует более детальных фармакодинамических исследований.

Значительным ограничением данной работы является небольшой объём исследуемой группы и использование суррогатной основной цели. В своём мета-анализе результатов использования гипоксических радиосенсибилизаторов Overgaard указывал на то, что применение этой группы препаратов, вероятно, эффективно, но не сможет принести повышение локорегионарного контроля более чем на 10% [8]. Для достижения необходимой силы исследования количество включенных в него больных должно составить порядка 1000. Вероятно, более значимого улучшения результатов возможно добиться при планировании исследования с селекцией группы на основе использования установленных маркёров гипоксии опухоли. Лечебный патоморфоз, хотя и является значимым показателем, лишь косвенно отражает эффективность лечения и не всегда влияет на отдалённые результаты. Тем не менее, в случае изучения нового препарата именно в роли радиосенсибилизатора, логично предположить, что его добавление, в первую очередь, должно влиять на выраженность лечебного патоморфоза.

Воздействие на гипоксические клетки опухоли остаётся в фокусе внимания ряда исследователей: в настоящее время клинические испытания проходят препараты тирапазамин, AQ4N, RSR13, мотексафин гадолиний, ингибиторы HIF-1. Вероятно, интерес клинического сообщества к гипоксической радиосенсибилизации вернётся, но не раньше, чем будет найдено коммерчески жизнеспособное решение данной проблемы. Проблема использования нитроимидазолов состоит в том, что пик активности их изучения пришёлся на период, когда не использовались ни адекватные методы дизайна исследований, ни изучения фармакодинамики и фармакокинетики, ни специфичные маркёры гипоксии опухоли. Воспроизведение таких работ на современном уровне требует значительных ресур-

сов и маловероятно, учитывая отсутствие коммерческого интереса к дешёвым клиническим решениям. Данные небольших одноцентровых исследований, таких как наше, нельзя считать решающими для оценки эффективности гипоксической радиосенсибилизации, и повлиять на клиническую практику они не смогут. Несмотря на более чем 100-летнюю историю изучения, вопрос о роли гипоксии в лучевой терапии остаётся открытым, но маловероятно, что его решение в современных условиях будет связано с использованием нитроимидазолов.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Caluwe L., Van Nieuwenhove Y., Ceelen W.P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – 2:p. – CD006041.
2. Chan D.A., Giaccia A.J. Hypoxia, gene expression, and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* – 2007.26 (2):p. 333-9.
3. Harris A.L., Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer.* 2002. – 2 (1):p. 38-47.
4. Schwarz G. Ueber Desensibilisierung gegen rontgen- undradiumstrahlen. *Munchener Medizinische Wochenschrift.* 1909. – 24:1-2.
5. Gray L.H. et al., The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br. J. Radiol.* – 1953. – 26 (312):p. 638-48.
6. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* – 2007. – 26 (2):p. 225-39.
7. Hall E.G. *Radiobiology for the radiologist.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2000:p. 678.
8. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J. Clin. Oncol.* – 2007. – 25 (26):p. 4066-74.
9. Adams G.E. Hypoxia-mediated drugs for radiation and chemotherapy. *Cancer.* – 1981. – 48 (3):p. 696-707.
10. Wardman P. Chemical radiosensitizers for use in radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* – 2007. – 19 (6):p. 397-417.
11. Overgaard J. et al. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA). Protocol 5-85. *Radiother. Oncol.* – 1998. – 46 (2):p. 135-46.
12. Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck – a systematic review and meta-analysis. *Radiother. Oncol.* – 2011. – 100 (1):p. 22-32.
13. Overgaard J. Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors. *Oncol. Res.* – 1994. – 6 (10-11):p. 509-18.
14. Hofer K.G. et al. Radiosensitization of hypoxic tumor cells by simultaneous administration of hyperthermia and nitroimidazoles. *Radiat. Res.* – 1977. – 70 (2):p. 362-77.
15. Goldfeder A., Brown M., Berger A. Enhancement of radioresponse of a mouse mammary carcinoma to combined treatments with hyperthermia and radiosensitizer misonidazole. *Cancer Res.* – 1979. – 39 (8):p. 2966-70.
16. Michael B.D., Harrop H.A., Maughan R.L. Fast response methods in the radiation chemistry of lethal damage in intact cells. *Radiation research (Proceedings of the Sixth International Congress), Tokyo, Japanese Association of Radiation Research.* – 288e296, – 1979.
17. Stewart F.A., Denekamp J., Randhawa V.S. Skin sensitization by misonidazole: a demonstration of uniform mild hypoxia. *Br. J. Cancer.* – 1982. – 45 (6):p. 869-77.
18. Urtasun R.C. et al. Phase I study of high-dose metronidazole: a specific in vivo and in vitro radiosensitizer of hypoxic cells. *Radiology.* – 1975. – 117 (1):p. 129-33.
19. Олтаржевская Н.Д. Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях: пат. 2352359. Россия, МПК А61К47/36. /Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, Ю.А. Барсуков и др.; ООО «НПО Текстильпрогресс ИА». № 2007139304/15; Заявл. 24.10.07; Оpubл. 20.04.09, Бюл. № 35.
20. Барсуков Ю.А. et al. Лечение рака прямой кишки с использованием нескольких радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии. *Мед. радиол.* – 2008 (2):p. 25-30.
21. Барсуков Ю.А. Способ лечения рака прямой кишки : пат. 2234318 Россия, МПК{7} А61К 31/41, А61К 31/10. /Ю.А. Барсуков, Н.Д. Олтаржевская, С.И. Ткачев и др.; Рос. онкол. науч. центр РАМН. № 2002126916/14; Заявл. 09.10.02; Оpubл. 20.08.04, Бюл. № 23.
22. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. *Радиобиология человека и животных. Учебное пособие.* М., Высшая школа. – 2004. – 552 с.
23. Bergan T. et al. Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole and their tissue penetration. *Scand. J. Gastroenterol.* – 1985. – 20 (8):p. 945-50.
24. Lamp K.C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin. Pharmacokin.* – 1999. – 36 (5):p. 353-73.
25. Саркисян Ю.Х., Антонова А.М., Воронина С.С. Опыт использования трихопола в комплексной лучевой терапии рака прямой кишки. *Мед. радиол.* – 1981. – № 8. – с. 7-11.

26. Foster J.L. et al. Metronidazole (Flagyl): characterization as a cytotoxic drug specific for hypoxic tumour cells. *Br. J. Cancer.* – 1976. – 33 (5):p. 485-90.
27. Барсуков Ю.А. et al. Создание новой формы метронидазола и её клиническое применение в схемах комплексного лечения больных раком прямой кишки. *Онкологическая Колопроктология.* – 2012. – № 3. – p. 11-19.
28. Gray L.H. Radiobiologic basis of oxygen as a modifying factor in radiation therapy. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* – 1961. – 85:p. 803-15.
29. Rischin D. et al. Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02, HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* – 2010. – 28 (18):p. 2989-95.
30. Williamson S.K. et al. Phase III trial of paclitaxelplus carboplatin with or without tirapazamine in advanced non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial. S0003. *J. Clin. Oncol.* – 2005. – 23 (36):p. 9097-104.
31. Di Silvestro P.A. et al. Phase III randomized trial of weekly cisplatin and irradiation versus cisplatin and tirapazamine and irradiation in stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* – 2014. – 32 (5):p. 458-64.
32. Koukourakis M.I. et al. Endogenous markers of two separate hypoxia response pathways (hypoxia inducible factor 2 alpha and carbonic anhydrase 9) are associated with radiotherapy failure in head and neck cancer patients recruited in the CHART randomized trial. *J. Clin. Oncol.* – 2006. – 24 (5):p. 727-35.
33. Segard T. et al. Detection of hypoxia with 18F-fluoromisonidazole (18F-FMISO) PET/CT in suspected or proven pancreatic cancer. *Clin. Nucl. Med.* – 2013. – 38 (1):p. 1-6.
34. Chen L. et al. (1)(8)F-HX4 hypoxia imaging with PET/CT in head and neck cancer: a comparison with (1)(8)F-FMISO. *Nucl. Med. Commun.* – 2012. – 33 (10):p. 1096-102.
35. Grau C., Overgaard J. The influence of radiation dose on the magnitude and kinetics of reoxygenation in a C3H mammary carcinoma. *Radiat. Res.* – 1990. – 122 (3):p. 309-15.
36. Eschmann S.M. et al. Hypoxia-imaging with (18)F-Misonidazole and PET: changes of kinetics during radiotherapy of head-and-neck cancer. *Radiother. Oncol.* – 2007. – 83 (3):p. 406-10.
37. Thorwarth D. et al. A model of reoxygenation dynamics of head-and-neck tumors based on serial 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography investigations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – 68 (2):p. 515-21.
38. Olive P.L., Banath J.P., MacPhail H.S. Lack of a correlation between radiosensitivity and DNA double-strand break induction or rejoining in six human tumor cell lines. *Cancer Res.* – 1994. – 54 (14):p. 3939-46.
39. Janssens G.O. et al. Accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide for laryngeal cancer: results of a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* – 2012. – 30 (15):p. 1777-83.
40. Kibuuka P. A Randomized Clinical Trial of Radiotherapy and Metronidazole Versus Radiotherapy Alone in Anaemic Patients With Advanced Cervical Cancer In Mulago. Электронный ресурс: [Mhttp://http://clinicaltrials.gov/show/NCT01937650M](http://http://clinicaltrials.gov/show/NCT01937650M), дата обращения 01.10.2014, 2014.
41. Kibuuka P. A randomised controlled trial of radiotherapy and metronidazole versus radiotherapy alone in anaemia patients with advanced cervical cancer in Mulago Hospital. Электронный ресурс: [Mhttp://makir.mak.ac.ug/handle/10570/1000M](http://makir.mak.ac.ug/handle/10570/1000M), дата обращения 01.10.2014, 2014.

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ПРЕДИКТОРЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕКТОЦЕЛЕ?

Шелыгин Ю.А., Бирюков О.М., Титов А.Ю., Фоменко О.Ю., Мудров А.А.

ФГБУ «ГНЦК колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – профессор, д.м.н. Ю.А. Шелыгин)

Исследование предпринято с целью выявления предикторов результатов хирургического лечения ректоцеле. В него включены 41 пациентка, которым была выполнена пластика ректовагинальной перегородки по поводу ректоцеле 2-3 ст. Отдаленные результаты были оценены в сроки от 6 до 60 мес. (медiana – 36). Улучшение функции кишки в первые месяцы после операции было отмечено у 35 (85,4%) пациенток (группа 1). У 6 (14,6%) больных улучшения функции прямой кишки после хирургического вмешательства не последовало (группа 2). В поисках предикторов результатов лечения был проведен сравнительный анализ в группах по следующим факторам: возраст больных, количество родов в анамнезе, длительность запоров, размер ректоцеле, наличие опущения промежности, среднее давление в анальном канале в покое, среднее давление при волевом сокращении. Статистически значимые различия были получены в показателях среднего давления в анальном канале при волевом сокращении ($99,35 \pm 28,74$ мм рт.ст – 1 группа; $77,13 \pm 4,31$ мм рт.ст – 2 группа; $p < 0,01$) и градиента между этим показателем и давлением покоя ($46,33 \pm 11,89$ мм рт.ст. – 1 группа; $19,07 \pm 8,91$ мм рт.ст. – 2 группа; $p < 0,01$). По другим параметрам статистически значимых различий выявлено не было. Таким образом, градиент давления в анальном канале при волевом усилии и в покое может рассматриваться в качестве предиктора результатов хирургического лечения пациенток с синдромом опущения промежности.

[Ключевые слова: синдром опущения промежности, ректоцеле]

DO THE PREDICTORS OF RESULTS OF RECTOCELE REPAIR EXIST?

Shelygin Y. A., Biryukov O. M., Titov A. Y., Fomenko O. Y., Mudrov A. A.,
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

This study was designed to detect the predictors of rectocele repair results. It included 41 women with 2-3 grade of symptomatic rectocele who were treated by reinforcement of rectovaginal septum with biological implant. Long-term outcomes were evaluated in 6 – 60 months (med. 36). Improvement of rectal evacuatory function noted 35 (85,4%) of patients (group 1), another 6 (14,6%) did not mention an improvement of anorectal symptoms after surgery (group 2). Comparative analysis between the groups to reveal the factors influenced on surgical outcomes, such as patient's age, duration of constipation, parity, rectocele depth, descending perineum syndrome, resting and squeeze pressure, resting and squeeze pressure gradient, was conducted. Squeeze pressure and resting/squeeze pressure gradient were significantly higher in patients of 1 group ($p < 0,01$). Other tests failed to show significant difference between the groups. Thus we are suppose to evaluate resting/squeeze pressure gradient as predictor of rectocele repair results.

[Key words: perineal descent syndrome, rectocele]

**Адрес для переписки: Бирюков Олег Михайлович, ФГБУ ГНЦ колопроктологии Минздрава России,
ул. Саляма-Адила, д. 2, Москва, 123423, e-mail: info@gnck.ru**

В последние десятилетия, на фоне изменяющейся демографической ситуации, синдром опущения промежности (СОП) у женщин, стал приобретать характер социальной проблемы. Развивающаяся в течение жизни слабость связочно-мышечного аппарата тазового дна, его повреждения во время осложненных родов приводят к опущению или даже выпадению органов таза, что проявляется стрессовым недержанием мочи, сексуальными расстройствами или синдромом обструктивной дефекации.

В колопроктологии наиболее часто встречается такое проявление синдрома опущения тазового дна как ректоцеле. Его распространенность среди женщин, имеющих жалобы на нарушение опорожнения прямой кишки, по данным разных авторов, составляет от 7,0 до 56,5%. [1,5,8,12,32,19]. Исследования Tjandra J.J. (1999), Van Laarhoven C.J.H.M. (1999),

показали, что при профилактических осмотрах женщин среднего и пожилого возраста проктография позволяет выявить ректоцеле у 15-80% обследованных [35,36]. При этом клинические проявления заболевания отмечаются, в среднем, лишь у 25%. В этой связи показания к операции определяются в большей степени не фактом наличия обнаруженных анатомических изменений, а характером клинических проявлений этого заболевания. Осторожность в выборе тактики лечения ректоцеле обусловлена еще и тем, что, несмотря на многообразие методов хирургической коррекции, неудовлетворительные результаты оперативного лечения составляют не более 50,1% [2,3,7,10,13,17,21,31,34].

Среди причин, обуславливающих неудовлетворительные результаты лечения ректоцеле, называются сопутствующие состояния, такие как дисплазия

Таблица 1. Система балльной оценки нарушений эвакуаторной функции толстой кишки

	Признак	Характеристика	Баллы
1.	Самостоятельный стул	- постоянно - временами - не отмечается	0 1 2
2.	Позывы на дефекацию	- постоянно - временами - не отмечается	0 1 2
3.	Применение слабительных средств	- не использует - временами - постоянно - снижение эффекта	0 1 2 3
4.	Использование очистительных клизм	- не использует - временами - постоянно - снижение эффекта	0 1 2 3
5.	Длительное натуживание при дефекации (> 25% от времени дефекации)	- не отмечается - временами - постоянно	0 1 2
6.	Плотный/фрагментированный кал	- не отмечается - временами - постоянно	0 1 2
7.	Ощущение неполного опорожнения при дефекации	- не отмечается - временами - постоянно	0 1 2
8.	Необходимость ручного пособия при дефекации	- не отмечается - временами - постоянно	0 1 2
9.	Наличие и давность запоров	- нет или до 1 года - 1 – 5 лет - 5 – 10 лет - 10 – 20 лет - свыше 20 лет	0 1 2 3 4

соединительной ткани, тазовая нейропатия, медленно-транзитный запор, снижение чувствительности прямой кишки, анизм [1,6,8,11,25,27,33]. Однако в доступной литературе мы не обнаружили сведений о прямой корреляционной зависимости результатов хирургического лечения ректоцеле от какого-либо из указанных факторов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление факторов-предикторов результатов хирургического лечения ректоцеле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 41 пациентка, оперированные в ГНЦК по поводу ректоцеле в период с 2008 по 2012 гг., проживающие в Москве и Московской области. Возраст больных варьировал от 42 до 68 лет (56,95±9,09). Ректоцеле 2 степени было у 16 (39,0%) пациенток, ректоцеле 3 степени – у 25 (61,0%). Анамнестические данные указывали на одни роды

у 12 (29,3%) женщин, у остальных 29 (70,7%) было зарегистрировано двое и более родов.

В качестве хирургического лечения ректоцеле всем больным была выполнена пластика ректовагинальной перегородки с использованием биологического имплантата. Послеоперационных осложнений отмечено не было

Результаты хирургического лечения ректоцеле оценивались в сроки от 6 до 60 месяцев после операции. Медиана прослеженности составила 36 месяцев. Субъективная оценка функции прямой кишки определялась по данным разработанной в клинике анкеты, которую пациентки заполняли до и после операции [4]. На каждый из 9 вопросов, включенных в анкету, давались варианты ответов, оцененные в баллах. Максимальная сумма – 22 балла – характеризовала наиболее выраженные нарушения эвакуации кишечного содержимого из толстой кишки (Табл. 1). Кроме того, все больные были дополнительно анкетированы по качеству жизни после операции (анкета IBS@OL UEGW99)[16]. Оценивалось влияние заболевания на физический и эмоциональный статус, сон, характер питания, основную деятельность и интимную жизнь пациента. Оптимальное каче-

ство жизни выражалось максимальной оценкой в 154 балла и приравнялось к 100% результату лечения. Также проводился объективный осмотр пациенток и инструментальное обследование (дефекография, профилометрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сведения, полученные из анкет наших пациенток показали, что 35 (85,4%) женщин отмечали значительное улучшение своего состояния в первые месяцы после операции (группа 1). На фоне предписанного режима питания, медикаментозной коррекции запоров у части больных, а также ограничения физических нагрузок им удавалось свободно без ручного вспоможения опорожнять прямую кишку и испытывать полное удовлетворение от дефекации. Средний балл нарушений эвакуаторной функции прямой кишки до операции у них составлял $10,6 \pm 4,0$, а после операции он равнялся $2,37 \pm 1,31$ ($p < 0,05$). Средние показатели качества жизни (по сведениям опросника IBSQOL UEGW99) в данной группе больных составили $123,00 \pm 16,10$ баллов, что являлось хорошей характеристикой послеоперационного самочувствия обследованных. Остальные 6 (14,6%) больных не отмечали улучшения своего состояния после хирургического вмешательства (группа 2). Этим пациенткам по-прежнему беспокоило ощущение неполного опорожнения прямой кишки, необходимость длительного натужива-

ния и ручного вспоможения для эвакуации каловых масс. Субъективная оценка эвакуаторной функции прямой кишки в этой группе выражалась следующими показателями: до операции – $8,7 \pm 3,6$ баллов, после операции – $7,9 \pm 3,1$ баллов, что говорило об отсутствии улучшения эвакуаторной функции прямой кишки. Средние показатели качества жизни (по сведениям опросника IBSQOL UEGW99) в данной группе больных составили $96,90 \pm 25,35$ баллов, что было значительно меньше, чем в 1-й группе и говорило о низком качестве жизни у данных больных.

При динамических осмотрах в более поздние сроки наблюдения было выявлено постепенное ухудшение эвакуаторной функции прямой кишки у пациенток, отмечавших ранее хороший результат. У них появлялось затруднение дефекации, ощущение неполного опорожнения прямой кишки, многие вновь были вынуждены прибегать к ручному пособию. Указанные изменения возникали в течение первых двух лет после операции, но, несмотря на это, большинство из пациенток характеризовали свое состояние как улучшение, по сравнению с дооперационным периодом (Рис. 1).

При контрольном рентгенологическом обследовании в период от 12 до 24 месяцев после хирургического лечения выявлено статистически значимое уменьшение размера ректоцеле после операции, как в первой, так и во второй группах (Табл. 2)

В то же время анализ результатов физиологического обследования не показал существенных различий, по сравнению с дооперационным периодом,

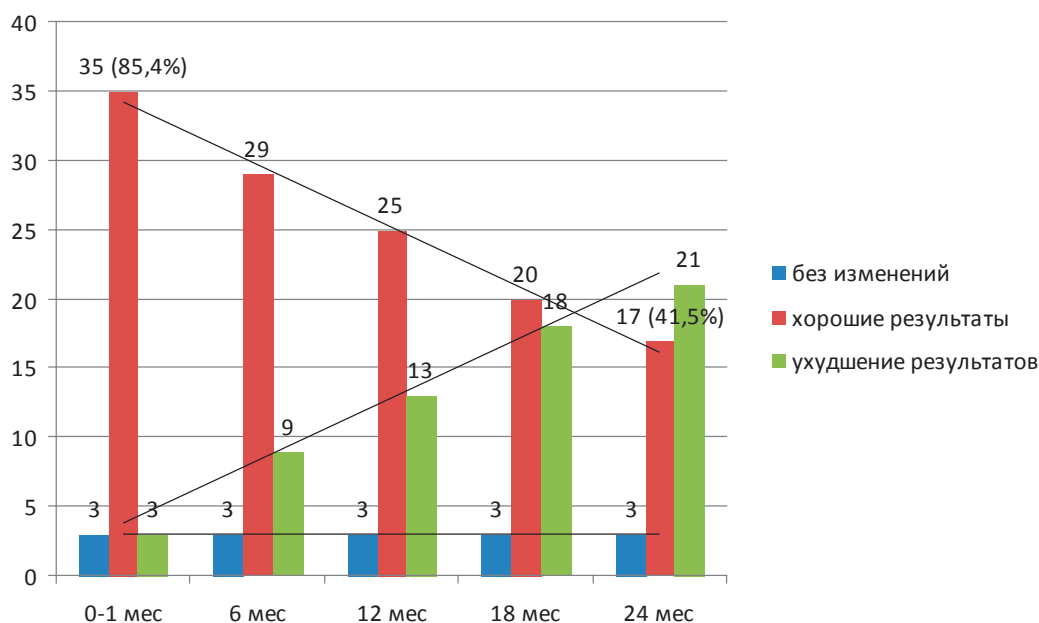


Рисунок 1. Динамика изменений результатов хирургического лечения ректоцеле в послеоперационном периоде

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов дефекографии до и после операции

Размер ректоцеле (см)	До операции		После операции	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
	4,23±1,27	5,0±0,75	1,63±1,44	2,8±1,73

Группа 1 – $p < 0,05$, Группа 2 – $p < 0,05$

Таблица 3. Сравнительная характеристика результатов профилометрии до и после операции

	До операции		После операции	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Среднее давление в анальном канале в покое (мм рт. ст.)	53,02±14,71	58,06±22,43	59,03±19,34	56,08±6,68
Среднее давление при волевом сокращении (мм рт. ст.)	99,35±28,74	77,13±4,31	110,66±31,07	69,45±15,06

Группа 1 – $p > 0,05$, Группа 2 – $p > 0,05$

Таблица 4. Сравнение групп для определения факторов, влияющих на результаты лечения

Фактор	Группа 1 (35)	Группа 2 (6)	p
Возраст (лет)	45,72±10,52	51,75±11,08	$p > 0,05$
Одни роды в анамнезе	12	-	$p > 0,05$
Более одних родов в анамнезе	23	6	$p > 0,05$
Длительность запоров (лет)	9,33±4,22	16,41±10,86	$p > 0,05$
Размер ректоцеле (см)	4,23±1,87	5,0±0,75	$p > 0,05$
Наличие синдрома опущения промежности (%)	94,3	100	$p > 0,05$
Среднее давление в анальном канале в покое (мм рт. ст.)	53,02±14,71	58,06±22,43	$p > 0,05$
Среднее давление при волевом сокращении (мм рт. ст.)	99,35±28,74	77,13±4,31	$p < 0,01$
Градиент среднего давления покоя и давления при волевом сокращении	46,33±11,89	19,07±8,91	$p < 0,01$

в обеих группах пациенток (Табл. 3)

Для выявления причин, оказывающих влияние на результаты лечения, был проведен сравнительный анализ в группах по следующим факторам: возраст больных, количество родов в анамнезе и длительность запоров. Нами проведено сравнение результатов дефекографии (размер ректоцеле, наличие опущения промежности) и профилометрии (среднее давление в анальном канале в покое, среднее давление при волевом сокращении) полученных при первичном обследовании больных (Табл. 4).

Статистически значимые различия были получены в показателях среднего давления в анальном канале при волевом сокращении (99,35±28,74 – 1 группа; 77,13±4,31 – 2 группа; $p < 0,01$) и градиента между этими показателями и давлением покоя (46,33±11,89 – 1 группа; 19,07±8,91 – 2 группа; $p < 0,01$), что может косвенно свидетельствовать о лучшей контрактной способности мышц тазового дна у пациенток, отметивших улучшение функции прямой кишки в послеоперационном периоде. По другим параметрам статистически значимых различий выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема лечения синдрома опущения промеж-

ности остается одним из сложных и до конца не разрешенных вопросов современной медицины. Несмотря на отдельные публикации об оригинальных методах хирургического лечения ректоцеле, позволяющих достигнуть хороших и удовлетворительных результатов в короткие сроки наблюдения [18,22,24,29], общий тон работ, изучавших отдаленные результаты лечения, нельзя назвать оптимистичным [14,15,17,23,26]. Независимо от методов хирургической коррекции данного состояния, прослеживается четкая тенденция к изменению благоприятных результатов с 80-90%, зарегистрированных в первые месяцы после операции, до 50% – в отдаленные сроки наблюдения [14,15,30]. В нашем исследовании мы также установили постепенное ухудшение функции прямой кишки, возникающее по мере увеличения срока послеоперационного периода, у 45% пациенток.

Причинами неутешительных результатов лечения ректоцеле могут быть психологические и физиологические проблемы, которые влияют на функцию прямой кишки [25]. Сочетание ректоцеле с оккультными патологическими состояниями Pescatori M. назвал «синдромом айсберга». В рамках проведенного им проспективного исследования были обследованы 100 пациенток с ректоцеле, сопровождавшимся выраженными эвакуаторными нарушениями из прямой кишки. У 2/3 из них был

выявлен тревожный или депрессивный синдром, что является негативным предиктором отдаленных результатов лечения, предполагаемого у этих больных. Кроме этого, у пациенток выявлены такие патологические изменения как энтероцеле (17%), диссинергия мышц тазового дна (44%), снижение ректальной чувствительности (33%) и замедление транзита по ободочной кишке (28%) [26].

Неблагоприятные результаты могут быть обусловлены и дегенеративно-дистрофическими изменениями в тканях тазового дна, которые развиваются у пациенток с синдромом опущения промежности. Существует ряд работ, указывающих на количественные изменения коллагена и эластина и регулирующих их синтез ферментов в связках малого таза (маточно-крестцовой, коронарной и др.), а также в стенке влагалища и уретры у женщин, страдающих СОП [6,11,28,37]. Эти данные подтверждены исследованием, проведенным в ГНЦК совместно с Первым МГМУ им. И.М.Сеченова и МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, которое позволило определить выраженные нарушения в структуре соединительной ткани у данной категории больных [9]. Они заключались в изменениях коллагенового каркаса кожи, связок промежности и стенок влагалища, значительным гиперэластозом, лимфостазом в соединительнотканых структурах промежности с периваскулярной инфильтрацией и дегрануляцией тучных клеток, а также снижением числа фибробластов с нарастанием в них дистрофических изменений и апоптоза.

Однако, пока не представляется возможным судить о данных изменениях как о первичном процессе или нарушениях, развивающихся вследствие других патогенных факторов. Мы не можем также ответить на вопросы: как связаны обнаруженные нарушения с нейро-физиологическими процессами, происходящими в мышцах тазового дна и какое влияние они могут оказывать на результаты лечения синдрома опущения промежности?

В нашем исследовании при сравнении показателей профилометрии в группах оперированных больных были выявлены статистически значимые различия в показателях градиента между давлением в анальном канале при волевом сокращении и давлением покоя у пациенток с хорошими результатами лечения. Эти данные позволяют полагать наличия у них более адекватной сократительной способности мышц тазового дна, что обуславливает благоприятные результаты. Таким образом, градиент давления в анальном канале при волевом усилии и в покое может рассматриваться как предиктор результатов лечения пациенток с синдромом опущения промежности.

Однако интерпретировать полученные данные

следует с осторожностью вследствие малочисленности наблюдений и того обстоятельства, что профилометрия, применявшаяся для оценки аноректальной функции, является нестандартизованным методом, который не исключает погрешности в прочтении результата.

В течение последнего года в нашем Центре для оценки функции анального сфинктера и аноректальной координации применяется новый, более точный метод исследования – манометрия высокого разрешения. Его преимущество заключается в том, с помощью 12 чувствительных датчиков, введенных в кишку, производится циркулярное измерение внутриспросветного давления в разных участках анального канала и аноректальной зоны. Полученные данные передаются на экран монитора в виде цветной диаграммы, которая в динамике отражает все изменения, возникающие во время тестовых маневров (покой, волевое усилие, натуживание, кашель). Это позволяет визуализировать аноректальную зону как динамичную структуру, синхронизировать данные и провести более точный сравнительный анализ между состоянием покоя и различными двигательными нагрузками. Мы предполагаем применить манометрию высокого разрешения во время следующего исследования, направленного на изучение функции аноректальной зоны у пациенток с синдромом опущения промежности и надеемся, что полученные данные дадут нам дополнительную информацию в поисках предикторов результатов хирургического лечения данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Градиент давления в анальном канале при волевом усилии и в покое можно рассматривать в качестве предиктора результатов хирургического лечения пациенток с синдромом опущения промежности. Однако, для получения более убедительных данных в пользу этого суждения необходимо проведение проспективного исследования с большим количеством наблюдений и использованием манометрии высокого разрешения как более точного метода оценки функционального состояния аноректальной зоны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминов А.М. Руководство по проктологии. Куйбышев: Книжное изд., 1971. – т. 2. – с. 437-453.
2. Абдуллаев М.Ш. Клиника, диагностика и лечение ректоцеле. Дисс. ... канд.мед.наук. – Алма-Ата. – 1989.
3. Беженарь В.Ф. Осложнения, возникающие при

- хирургическом лечении пролапса тазовых органов с использованием системы Prolift. Журнал акуш. и жен. бол. – 2009. – 58:5: 25-26.
4. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Титов А.Ю. и соавт. Особенности клинической картины и характер функциональных нарушений у больных с ректоцеле. Колопроктология. – 2004. – № 2 (8). – с. 8-14.
 5. Глебова Н.Н. Методы хирургического лечения опущения и выпадения матки и стенок влагалища. Тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции акушерство и гинекологии. Уфа. – 1989. – с. 58-62.
 6. Сухих Г.Т., Данилов А.Ю., Боташева Д.А. Некоторые аспекты развития пролапса гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 5. – с. 33-37.
 7. Тарасов Н.И., Миронов В.И., Шульгин А.С. Выбор метода оперативного лечения пролапса гениталий у женщин. Урология. – 2008. – 6: 33-37.
 8. Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Джанаев Ю.А. и соавт. Особенности клинической картины и характер нейро-функциональных нарушений у больных ректоцеле. Колопроктология. – 2012. – 4 (42). – с. 27-32.
 9. Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Шехтер А.Б. и соавт. Характер морфологических и нейрофизиологических изменений у женщин с синдромом опущения промежности. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. – № 1. – с. 71-74.
 10. Arnold M.W., Stewart W.R.C., Aguilar P.S. Rectocele repair: Four years' experience. Dis. Colon Rectum. – 1990. – 33. – p. 684-687.
 11. Barbiero E.C., Sartori M.G., Girao M.J. et al. Analysis of tipe I collagen in the parametrium of women with and without uterine prolapsed, according to hormonal status. Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Disfunct. – 2003. – 14:5:331-334.
 12. Block I.R. Transrectal repair of rectocele using obliterative suture. Dis. Colon Rectum. – 1986. – 29. – p. 707-711.
 13. Boccasanta P., Venturi M., Cioffi U. et al. Selection criteria and long-term results of surgery in symptomatic rectocele. Minerva Chir. – 2002. – № 57 (2). – p. 157-163.
 14. Boccasanta P., Venturi M., Calabro G. et al. Stapled transanal rectal resection in solitary rectal ulcer associated with prolapse of the rectum: A prospective study. Dis. Colon Rectum. – 2008. – 51:348-54.
 15. Chung C.S., Yu S.H., Lee J.E. et al. Comparison of long-term clinical outcomes according to the change in the rectocele depth between transanal and transvaginal repair for a symptomatic rectocele. J. Korean Soc. Coloproctol. Jun. – 2012. – 28 (3):140-144.
 16. Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E. et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Apr; 95 (4): 999-1007.
 17. Gagliardi G., Pescatori M., Altomare D.F. et al. Results, outcome predictors, and complications after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation. Dis. Colon Rectum. – 2008. – Feb;51 (2):186-95.
 18. Glavind K., Madsen H. A prospective study of the discrete fascial defect rectocele repair. Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2000. – 79 (2):145-147.
 19. Hicks C.W., Weinstein M., Wakamatsu M. et al. Are rectoceles the cause or the result of obstructed defecation syndrome? A prospective anorectal physiology study. Colorectal Dis. – 2013. – Aug; 15 (8):993-9.
 20. Jorge J.M., Wexner S.D., Ehrenpreis E.D. et al. Does perineal descent correlate with pudendal neuropathy? Dis. Colon Rectum. – 1993. – May;36 (5):475-83.
 21. Khubchandani I.T., Hakki A.R., Sheets J.R. et al. Endorectal repair of rectocele. Dis. Colon Rectum. – 1983. – 26. – p. 792-796.
 22. Leal V.M., Regadas F.S.P., Regadas S.M.M. et al. Clinical and functional evaluation of patients with rectocele and mucosal prolapse treated with transanal repair of rectocele and rectal mucosectomy with a single circular stapler (TRREMS). Tech. Coloproctol. – 2010. – December; 14 (4): 329-335.
 23. Madbouly K.M. et al. Disappointing long-term outcomes after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation. World J. Surg. – 2010. – Sep; 34 (9):2191-6.
 24. Mercer-Jones M.A., Sprowson A., Varma J.S. Outcome after transperineal mesh repair of rectocele: A case series. Dis. Colon Rectum. – 2004. – 47:864-868.
 25. Pescatori M., Spyrou M., Pulvurenti d'Urso A. A prospective evaluation of occult disorders in obstructed defecation using the 'iceberg diagram'. Colorectal Dis. – 2007. – 9:452-56.
 26. Pescatori M., Zbar A.P. Reinterventions after complicated or failed STARR procedure. Int. J. Colorectal Dis. – 2009. – 24:87-95.
 27. Petros P. The Female Pelvic Floor. Function, disfunction and management according to the integral theory. Springen. – 2007. – 278 p.
 28. Phillips C., Anthony F., Benyon C. et al. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse. BJOG. – 2006. – 113: 39-46.
 29. Porter W.E., Steele A., Walsh P. et al. The anatomic and functional outcomes of defect-specific rectocele repair. Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – 181 (6):1353-1358, discussion 1358-1359.
 30. Roman H., Michot F. Long-term outcomes of transanal rectocele repair. Dis. Colon Rectum. – 2005. – 48:510-17.
 31. Sarles J.C., Arnaud A., Selezneff I. et al. Endorectal repair of rectocele. Int. J. Colorectal Dis. – 1989. – 4. – p. 167-171.
 32. Savoye-Collet C., Savoye G., Koning E. et al. Defecography in symptomatic older women living at home. Age Ageing. – 2003. – 32:347-350.
 33. Shafic A., Ahmed I. On the pathogenesis of rectocele: the concept of the recto vaginal pressure gradient. Int. Urogynec. Pelvic Floor Dysfunct. – 2003. 14:310-315.
 34. Sullivan E.S., Leaverton G.H., Hardwick C.E. Transrectal perineal repair: An adjunct to improved function after anorectal surgery. Dis. Colon Rectum. – 1968. – 11. – p. 106-114.
 35. Tjandra J.J. Transanal repair of rectocele corrects obstructed defecation if it is not associated with anismus. Dis. Colon Rectum. – 1999. – p. 1554-1550.
 36. Van Laarhoven C.J., Kamm M.A., Bartman C.I. Relationships between anatomic and symptomatic long-term results after rectocele repair impaired defecation. Dis. Colon Rectum. – 1999. – 42, p. 204-209.
 37. Vulic M., Strinic T., Tomic S. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase -1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapsed. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – 155:2: 225-228.

АНГИОДИСПЛАЗИЯ КИШЕЧНИКА (клиническое наблюдение)

Андрейцева О.И., Тупикин К.А., Широков В.С., Калинин Д.В., Чжао А.В.

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
(директор – академик РАН Кубышкин В.А.)

*[Ключевые слова: ангиодисплазия, желудочно-кишечное кровотечение; резекция кишки;
КТ; капсульная эндоскопия; оперативное лечение]*

BOWELANGIODYSPLASIA (CASEREPORT)

Andreytseva O.I., Tupikin K.A., Shirokov V.S., Kalininand D.V., Chzhao A.V.
Vishnevsky A.V. Institute of Surgery, Moscow, Russia

[Key words: angiodysplasia; gastrointestinal bleeding; bowel resection; CT; capsule endoscopy; surgery]

*Адрес для переписки: Тупикин Кирилл Алексеевич, ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского МЗ России»,
ул. Большая Серпуховская, д. 27, Москва, 115093, тел. 89093824234, e-mail: tpkir-nv@yandex.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта в 2% случаев связано с ангиодисплазией [1-6]. В 2013 г. экспертной комиссией ассоциации колопроктологов России были разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангиодисплазией кишечника [7]. Стоит отметить, что в силу относительной редкости этой патологии опыт отдельных клиник чаще всего представлен единичными (редко более 15-20) наблюдениями. В Государственном научном Центре колопроктологии (ГНЦК) была предложена собственная классификация с учетом происхождения, морфологического строения ангиодисплазий, распространенности и локализации поражения, а также клинического течения [8-10].

А. ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ:

I ТИП – врожденная ангиодисплазия:

- а) не наследственная форма;
- б) наследственная форма (болезнь Рендю-Ослера).

II ТИП – приобретенная ангиодисплазия.

Б. ПО МОРФОЛОГИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ:

1. Венозная ангиодисплазия:
 - а) капиллярный тип;
 - б) кавернозный тип.
2. Артериовенозная ангиодисплазия.
3. Артериальная ангиодисплазия.

В. ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ:

1. Ограниченная ангиодисплазия (поражение одного отдела толстой кишки, протяженностью не более 5 см).
2. Диффузная ангиодисплазия (поражение одного или нескольких отделов толстой кишки протяженностью более 5-10 см).
3. Генерализованная ангиодисплазия (системный «ангиоматоз» с сочетанным поражением других органов и систем, синдром Клишпеля-Треноне).

Г. ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ:

1. Толстая кишка.
2. Тонкая кишка.
3. Смешанная форма с поражением толстой и тонкой кишок.

Д. ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ТЕЧЕНИЮ:

1. Неосложненное (в т. ч. бессимптомное).
2. Осложненное.

Единственным методом радикального лечения больных с врожденной ангиодисплазией большинство авторов признает оперативное вмешательство, направленное на резекцию пораженного сегмента. В некоторых ситуациях, например, при аноректальной мальформации возможно применение склеротерапии в качестве лечебной меры с неплохими результатами. Склеротерапия и лигирование при ангиодисплазиях кишечника часто сопровождаются рецидивами кровотечения [11].

Приводим клиническое наблюдение пациента К., 33 лет.

Считает себя больным с сентября 2010 г., когда впервые развилась клиника кишечного кровотечения, был госпитализирован в областную больницу. При эзофагогастродуоденоскопии патологии выявлено не было. При фиброколоноскопии высказано предположение о наличии варикозного расширения вен толстой кишки. Проведен курс консервативной гемостатической терапии, кровотечение было остановлено. После выписки проведено обследование в Московском Областном Научно-исследовательском Институте им. М.Р.Владимирского. Установлен диагноз: варикозное расширение вен толстой кишки. Состояние после кишечного кровотечения от 10.2010. Эрозивный проктосигмоидит. Лечился консервативно амбулаторно. В марте 2013 г. в связи с рецидивом кишечного кровотечения, вновь госпитализирован в ЦРБ, где проводилась консервативная терапия. В последующем (июнь, сентябрь и ноябрь 2013 г.) состоялись еще три рецидива кровоте-

ния. Обследован в ГНЦ колопроктологии. По данным колоноскопии и интестиноскопии, выраженное расширение, полнокровие и патологическая извитость сосудов подслизистого слоя не менее, чем 120 см подвздошной кишки и, преимущественно, правой половины толстой кишки (Рис. 1-7).

На фотографиях видно, что наибольшая степень выраженности сосудистых изменений локализуется в терминальном отделе подвздошной и правой половине ободочной кишки. Выполнение оперативного лечения на тот момент было признано нецелесообразным в виду распространенности заболевания. 10.02.14. у пациента возник очередной рецидив кишечного кровотечения, в связи с чем, был госпитализирован в Одинцовскую ЦРБ, откуда 12.02.14 был переведен в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского».

14.02.14. выполнена КТ брюшной полости: Печень размерами 19,3×10×16,3 см, форма и положение не изменены. Контурсы ее ровные, четкие, паренхи-

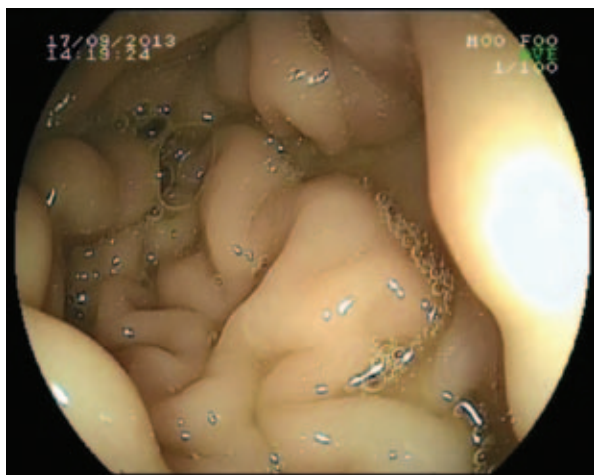


Рисунок 1. Слепая кишка (эндофото)



Рисунок 3. Печеночный изгиб ободочной кишки (эндофото)



Рисунок 2. Восходящая кишка (эндофото)

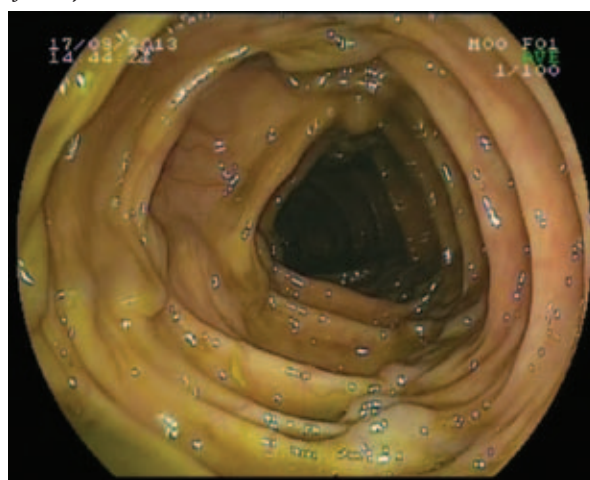


Рисунок 4. Поперечноободочная кишка (эндофото)

ма однородная, плотность не изменена – 58,1 ед. Н в нативную фазу. В артериальную и венозную 66,7 и 93 ед. Н, соответственно. Очаговые образования печени не визуализируются. Желчный пузырь располагается обычно, контуры ровные, четкие, поперечный размер 27,8 мм. Содержимое нормальной плотности (20,7 ед. Н), стенка пузыря не утолщена. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Воротная вена – 16 мм. Селезеночная вена – 11 мм. Верхняя брыжеечная вена – 15 мм. Селезенка обычной формы с ровными, четкими контурами, размеры не увеличены, ее плотность не изменена (45 ед. Н). Паренхима однородная, без патологических очагов. В паренхиме единичный кальцинат размером до 6 мм. Поджелудочная железа правильно расположена, размерами: головка – 2,6 см, тело – 2,3 см, хвост – 1,8 см, плотность не изменена: 47 ед. Н. Структура железы однородная. ГПП не визуализируется. Парапанкреатическая клет-

чатка не инфильтрирована. Парапанкреатические л/у не увеличены. Надпочечники обычно расположены, не изменены. Почки обычной формы, размеров, расположения, контуры четкие, ровные. ЧЛС, верхние отделы мочеточников не расширены. Рентгеноконтрастных конкрементов не выявляется. Выделительная фаза не изменена.

Стенки терминального отдела подвздошной и слепой кишки утолщены до 11 мм, в их стенках в венозную фазу исследования определяются множественные извитые венозные сосуды, диаметром до 5 мм. В артериальную фазу контрастирования данные сосудистые структуры не определяются. При нативном сканировании кальцинатов и обызвествлений в зоне интереса не визуализируются. Прилежащая клетчатка не инфильтрирована, не уплотнена. Единичные регионарные лимфоузлы до 3 мм. Диаметр брюшной аорты составляет 18 мм. Заключение. КТ-картина варикозного расширения

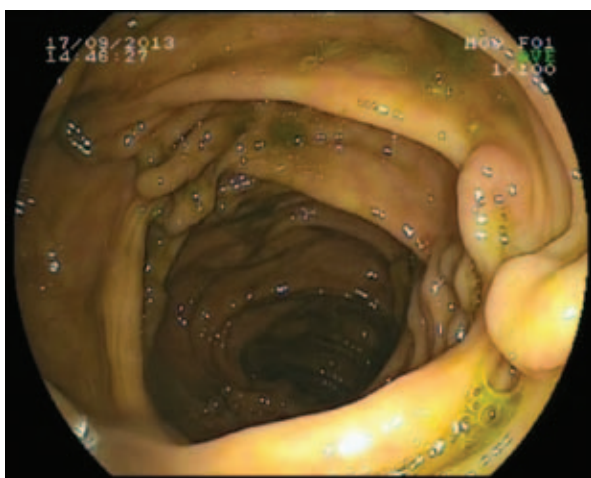


Рисунок 5. Селезеночный изгиб ободочной кишки (эндоскопия)

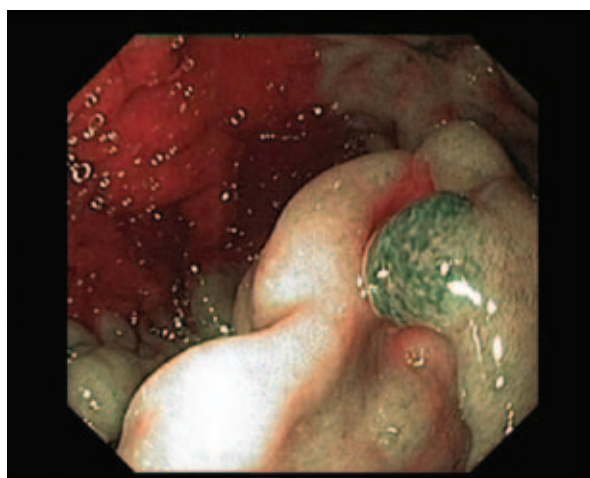


Рисунок 7. Интестиноскопия. Подвздошная кишка с расширенными сосудами в подслизистом слое и признаками внутрикишечного кровотечения



Рисунок 6. Интестиноскопия. Подвздошная кишка (эндоскопия)

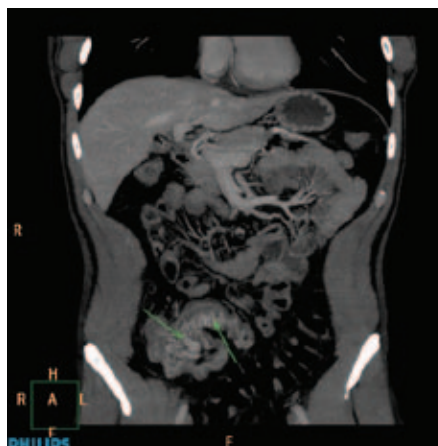


Рисунок 8.

вен (ангиодисплазии?) стенки терминального отдела подвздошной и слепой кишки (Рис. 8-13).

С учетом анамнеза и данных многочисленных исследований пациенту установлен диагноз: Врожденная диффузная венозная ангиодисплазия кишечника (кавернозный тип), смешанная форма с поражением тонкой и толстой кишки. Осложненное течение (рецидивирующие кишечные кровотечения).

19.02.14. пациент оперирован. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия, резекция 100 см под-

вздошной кишки. При этом указанные отделы кишки визуально не были деформированы, значимых изменений сосудистого рисунка со стороны серозной оболочки не определялось. Ориентиром для выбора границ резекции служили данные дооперационного обследования.

Данные морфологического исследования: Удаленная правая половина ободочной кишки длиной около 25 см с отрезком тонкой, длиной около 30 см. Слизистая оболочка восходящего отдела ободочной и слепой продольно складчатые. На раз-

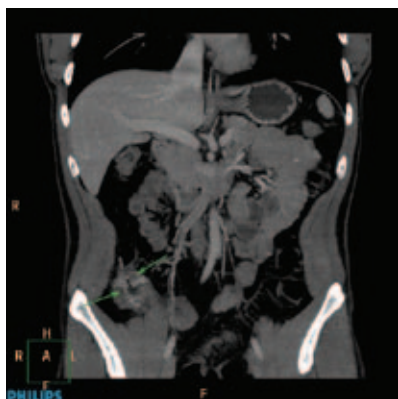


Рисунок 9.

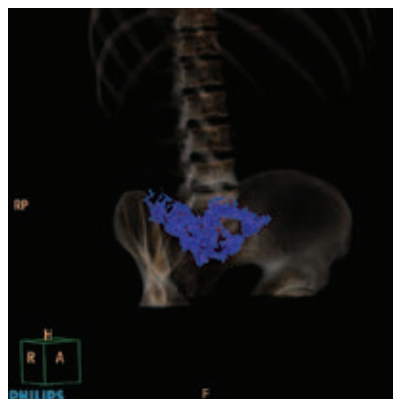


Рисунок 12.

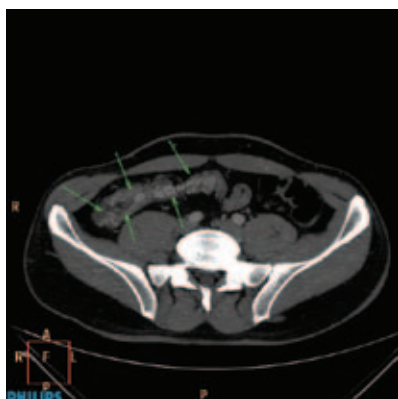


Рисунок 10.

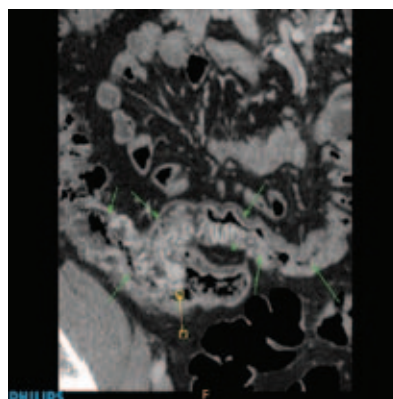


Рисунок 13.

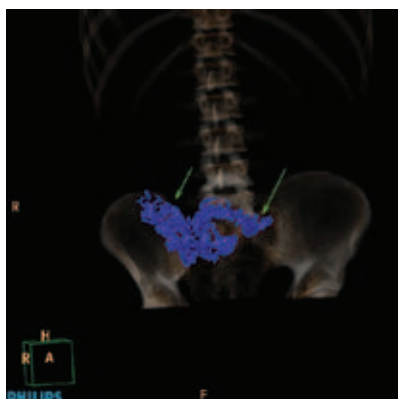


Рисунок 11.



Рисунок 14. Макроскопический вид удаленного препарата правой половины ободочной кишки с отрезком тонкой

резе в области продольных складок, в подслизистой основе кишки пучки крупных, полнокровных сосудов, местами перфорирующих мышечный слой, диаметром до 0,5 см (Рис. 14).

Микропрепарат: В подслизистой основе толстой кишки заполненные кровью крупные сосуды причудливой формы, местами сливающиеся друг с другом. Заключение: Морфологическая картина ангиоматоза. (Рис. 15-18).

Послеоперационное течение гладкое. Выписан из стационара на 9-е сутки после операции. Через 2 недели после выписки отметил появление частого (до 8 р/сут.) жидкого стула, без примеси крови. Пациенту назначен мукофальк, на фоне чего диарея прекратилась. Стул полуоформленный, 1-2 раза в сутки. Кишечные кровотечения не рецидивировали. Качество жизни удовлетворительное. КТ брюшной полости 24.04.14. (через 2 месяца после операции): В области оперативного вмешательства патологических изменений не выявлено. (Рис. 19-21).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на возрастающий интерес к проблеме ангиодисплазий кишки, указанное наблюдение свидетельствует, что на данный момент единого алгоритма диагностики и лечения данной патоло-

гии нет. При этом накоплен значительный совокупный опыт в диагностике и лечении ангиодисплазий кишки. Наиболее часто для диагностики ангиодисплазий применяют фиброэндоскопию, обладающую высокой разрешающей способностью и позволяющую установить распространенность патологического процесса. При этом капсульная эндоскопия, наоборот, в отличие от классической, в значительно меньшей степени информативна при ангиодисплазиях, особенно при их малой распространенности. В тоже время, при поражении тонкой кишки результаты капсульной эндоскопии могут стать решающими в постановке диагноза. Из рентгенологических методов исследования наиболее точными считаются мезентериальная ангиография и радионуклидная скintiграфия, чувствительность которых достигает 86%, специфичность приближается к 100%.

В последнее время появляются сообщения о возможном эндоскопическом и ангиографическом лечении ангиодисплазий. При этом наиболее эффективным ряд авторов признают эндоскопическую аргон-плазменную коагуляцию, эффективную в 85% случаев [12]. Эффективность трансартериальной эмболизации еще более высока и достигает 95,8%, однако и частота осложнений достаточно велика: риск ишемии кишки до 21%, а показатель летальности достигает 4,1% [13]. Все авторы отмечают, что упомянутые методы лече-

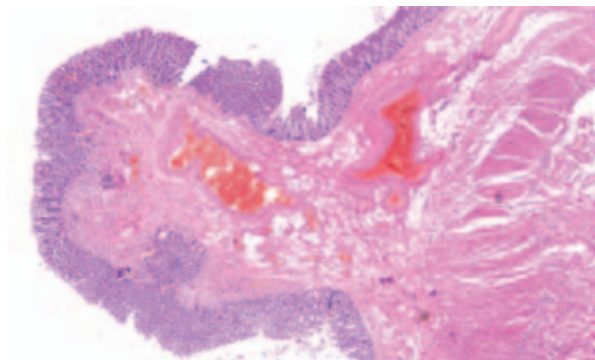


Рисунок 15.

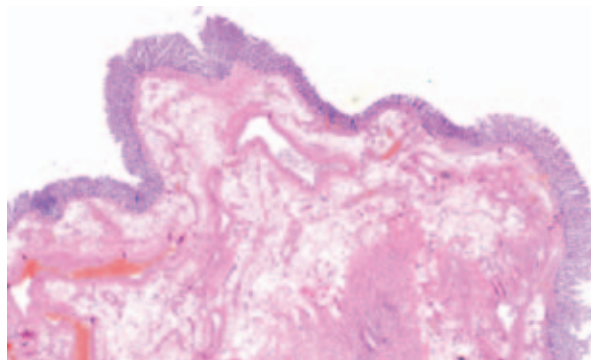


Рисунок 17.

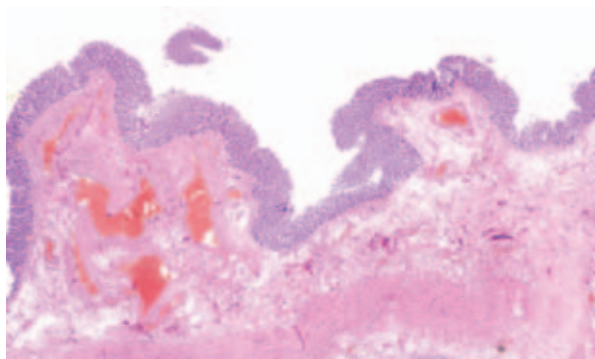


Рисунок 16.

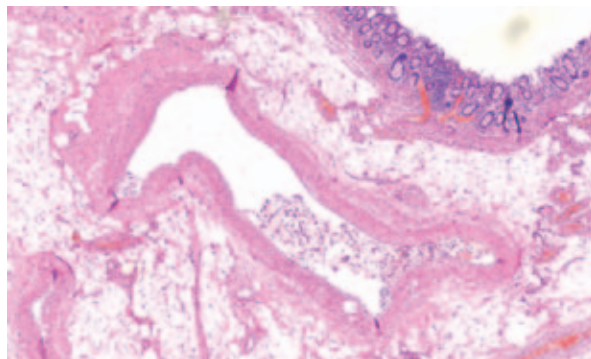


Рисунок 18.

ния эффективны лишь при сравнительно малой распространенности патологического процесса. Только в этих случаях частота рецидивов кишечных кровотечений и риск осложнений достоверно снижаются.

Эффективность эндоскопического метода лечения резко уменьшается при малых очагах ангиодисплазий в труднодоступных отделах тонкой кишки. В этом случае для поиска источника кровотечения и его остановки целесообразно выполнение ангиографии.

В литературе приведено мало информации о принципиальных отличиях лечебной тактики при артериальных и венозных типах сосудистых мальформаций. Наибольший эффект селективной эндоваскулярной эмболизации достигается при артериальных ангиодисплазиях и сравнительно малая их эффективность отмечена при венозных типах [13]. Помимо инвазивных методов лечения, некоторые клиники имеют опыт проведения консервативного лечения ангиодисплазий с применением гормональных препаратов, талидомида и октреотида. Однако эффективность медикаментозного лечения сомнительна, а данные проведенных исследований противоречивы, об этом свидетельствует приведенный клинический пример. Пациент имел распространенный патологический процесс с вовлечением восходящей ободочной и терминального отдела подвздошной кишки (на протяжении 100 см), а также рецидивирующие кровотечения на фоне консервативного лечения. С учетом клинической картины, диагностика ангиодисплазии у пациента, а также поиск источника кровотечения не вызывали сомнений. Объем операции заключался в удалении наиболее измененного участка толстой и подвздошной кишки, т. к. при распространенной форме венозной ангиодисплазии кишечника невозможно было использовать эндоваскулярный вариант лечения. О правильности выбранной тактики свидетельствуют ближайшие результаты, заключающиеся в прекращении рецидива кишечного кровотечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при рецидивирующих кишечных кровотечениях неясного генеза, всегда необходимо учитывать вероятность ангиодисплазии. Спиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным усилением, а также ангиография на высоте кровотечения позволяют, в большинстве случаев, установить причину и локализацию источника кровотечения. Тактика лечения определяется формой и распространенностью патологического процесса.

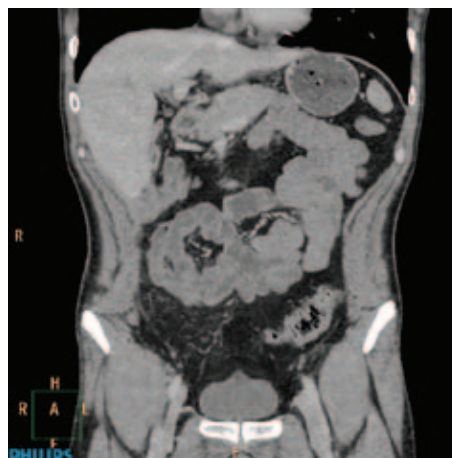


Рисунок 19.



Рисунок 20.

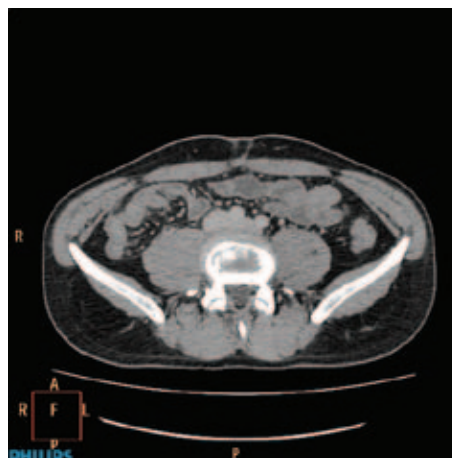


Рисунок 21.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caos A., Benner K.D., Manier J. et al. Colonoscopy after Golytely preparation in acute rectal bleeding. J. Clin. Gastroenterol. – 1986. – 8:46-49.
2. Jenson D.M., Machicado G.A. Diagnosis and

- treatment of severe hematochezia: the role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology*. – 1988. –95:1569-74.
3. Leitman I.M., Paull D.E., Shires G.T. Evaluation and management of massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Ann. Surg.* – 1989. – 209:175-180.
4. Rossini F.P., Ferrari A., Spandre M. et al. Emergency colonoscopy. *World J. Surg.* – 1989;13:190-192.
5. Gayer C., Chino A., Lucas C. et al. Acute lower gastrointestinal bleeding in 1, 112 patients admitted to an urban emergency medical center. *Surgery*. – 2009. – 146:600-607.
6. Vernava A.M., Longo W.E., Virgo K.S. et al. A nationwide study of the incidence and etiology of lower gastrointestinal bleeding. *Surg. Res. Comm.* – 1996. – 18:113-120.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых, больных ангиодисплазией кишечника. Москва. – 2013.
8. Воробьев Г.И., Саламов К.Н., Кузьминов А.М. Ангиодисплазии кишечника. М.: 2001. – 160 с.
9. Кузьминов А.М., Саламов К.Н. Хирургическое лечение врожденных ангиодисплазий толстой кишки. Актуальные проблемы проктологии. – СПб. – 1993 г.
10. Кузьминов А.М. Ангиодисплазии кишечника. Дис. ... докт. мед. наук. – 1997.
11. Ghahremani G., Kangarloo H., Volberg F. Diffuse cavernous hemangioma of the colon in the Klippel-Trenaunay syndrome. *Radiology*. – 1976. – 18, 673-678.
12. Sami S.S., Al-Ajari S.A., Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia – pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – 39 (1):15-34.
13. Rosetti A., Buchs N.S., Breguet R. et al. Transarterial embolisation in acute colonic bleeding: review of 11 years of experience and long-term results. *Int. J. Colorectal Dis.* – 2013. – 28 (6):777-782.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ, ТОТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Наврұзов С.Н., Наврұзов Б.С.,
Ахмедов М.А., Рахманов С.Т., Умурзаков С.К.

Научный Центр Колопроктологии МЗ Республики Узбекистан,
г. Ташкент, Узбекистан
(директор – д.м.н. Б.С. Наврұзов)

[Ключевые слова: болезнь Крона, толстая кишка, хирургическое лечение]

SURGICAL MANAGEMENT OF SEVERE TOTAL CROHN'S DISEASE OF COLON

Navruzov S., Navruzov B., Akhmedov M., Rakhmanov S., Umurzakov S.
State Scientific Center of Coloproctology, Tashkent, Uzbekistan

[Key words: Crohn's disease, colon, surgery]

*Адрес для переписки: Наврұзов С.Н., Научный центр колопроктологии МЗ Республики Узбекистан,
e-mail: coloproctologuz@mail.ru*

В исследование включены 84 пациента, которым проведено консервативное и оперативное лечение в РНЦКП РУз.

При диагностике использовали ректроманоскопию, колонофиброскопию, ирригографию, виртуальную колоноскопию, компьютерную томографию органов брюшной полости, интраоперационную колонофиброскопию. Данные эндоскопических исследований сравнивали с результатами морфологических данных биоптата. По данным исследования выявлено легкое течение заболевания у 12 (14,3%) больных, среднетяжелое – у 14 (16,6%), тяжелое – у 54 (64,3%) и молниеносное течение – у 4 (4,7%) больных. Диагностировано, чаще всего, субтотальное (14,3%) и тотальное поражение (68%) толстой кишки воспалительно-язвенным процессом.

70 (83,4%) пациентам, в зависимости от протяженности патологического процесса, осложнения, произведены хирургические вмешательства: в основном выполнена тотальная колэктомия, передняя резекция прямой кишки с наложением низкого илеоректального анастомоза при помощи циркулярного сшивающего аппарата. По полученным результатам, операцией выбора при болезни Крона толстой кишки является тотальная колэктомия, передняя резекция прямой кишки с наложением низкого илеоректального анастомоза.

Болезнь Крона (БК) – системное заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением желудочно-кишечного

тракта и проявляющееся кишечными и внекишечными осложнениями [1,5,8].

Распространенность заболевания в мире колеблется от 30 до 50 на 100000 населения [2,5,7]. Поражение толстой кишки наблюдается примерно в 20% всех случаев болезни Крона, из них тотальное поражение встречается в 15% случаев.

Несмотря на внедрение новых схем консервативного лечения неспецифических воспалительно-язвенных заболеваний кишечника, у 20-30% больных язвенным колитом и у 50-60% больных болезнью Крона в течение жизни возникают показания к хирургическому лечению [2,3]. Поэтому в настоящее время вопросы хирургического лечения воспалительно-язвенных заболеваний толстой кишки все больше привлекают внимание хирургов. Это объясняется не только увеличением количества случаев заболеваний, но и отсутствием единой хирургической тактики лечения. Если 28-30% больных, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, нуждаются в хирургическом лечении, то при тяжелом течении патологического процесса, особенно при острых формах или тяжелом тотальном поражении, оно показано почти 60% больным [5-7].

Поздняя диагностика и неадекватное лечение воспалительно-язвенных заболеваний кишечника, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, приводят к высокой частоте осложнений, летальности и выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста [4,9].

Таблица 1. Осложнения болезни Крона толстой кишки (n=84)

Виды осложнения	Кол-во осложнений Абс.	%
Кровотечение и постгеморрагическая анемия	80	95,2
Сегментарная стриктура толстой кишки	46	54,7
Псевдополипоз	42	50
Внекишечные осложнения (артриты, пиодермия, конъюнктивиты)	17	20,2
Токсический гепатит	16	19
Свищи прямой кишки	16	19
Анальные трещины	6	7,1
Токсическая дилатация толстой кишки	5	6
Наружные кишечные свищи	4	4,7
Малигнизация	2	2,4
Всего	234	

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшение результатов хирургического лечения болезни Крона толстой кишки путем применения современных методов диагностики и адекватной хирургической тактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 84 пациента, которым проведено консервативное и оперативное лечение в РНЦКП РУз. с 2005 по 2014 год по поводу болезни Крона толстой кишки. Из них мужчин было 53 (63%), женщин – 31 (37%). Возраст больных колебался от 15 до 61 лет. Средний возраст составил 37,1±1,2 лет.

Как видно из таблицы 1, болезнь Крона толстой кишки наиболее часто встречается у больных трудоспособного возраста.

При диагностике, кроме общеклинических лабораторных исследований, использовали ректоскопию, колонофиброскопию, ирригографию, ультразвуковое исследование тонкой и толстой кишки, изучали микрофлору толстой кишки. При необходимости использовали виртуальную колоноскопию, компьютерную томографию органов брюшной полости, интраоперационную колонофиброскопию. Во время колоноскопии у всех больных брали биопсию из наиболее пораженных отделов толстой кишки. Данные эндоскопических исследований сравнивали с результатами морфологических данных биоптатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе направительных диагнозов установлено, что из 84 больных только у 18 (21,4%) был правильный диагноз – болезнь Крона, а остальные

были направлены в клинику с различными диагнозами. Трудности возникли при дифференциальной диагностике язвенного колита и болезни Крона толстой кишки, так как эти заболевания имеют сходные клинические симптомы [5,6].

Неоднородность клинической картины, схожесть симптомов болезни Крона и других воспалительно-язвенных заболеваний кишечника или течение болезни без желудочно-кишечных симптомов (только внекишечная симптоматика) затрудняют установление диагноза болезни Крона [5].

Анализ полученных нами данных показал, что легкое течение заболевания наблюдалось у 12 (14,3%) больных, среднетяжелое – у 14 (16,6%), тяжелое – у 54 (64,3%) и молниеносное течение – у 4 (4,7%) больных.

В зависимости от протяженности поражения, наиболее часто диагностировано субтотальное (14,3%) и тотальное поражение (68%) толстой кишки воспалительно-язвенным процессом.

Болезнь Крона протекала с различными осложнениями, которые послужили основной причиной обращения больных за медицинской помощью (Табл. 1).

Наиболее частым осложнением было кишечное кровотечение с постгеморрагической анемией – у 80 (95,2%) больных, у 46 (54,7%) больных диагностирована сегментарная стриктура толстой кишки, осложненная хронической кишечной непроходимостью. У 42 (50%) больных обнаружено тотальное поражение псевдополипозом толстой кишки. Внекишечные осложнения в виде полиартрита, гангренозной пиодермии и конъюнктивита наблюдались – у 17 (20,2%). Из-за длительной интоксикации у 16 (19%) больных установлен токсический гепатит. Частыми осложнениями болезни Крона являются различные поражения анальной области. В наших наблюдениях у 16 (19%) больных диагностированы свищи прямой кишки, анальные трещины – у 6 (7,1%) больных. У 5 (6%) больных с

острым течением заболевания наблюдалась токсическая дилатация толстой кишки. У 4 (4,7%) больных, у которых наступила перфорация язвы сигмовидной кишки, сформировались наружные кишечные свищи. У 2 (2,4%) больных при исследовании биопсионного материала толстой кишки обнаружена малигнизация язвы.

Лечение болезни Крона, особенно при осложненных формах, является сложным вопросом, как для хирургов, так и для гастроэнтерологов. Поздняя диагностика и неадекватное лечение неспецифических воспалительно-язвенных заболеваний кишечника, к которым относится болезнь Крона, приводит к высокой частоте осложнений и летальности [9]. Существует мнение о необходимости оперативного вмешательства в более ранние сроки от начала заболевания. При этом, чем раньше оперируют больного, тем лучше результаты хирургического лечения.

Наиболее радикальным методом хирургического лечения, является колпроктэктомия. Но при тяжелом состоянии больных, в первую очередь, необходимо думать о спасении жизни пациента, и такая радикальная операция не всегда возможна. Кроме того, колпроктэктомия с формированием илеостомы приводит к инвалидности лиц трудоспособного возраста. Поэтому, если учесть, что средний возраст оперируемых больных 25-35 лет, хирургическая помощь должна решать задачи не только медицинской, но и социально-трудовой реабилитации.

Разработка и широкое внедрение современных сшивающих аппаратов дали возможность наложения анастомоза в глубине малого таза и сделали возможным его формирование на любом расстоянии от края ануса, включая сам анальный канал [10].

К вариантам реконструктивных вмешательств, применяемых в настоящее время при болезни Крона толстой кишки, относятся колэктомия с формированием илеоректального анастомоза, колэктомия и резекция прямой кишки с наложением низкого или ультранизкого илеоректального анастомоза с формированием двуствольной илеостомы или без нее. Кроме того, при необходимости выполняется колпроктэктомия с формированием одноствольной илеостомы или колпроктэктомия с различными вариантами илеоректального анастомоза. Многие хирурги считают, что лучшие результаты достигаются при колэктомии с илеоректальными анастомозами [4,11].

В нашей клинике 14 (16,6%) больным проводилась только консервативная терапия, остальным 70 (83,4%) пациентам, в зависимости от протяженности патологического процесса, осложнения, произведены хирургические вмешательства.

Показаниями к хирургическому лечению были: тотальное поражение толстой кишки воспалительно-язвенным процессом, сопровождающееся выраженной интоксикацией кахексией, массивное кровотечение, перфорация толстой кишки, осложненная разлитым перитонитом, наружные кишечные свищи, токсическая дилатация, стриктура кишечника на большом протяжении, малигнизация, псевдополипоз, неэффективность консервативной терапии и прогрессирование заболевания, развитие внекишечных осложнений.

В предоперационном периоде проводились: гемостатическая терапия, восполнение кровопотери, коррекция белковых и электролитных нарушений, дезинтоксикационная и антибиотикотерапия, лечение сопутствующих заболеваний.

Тотальная колэктомия, резекция прямой кишки с наложением низкого илеоректального анастомоза при помощи циркулярного сшивающего аппарата выполнена у 32 (45,7%) больных. У всех больных было установлено тотальное поражение толстой кишки, осложненное псевдополипозом, хроническим кровотечением. У этих больных воспалительно-язвенный процесс в прямой кишке был минимальным. Потому илеостомы не была наложена (Табл. 2).

У 14 (20%) больных выявлено тотальное поражение воспалительно-язвенным процессом и особенно прямой и сигмовидной кишки. Исходя из этого, этим больным произведена тотальная колэктомия, резекция прямой кишки с наложением ультранизкого илеоректального анастомоза с помощью циркулярно сшивающего аппарата и дополнительно наложена двуствольная илеостома. Через 4-6 месяцев после улучшения состояния больным производилось закрытие илеостомы.

5 (7,1%) больным, у которых имелись тотальное поражение язвенным процессом толстой кишки, стриктура из-за рубцового процесса верхнего отдела прямой кишки, произведена тотальная колэктомия, резекция прямой кишки с наложением одноствольной илеостомы и культы прямой кишки. В дальнейшем больным проводилось общее и местное противоязвенное лечение культы прямой кишки. После ликвидации воспалительного язвенного процесса в прямой кишке и улучшения общего состояния больных проводился второй этап операции – наложение низкого илеоректального анастомоза с помощью циркулярно-сшивающего аппарата.

3 (4,3%) больным, у которых был выявлен выраженный язвенный процесс ободочной и прямой кишки, осложненный хроническим кишечным кровотечением, псевдополипозом, протяженным стенозом кишечника, произведена тотальная кол-

Таблица 2. Виды оперативных вмешательств при болезни Крона толстой кишки. n=70

№	Виды операции	Кол-во Абс.	%
1	Тотальная колэктомия, резекция прямой кишки с наложением низкого илеоректального анастомоза с помощью циркулярно сшивающего аппарата	32	45,7
2	Тотальная колэктомия, резекция прямой кишки с наложением ультранизкого илеоректального анастомоза с помощью циркулярно сшивающего аппарата и двуствольная превентивная илеостомия	14	20
3	Тотальная колэктомия, резекция прямой кишки с формированием культи прямой кишки и одноствольной илеостомы	5	7,2
4	Колпроктэктомия с наложением илеоанального анастомоза	3	4,3
5	Колпроктэктомия с формированием одноствольной илеостомы	2	2,8
6	Левосторонняя гемиколэктомия с наложением транзверзоректального анастомоза и двуствольная илеостома	3	4,3
7	Двуствольная илеостома	7	10
8	Одноствольная колостомия с формированием культи прямой кишки	4	5,7
Всего		70	100

проктэктомия с наложением илеоанального анастомоза. У одного больного в послеоперационном периоде наблюдался диарейный синдром – стул до 20 раз в сутки. Больному проводилась инфузионная терапия, диетотерапия, применялись пробиотики. Состояние постепенно улучшилось. Частота стула уменьшилась до 6-7 раз в сутки. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

2 (2,8%) больным из-за выраженности воспалительно-язвенного процесса толстой кишки, стеноза прямой кишки выполнена тотальная колпроктэктомия с формированием одноствольной илеостомы.

У 3 (4,3%) больных имело место левостороннее поражение толстой кишки воспалительно-язвенным процессом, но менее выраженное в прямой кишке. Поэтому этим больным произведена левосторонняя гемиколэктомия с наложением транзверзоректального анастомоза при помощи циркулярносшивающего аппарата. Кроме того, им наложена двуствольная илеостома. У этих пациентов через 6-7 месяцев после улучшения состояния произведено закрытие илеостомы.

7 (10%) больным из-за тяжести состояния вследствие выраженной гипопропротеинемии, нарушения водно-электролитного обмена, анемии и кахексии, как первый этап операции, наложена двуствольная илеостома. Всем больным после улучшения состояния произведена радикальная операция.

У 4 (5,7%) больных имелись наружные кишечные свищи вследствие перфорации сигмовидной и нисходящей ободочной кишок, осложненные диффузным гнойным перитонитом брюшной полости. Поэтому этим больным произведена резекция сигмовидной кишки, наложена одноствольная колостома и сформирована культи прямой кишки. В раннем послеоперационном периоде у 6 (8,5%) больных на 6-7 сутки после операции наблюда-

лась частичная несостоятельность илеоректального анастомоза. У 2 из них дефект межкишечного анастомоза закрылся без повторной операции. У 3 больным осуществлена релапаротомия, разобщение анастомоза с формированием одноствольной илеостомы и короткой культи прямой кишки. Состояние этих больных улучшилось, и через 4-6 месяцев им производились восстановительные оперативные вмешательства. У одного больного, несмотря на произведенную своевременно релапаротомию с формированием одноствольной илеостомы, санацию брюшной полости, наступил летальный исход. У 2 больных наблюдалось нагноение параколостомической области. У одного больного после колпроктэктомии с формированием илеоанального анастомоза наблюдался диарейный синдром. После медикаментозной терапии, диетотерапии и применения пробиотиков состояние улучшилось, стул 6-7 раз в сутки, выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Общая частота послеоперационных осложнений составила 12,7%.

Выводы

1. Показаниями к операции при болезни Крона толстой кишки являются тяжелое тотальное поражение воспалительно-язвенным процессом, наличие кишечных и внекишечных осложнений, неэффективность консервативной терапии и прогрессирование заболевания.

2. В зависимости от распространенности и тяжести процесса, а также степени поражения прямой кишки операцией выбора при тяжелом, тотальном поражении толстой кишки может являться тотальная колэктомия, резекция прямой кишки с наложением илеоректального анастомоза с помощью

сшивающих аппаратов.

3. При крайне тяжелом состоянии больных целесообразно прибегнуть к операции отключения кишечника путем илеостомии. Это позволяет вывести больного из тяжелого состояния, а затем выполнить радикальную операцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. – М.: «Гэотар-Мед», 2001.
2. Воробьев Г.И. Болезнь Крона. / В кн. Основы колопроктологии. – Ростов-на-Дону: Феникс. -2001. – с. 261-279.
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. – М. Миклош. – 2008.
4. Захараш М.М., Пойда А.И., Мельник В.М. Хирургическая тактика при язвенном колите. Матер. I Съезда колопроктологов СНГ. Ташкент. – 2009. – с. 30-31
5. Наврузов С.Н., Наврузов Б.С. Болезнь Крона. – Т.: Шарк, 2009. – 351 с.
6. Полунин Г.У., Гюльмамедов Ф.И., Седаков И.Е. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Газета «Новости медицины и фармации», Гастроэнтерология (407). – 2012 (тематический номер).
7. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика и лечение. – М.: «Миклош», 2004. – с. 88.
8. Шельгин Ю.А., Кашников В.Н., Болихов К.В. и соавт. Эффективность илеостомии при болезни Крона толстой кишки с перианальными поражениями. РЖГГК. – 2006. – № 6. – с. 64-68.
9. Biglenger Ch, Gyr N. Incapacity to work. occupational disability in inflamatory bowel disease. Ther. Unsch. – 2007. – Vol. 64. – № 8. – p. 457-462.
10. Rullier E., Laurent C., Bretagnol F. et all. Sphinctersaving resection for all rectal carcinomas the end of the 2-cm distalrule. Ann. Surg. – 2005. – Vol. 241. – № 3. – p. 465-9.
11. Fedorov V.D., Oleinikov P.N., Alipev V.Iu. Reconstructivesurgery in patientis with nonspecific ulcerative colitis and Croyn diseaseqse. Khirurgiia (Mosk). – 1989.

ЗАЖИВЛЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ – СОВРЕМЕННАЯ ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (обзор литературы)

Щукина О.Б., Харитидис А.М.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный Государственный Университет имени И.И. Мечникова» Минздрава РФ, г.Санкт-Петербург
(ректор – О.Г. Хурцилава)

ГКБ № 31 «Городской центр Диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника», г. Санкт-Петербург
(гл. врач – А.Ю. Рывкин)

[Ключевые слова: язвенный колит, ремиссия, заживление слизистой]

MUCOSAL HEALING IS THE MODERN GOAL OF TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS

Shchukina O.B., Kharitidis A.M.

North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov

State Center for diagnostic and treatment of IBD", City clinical hospital № 31

[Keywords: ulcerative colitis, clinical remission, mucosal healing]

Адрес для переписки: Щукина О.Б., 5-й Предпортовый проезд, д. 1 кв. 157, Санкт-Петербург, 196240,

e-mail: burmao@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением слизистой оболочки [1]. Заболевание носит прогрессирующий характер, с риском развития дисплазии, колоректального рака, потребности в колэктомии. С течением времени у 27-54% пациентов с проктитом или левосторонним колитом наблюдается увеличение распространенности поражения в проксимальном направлении [2], у 12,5-48% возможно формирование псевдополипоза с риском развития кишечной непроходимости [3].

Исходом длительного неконтролируемого хронического воспаления может быть нарушение моторики толстой кишки, с формированием симптома «свинцовой трубы», для которого характерна хроническая диарея [4], а также аноректальная дисфункция, связанная с императивностью позывов, тенезмами и недержанием мочи [5].

Поскольку ЯК на сегодняшний день считается медикаментозно неизлечимым заболеванием,

основной целью терапии является достижение и поддержание глубокой и стойкой ремиссии.

До сих пор отсутствует общепринятое определение ремиссии ЯК. Согласно второму консенсусу ЕССО по диагностике и лечению ЯК, ремиссией считается полное исчезновение симптомов и заживление слизистой оболочки [6]. Заживлению слизистой оболочки как цели лечения в последнее время придается все большее значение, и оно становится общепринятой конечной точкой в клинических испытаниях новых лекарственных препаратов.

Несмотря на то, что многие специалисты по ВЗК стремятся лечить не только симптомы, контролируя биомаркеры активного воспаления и наличие эндоскопических поражений, для других гастроэнтерологов и хирургов, а также пациентов, все еще общепринятой целью остается клиническая ремиссия. Однако разрешение только симптомов заболевания (нормализация частоты и формы стула, исчезновение в нем крови, отсутствие императивности позывов) не всегда ассоциируется с отсутствием воспаления в слизистой оболочке и в этом случае, похоже, оно не способно изменить прогрес-

сирующее течение болезни, остановить развитие структурных повреждений кишечника [7,8]. Поэтому в настоящее время считается недостаточным исчезновение лишь симптомов заболевания, следует добиваться достижения заживления слизистой, поддержания ремиссии без стероидов и снижения риска потребности в хирургическом лечении [6].

Заживление слизистой оболочки. Определение.

Термин «заживление слизистой оболочки» неоднозначен, поскольку может быть связан и с эндоскопическими и с гистологическими аспектами [9].

Согласно консенсусу ЕССО по эндоскопии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), полная эндоскопическая ремиссия должна соответствовать нормальной или полностью зажившей слизистой оболочке [10].

Было разработано несколько эндоскопических оценочных шкал (индексы Рахмилевича, Барона, Мейо, Сазерленда и др.) [11-17], однако ни одна из них не являлась валидизированной. В клинических исследованиях для оценки активности ЯК и ответа на терапию, как правило, используется индекс Мейо, который включает клинические и эндоскопические параметры заболевания: частоту стула, ректальное кровотечение, эндоскопические признаки и общую врачебную оценку [11]. Каждый из этих четырех параметров может быть от 0 (без признаков активного заболевания) до 3 (высокая активность заболевания) баллов. Сумма баллов позволяет оценить активность ЯК: ремиссия (0-3), легкая (3-5), умеренная (6-10) и высокая (11-12). Например, в исследовании эффективности инфликсимаба у пациентов с ЯК в качестве заживления слизистой оболочки был принят эндоскопический индекс оценочной шкалы Мейо 0-1 балла, при котором допускались: отек слизистой, отсутствие сосудистого рисунка и повышенная ранимость. Согласно этим критериям оказалось, что после индукционного курса инфликсимаба, заживление слизистой у больных ЯК встречалось на 25% чаще, чем достижение клинической ремиссии (62% и 37%, соответственно) [18].

Недавно предложенные валидизированные эндоскопический (UCEIS) и колоноскопический (UCCIS) индексы тяжести ЯК, вероятно, будут широко использоваться в клинических исследованиях.

Однако до сих пор отсутствует четкое определение понятий «эндоскопический ответ» и «эндоскопическая ремиссия» [10,19].

Прогностическое значение заживления слизистой оболочки.

Роль эндоскопического заживления слизистой обо-

лочка в долгосрочной перспективе исходов язвенного колита продолжает активно изучаться. С ним связаны более низкие показатели рецидива заболевания, потребности в госпитализации, частоте колоректального рака [20-22].

В исследовании 513 пациентов с ЯК было отмечено, что достижение заживления слизистой в течение 1 года после установления диагноза ассоциировалось с низким риском колэктомии в последующие 5 лет ($p < 0,05$) [19]. Эти данные согласуются с результатами исследований АСТ1 и АСТ2, при анализе которых было показано, что достижение эндоскопического заживления на 8-ой неделе лечения инфликсимабом (индекс Мейо 0-1), по сравнению с его отсутствием (индекс Мейо 3-4), не только приводило к существенно меньшему риску колэктомии в течение следующего года ($p = 0,0004$), но и к меньшей потребности в стероидах, что позволяло лучше контролировать симптомы заболевания [23].

Долгосрочный эффект инфликсимаба и прогностическая роль заживления слизистой были продемонстрированы в 3-х летнем рандомизированном наблюдении больных ЯК, резистентных к в/в стероидам [24]. В этом исследовании ни один из 8 пациентов, достигших эндоскопической ремиссии в течение 3 месяцев после индукционного курса инфликсимаба, не был подвержен колэктомии, по сравнению с 7 прооперированными пациентами из тех 14 больных, у которых не было достигнуто заживление слизистой ($p = 0,02$).

Прогностическая роль заживления слизистой и эндоскопической оценки в отсутствии клинических симптомов показана в недавно опубликованном исследовании 81 пациента с ЯК [25]. Всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование на 6 неделе терапии месалазином. Клиническая ремиссия была достигнута у 61 (75%) пациента, но у 5 (8%) из них отсутствовала эндоскопическая ремиссия. При этом частота рецидива заболевания в течение 1 года была 23% у пациентов с клинической и эндоскопической ремиссией, по сравнению с 80% у пациентов, достигших только клинической ремиссии ($p < 0,0001$) [25].

Однако наличие эндоскопического заживления не обязательно подразумевает, что оно также происходит на микроскопическом уровне [26]. Еще в 1991 г. Riley с соавт., оценивая влияние гистологических признаков на исходы у пациентов с клинической ремиссией ЯК, обнаружил, что у больных с гистологическими признаками активного воспаления в материале биопсий наблюдалась более высокая частота рецидивов [27]. В другом исследовании 74 пациентов с неактивным ЯК наличие базального плазмодитоza при гистологическом исследовании биопсийного материала являлось предиктором кли-

нического рецидива в ближайшее время [28]. Несмотря на то, что большинство исследований с оценкой заживления слизистой базируется на эндоскопических результатах, некоторые авторы высказывают предположение, что гистологическое заживление может оказаться более важной целью лечения [10,29,30]. В ряде исследований более высокий риск рецидива ЯК был отмечен у пациентов с постоянно активным микроскопическим воспалением слизистой толстой кишки, по сравнению с теми, у кого оно отсутствовало [13-15]. С гистологической ремиссией ассоциировался низкий риск госпитализации в процессе наблюдения небольшой когорты больных ЯК [31]. В свою очередь, высокая гистологическая активность у пациентов с ЯК была предиктором потребности в колэктомии и госпитализации [32]. Однако существует необходимость в более четком определении признаков гистологической ремиссии. Ввиду отсутствия стандартизированного подхода, гистологическую ремиссию не рекомендуют рассматривать в качестве основной конечной точки для клинических исследований лекарственных препаратов [33].

Влияние базисной терапии на заживление слизистой оболочки у больных ЯК.

Препараты 5-АСК

Некоторые исследования показали, что препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) способствуют заживлению слизистой оболочки у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести [34-36]. В плацебо контролируемых исследованиях пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести заживление слизистой было достигнуто в 36% случаев в группе больных, получающих месалазин MMX, по сравнению с 16% случаев в группе плацебо [37,38]. Наконец, в ходе анализа результатов двух рандомизированных клинических испытаний ASCEND I /II пациентов с умеренной активностью ЯК при сравнении эффективности двух доз (4,8 г/сут. и 2,4 г/сут.) месалазина MMX в достижении заживления слизистой, было показано, что на 6 неделе лечения оно наблюдалось у 80% и 68% больных, соответственно. ($p=0,012$) [39]. Эти данные свидетельствуют о том, что более высокие дозы 5-АСК имеют преимущества в достижении эндоскопической ремиссии. Таким образом, результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что лечение месалазином может приводить к эндоскопической ремиссии ЯК у пациентов с заболеванием легкой и средней степени тяжести.

Кортикостероиды

В ряде исследований пациентов с ЯК было показано, что кортикостероиды способны индуцировать заживление слизистой. Исследования 120 больных

ЯК, проводимые еще в середине 1950-х годов, продемонстрировали более высокую частоту ее заживления в группе, получавшей в течение 6 недель высокие дозы стероидов (100 мг/сут.), по сравнению с группой, получавшей плацебо (30% против 10%, соответственно) [40,41]. В исследовании 49 пациентов с тяжелой атакой ЯК сообщалось о заживлении слизистой после интенсивного курса в/в стероидов в течение 5 дней [42].

Эффективность топического стероида будесонида, назначаемого внутрь и в виде клизм больным ЯК, приводило к заживлению слизистой [43,44]. Интересно, что в двойном плацебоконтролируемом исследовании активного левостороннего ЯК отсутствовали различия в заживлении слизистой у пациентов, получавших топический стероид с контролируемым высвобождением – будесонид, в дозе 10 мг/сут. или преднизолон в дозе 40 мг/сут. [43]. Однако парадокс заключается в том, что тяжелое эндоскопическое поражение является предиктором плохого ответа на лечение кортикостероидами [45].

Иммуносупрессоры (азатиоприн и метотрексат)

В плацебо контролируемом исследовании пациентов с ЯК, получавших кортикостероиды и азатиоприн (2,5 мг/кг/день) или кортикостероиды и плацебо, частота заживления слизистой спустя 4 недели терапии наблюдалась в 92% (35/38) и в 71% (27/38), соответственно [46]. Однако различие не было статистически значимым, вероятно, из-за небольшой когорты больных.

В открытом исследовании больных со стероидозависимым/стероидорезистентным ЯК, получавших в течение 6 месяцев азатиоприн (2 мг/кг) или метотрексат (в/м, 12,5 мг/нед.), эндоскопическая ремиссия наблюдалась в 69% (22/32) и 60% (6/10) случаев, соответственно. Это позволило авторам сделать вывод о том, что азатиоприн эффективен у пациентов со стероидозависимым и стероидорезистентным ЯК, а метотрексат может быть хорошей альтернативой у пациентов с непереносимостью или неэффективностью азатиоприна [47].

В исследовании эффективности азатиоприна в сравнении с месалазином в индукции ремиссии стероидозависимого ЯК было показано, что терапия азатиоприном (2 мг/кг) в течение 6 месяцев привела к заживлению слизистой у 53% (19/36), по сравнению с 19% (7/36) больных ЯК, принимавших препараты 5-АСК (3,2 г/сут.) [48].

В проспективном исследовании 239 пациентов с ЯК средней и тяжелой степени тяжести сравнивалась эффективность монотерапии азатиоприном (2,5 мг/кг), инфликсимабом и их комбинации. Через 16 недель заживление слизистой было отмечено в 36,8%, 54,6% и 62,8% случаев, соответственно

[49]. Таким образом, комбинированная терапия приводила к лучшему заживлению слизистой, чем монотерапия азатиоприном.

Эффективность тиопуринов в долгосрочном поддержании заживления слизистой (средняя длительность наблюдения 5,4 лет) была продемонстрирована в открытом исследовании 20 пациентов с ремиссией ЯК [50].

Кроме того, потенциальная протективная роль азатиоприна в отношении развития колоректального рака демонстрирует адекватный контроль воспаления и заживления слизистой [51,52].

Отсутствуют данные исследований по эффективности метотрексата в заживлении слизистой при ЯК.

Биологическая терапия

Доклинические и клинические исследования демонстрируют важную роль фактора некроза опухоли альфа (ФНО) в патогенезе ЯК [53]. Появление препаратов анти-ФНО кардинально изменило течение ВЗК у пациентов, рефрактерных к стандартной базисной терапии, делая возможным достижение ремиссии, поддержание ее без стероидов, улучшение качества жизни и снижение потребности в госпитализациях и операциях [54]. В контексте обсуждаемых терапевтических целей, таких как заживление слизистой, достижение глубокой ремиссии и гистологическое заживление, что требует строгого мониторинга и адекватного «быстрого step-up» подхода, с оптимизмом было встречено появление нового биологического препарата.

Инфликсимаб и адалимумаб были первыми анти-ФНО препаратами, которые прошли успешную апробацию для индукции и поддержания ремиссии ЯК средней и тяжелой степени тяжести [18,55]. В 2013 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейская медицинская Ассоциация (EMA) зарегистрировали новый анти-ФНО препарат для лечения ЯК – Голимумаб [56]. В настоящее время на российском рынке присутствуют два анти-ФНО препарата для лечения язвенного колита: инфликсимаб и голимумаб.

В исследованиях АСТ 1 и АСТ 2 [23] было показано достижение заживления слизистой на фоне лечения инфликсимабом с частотой 62% (75/121) и 60% (73/121), соответственно, в сравнении с плацебо 34% (41/121) и 31% (38/123), соответственно. Поддерживающая терапия инфликсимабом в исследовании АСТ1 в виде плановых инфузий каждые 8 недель приводила к сохраняющемуся заживлению слизистой к 54 неделе у 46% пациентов, по сравнению с 18% в группе плацебо ($p < 0.001$), свидетельствуя о том, что инфликсимаб может поддерживать эндоскопическую ремиссию в группе

пациентов с рефрактерным колитом. В небольшом исследовании 17 пациентов со стероидозависимым ЯК, получавших индукционную и поддерживающую терапию инфликсимабом, было также отмечено поддержание заживления слизистой в течение 2-х лет у 9/17 больных [57].

Недавние исследования доказали эффективность Голимумаба – нового препарата анти-ФНО – в лечении пациентов с ЯК средней и тяжелой степени тяжести [58,59]. В исследовании PURSUIT-SC больные ЯК, рефрактерные к стандартной терапии, были рандомизированы на группы, принимающие плацебо или Голимумаб, который назначался с целью индукции ремиссии в 2-х режимах: в дозе 400 мг и 200 мг или 200 мг и 100 мг. Через 6 недель терапии доля пациентов, достигших клинической ремиссии среди больных, получавших Голимумаб, составила 17,8%, а в группе плацебо – 6,4%. Заживление слизистой на 6 неделе наблюдалось у 45,1% и 28,7% больных, соответственно [58]. Пациенты с ЯК, ответившие на индукционную терапию Голимумабом, были рандомизированы в исследование по поддержанию ремиссии и получали в течение 52 недель голимумаб (50 мг или 100 мг каждые 4 недели) или плацебо. В группе больных, принимающих Голимумаб, поддержание ремиссии наблюдалось в 49,7% случаев, в группе плацебо – 31,2%, а достижение заживления слизистой у 42,4% и 26,6% больных, соответственно [59]. Высокая частота поддержания клинической ремиссии в группе плацебо (31%) объясняется особенностью дизайна исследования, согласно которому все пациенты группы плацебо получили индукцию голимумабом и ответили на нее. Последующая отмена препарата и переход на плацебо позволили ответить на вопрос «насколько хватит индукционного введения». Результаты показали, что при проведении только индукции без последующего поддерживающего курса хватает на 6 месяцев. Следует также подчеркнуть уникальность дизайна этого исследования, предусматривавшего жесткий контроль эффективности Голимумаба, который включал 15 этапов оценки (например, оценка эффективности инфликсимаба в исследовании АСТ1 предполагала только 2 этапа, а в АСТ2 – 3 этапа). Этой особенностью объясняется не очень высокая, в сравнении с инфликсимабом, частота заживления слизистой оболочки (45,1%). Во все анализы эффективности исследования, включая заживление слизистой оболочки, включались лишь те пациенты, кто продемонстрировал полный клинический ответ на всех 15 этапах оценки. Если пациент не удовлетворял критериям клинического ответа хотя бы на одном этапе оценки, то он не учитывался в финальном анализе

эффективности.

Результаты этих исследований позволяют рекомендовать Голимумаб для лечения язвенного колита, который не только эффективен, но и удобен в применении и имеет хороший профиль безопасности [56].

До сих пор не проводились прямые исследования, сравнивающие эффективность Инфликсимаба и Голимумаба у больных ЯК. Преимущество Голимумаба над Инфликсимабом (с внутривенным путем введения) – подкожный путь введения, с интервалом в рамках поддерживающей терапии 4 недели. Кроме того, имеются данные о значительно более низкой иммуногенности голимумаба.

При выборе биологического препарата для лечения ЯК рекомендуется учитывать вопросы стоимости терапии, пожелания пациента, путь введения, а также профиль безопасности и эффективности. Рассматривая вопрос о переключении терапии, рекомендуется переход от одного анти-ФНО препарата к другому у пациентов, не отвечающих на терапию. Если более чем один анти-ФНО препарат не достигает адекватного ответа на терапию и/или вызывает непереносимость, то рекомендуется переход на другой класс биологических препаратов [56].

В заключение, хочется подчеркнуть, что ЯК – прогрессирующее, медикаментозно неизлечимое заболевание. В настоящее время недостаточно добиться исчезновения симптомов ЯК, следует добиваться заживления слизистой оболочки, поддержания клинической и эндоскопической ремиссии без стероидов. Важна адекватная (своевременная) эндоскопическая оценка для принятия решения по оптимизации терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.И., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. – Москва. – 2013. – 22 с.
2. Farmer R.G., Easley K.A., Rankin G.B. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig. Dis. Sci.* – 1993;38:1137-1146.
3. Esaki M., Matsumoto T., Fuyuno Y. et al. Giant inflammatory polyposis of the cecum with repeated intussusception in ulcerative colitis: report of a case. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009;104:2873-2874.
4. Snape W.J.Jr. The role of a colonic motility disturbance in ulcerative colitis. *Keio J. Med.* – 1991;40:6-8.
5. Peyrin-Biroulet L., Cieza A., Sandborn W.J. et al.

International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease (IPNIC) group. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut.* – 2012;61:241-247.

6. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J. Crohns Colitis.* – 2012;6:991-1030.

7. Torres J., Billioud V., Sachar D.B. et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012. – Vol 18. – № 7. – p. 1356-1363.

8. Rutter M., Saunders B., Wilkinson K. et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – № 2. – p. 451-459.

9. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 2007;132: 763-786.

10. Annesea V., Dapernob M., Rutter M.D. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* – 2013. – Dec.15;7 (12):982-1018.

11. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317, № 26. – p. 1625-1629.

12. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* – 1955; 2:1041e8.

13. Baron J.H., Connell A.M., Lennard-Jones J.E. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br. Med. J.* – 1964;1:89e92.

14. Feagan B.G., Greenberg G.R., Wild G. et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N. Engl. J. Med.* – 2005 Jun 16;352:2499-2507.

15. Sutherland L.R., Martin F., Greer S. et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology.* – 1987. – Jun; 92:1894-1898.

16. Powell-Tuck J., Bown R.L., Lennard-Jones J.E. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand. J. Gastroenterol.* – 1978;13:833-7.

17. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ.* – 1989;298:82-86.

18. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy

- for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Dec 8;353:2462-2476.
19. Travis S.P., Schnell D., Krzeski P. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* – 2012;61:535-542.
20. Ardizzone S., Cassinotti A., Duca P. et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011; 9: 483-489.e3.
21. Frøslie K.F., Jahnsen J., Moum B.A. et al. IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian populationbased cohort. *Gastroenterology.* – 2007;133: 412-422.
22. Gupta R.B., Harpaz N., Itzkowitz S. et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology.* – 2007;133:1099-1105.
23. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 2011;141:1194-1201.
24. Gustavsson A., Järnerot G., Hertervig E. et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010;32:984-989.
25. Meucci G., Fasoli R., Saibeni S. et al. IG-IBD. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012;18:1006-1010.
26. Geboes K., Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut.* – 2002; 50 Suppl 3:III37-III42.
27. Riley S.A., Mani V., Goodman M.J. et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut.* – Feb. 1991; 32 (2): 174-178.
28. Bitton A., Peppercorn M.A., Antonioli D.A. et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 2001. – Jan;120 (1):13-20.
29. Hanauer S.B., Kirsner J.B. Treat the patient or treat the disease? *Dig. Dis.* – 2012;30:400-403.
30. Gupta R.B., Harpaz N., Itzkowitz S. et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology.* – 2007;133 (4):1099-1105.
31. Burger D.C., Thomas S.J., Walsh A.J. et al. Depth of remission may not predict outcome of UC over 2 years. *Gut.* – 2011; 60:A133.
32. Rubin D., Huo D., Hetzel J. et al. Increased degree of histological inflammation predicts colectomy and hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 2012;132:A19.
33. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am. J. Gastroenterol.* – 2004;99:1371-1385.
34. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Kornbluth A. et al. Delayed-release oral mesalazine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Nov;100 (11):2478-2485.
35. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Dallaire C. et al. Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Can. J. Gastroenterol.* – 2007;21:827-834.
36. Römkens T.E., Kampschreur M.T., Drenth J.P. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012;18 (1):2190-2198.
37. Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Boddu P. et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalazine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007;5:95-102.
38. Sandborn W.J., Kamm M.A., Lichtenstein G.R. et al. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007;26 (2):205-215.
39. Lichtenstein G.R., Ramsey D., Rubin D.T. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing ASCEND I and II combined analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011;33:672-678.
40. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* – 1955;2:1041-8.
41. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis: preliminary report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* – 1954;2:375-8.
42. Truelove S.C., Jewell D.P. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet.* – 1974;1:1067-70.
43. Löfberg R., Danielsson A., Suhr O. et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 1996;110:1713-1718.
44. Travis S.P., Danese S., Kupcinskis L. et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut.* – 2014. – Vol. 63. – № 3. – p. 433-441.
45. Carbonnel F., Gargouri D., Lémann M. et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous

- treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000;14:273-279.
46. Jewell D.P., Truelove S.C. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br. Med. J.* – 1974;4:627-30.
47. Paoluzi O.A., Pica R., Marcheggiano A. et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroiddependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002;16:1751-1759.
48. Ardizzone S., Maconi G., Russo A. et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* – 2006;55:47-53.
49. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 2014;146 (2):392-400.e3.
50. López-Palacios N., Mendoza J.L., Taxonera C. et al. Mucosal healing for predicting clinical outcome in patients with ulcerative colitis using thiopurines in monotherapy. *Eur. J. Intern. Med.* – 2011;22:621-625.
51. Fiorino G., Cesarini M., Indriolo A. et al. Mucosal healing in ulcerative colitis: where do we stand? *Curr. Drug. Targets.* – 2011;12 (10):1417-1423.
52. Actis G.C., Pellicano R., David E. et al. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitic cancer: a clinical-practice-based forecast. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* – 2010;9 (1):6-9.
53. Danese S., Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* – 2011;365: 1713-1725.
54. Danese S., Peyrin-Biroulet L. IBD in 2013: enriching the therapeutic armamentarium for IBD. *Nat Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014;11 (2):84-86.
55. Sandborn W.J., van Assche G., Reinisch W. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 2012;142:257-265.
56. Löwenberg M., de Boer N.K.H., Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2014; 7: 53-59.
57. Barreiro-de Acosta M., Lorenzo A., Mera J. et al. Mucosal healing and steroid-sparing associated with infliximab for steroiddependent ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis.* – 2009;3:271-276.
58. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C. et al. PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 2014. – Jan;146 (1):85-95
59. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C. et al. PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* – 2014. – Jan;146 (1):96-109.e1.

Coloplast® Care



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

Центр поддержки пациентов компании «Колопласт»

8 800 700 11 26

Звонок бесплатный

ДЕТРАЛЕКС®

очищенная микронизированная флавоноидная фракция

В КОРНЕ ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОРРОЕ



Состав*. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг; диосмин 450 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин 50 мг (10%). **Показания к применению***. Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: ощущение тяжести в ногах; боль; «утренняя усталость» ног. Симптоматическая терапия острого геморроя. **Способ применения и дозы***. Внутрь. Рекомендуемая доза при венозно-лимфатической недостаточности – 2 таблетки в сутки: 1 таблетка в середине дня и 1 таблетка вечером. Рекомендуемая доза при остром геморрое – 6 таблеток в сутки: по 3 таблетки утром и по 3 таблетки вечером в течение 4 дней, затем по 4 таблетки в сутки: по 2 таблетки утром и по 2 таблетки вечером в течение последующих 3 дней. **Противопоказания***. Повышенная чувствительность к активным компонентам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Не рекомендуется прием препарата кормящим женщинам. **Особые указания***. При обострении геморроя назначение препарата ДЕТРАЛЕКС® не заменяет специфического лечения других анальных нарушений. В том случае, если симптомы не исчезают после рекомендуемого курса терапии, следует провести проктологическое обследование и пересмотреть применяемую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами***. Не отмечалось. **Беременность и период кормления грудью***. Беременность. Эксперименты на животных не выявили тератогенных эффектов. До настоящего времени не было сообщений о каких-либо побочных эффектах при применении препарата беременными женщинами. **Кормление грудью**. Из-за отсутствия данных относительно выведения препарата в молоко кормящим женщинам не рекомендуется прием препарата. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций***. Не влияет. **Побочное действие**. Частота: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. Нечасто: колиты. Редко: головокружение, головная боль, общее недомогание, сыпь, зуд, крапивница. **Передозировка***. **Фармакологические свойства***. ДЕТРАЛЕКС® обладает венотонизирующим и ангиопротективными свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. По 15 таблеток в блистере (ПВХ/Ал). По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 15 таблеток в блистере (ПВХ/Ал). По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

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

При остром геморрое – до 6 таблеток в день

Флеботропный препарат №1 в мире и в России^{1,2,3}

1. Данные IMS по объемам продаж в 2012 году; 2. Данные COMCON, апрель, 2012; 3. Данные GFK, опрос хирургов, февраль 2012.

